Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

2. Ausgabe 2016
3,50 Euro



Angeborene Herzfehler

Awareness-Kampagne „Herz für Kinderherzen“



■ **Seltene Erkrankungen**
Neugeborenen-Screening



■ **Hämophilie A**
Moderne Faktorkonzentrate
Fc-Fusionstechnologie



■ **Schilddrüsenerkrankungen**
Update Jodversorgung

Inhalt

03 ■ ***Die Hämophilie***
Dr. med. Georg Goldmann
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

06 ■ ***COPD – Paradigmenwechsel in der Therapie***
Prof. Dr. med. Felix Herth

09 ■ ***Der Essentielle Blepharospasmus***
Prof. Dr. med. Peter Roggenkämper

12 ■ ***Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON)***
Prof. Dr. med. Thomas Klopstock

15 ■ ***Erkrankungen der Schilddrüse – folgenschwer, aber gut behandelbar***
PD Dr. med. Joachim Feldkamp

18 ■ ***Mukoviszidose (Cystische Fibrose)***
PD Dr. med. Olaf Sommerburg

21 ■ ***Multiples Myelom: Neue Therapieoptionen durch monoklonale Antikörper***
Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

24 ■ ***Die Sichelzellkrankheit – (zu) lange unbeachtet***
Dr. med. Stephan Lobitz

27 ■ ***Das Neugeborenenscreening – frühe und präventive Diagnostik***
Prof. Dr. med. Stefan Kölker

30 ■ ***Angeborene Herzfehler – häufigste angeborene Fehlbildung***
Prof. Dr. med. Nikolaus Haas
Dr. med. Sarah Ulrich

33 ■ ***Gastrointestinale Stromatumore (GIST) als interdisziplinäre Herausforderung***
Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reichardt

36 ■ ***Glioblastom – der hirneigene Tumor***
Prof. Dr. med. Ullrich Meier
Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Lemcke



Liebe Leser,

auch für diese Ausgabe unseres bundesweit verbreiteten Medizinmagazins konnten wir wieder hochkarätige, national und international anerkannte Spezialisten als Fachautoren zu den unterschiedlichsten Krankheitsbildern und den entsprechenden therapeutischen Optionen gewinnen. Die jeweiligen Erkrankungen werden in Übersichts- oder Schwerpunktbeiträgen hinsichtlich Ursachen, Prävalenz, Differentialdiagnostik und Therapie thematisiert.

Wir möchten uns an dieser Stelle explizit bei allen Medizinern, die für Forum Sanitas fachkompetent und verständlich publizieren, für die informativen Beiträge sowie die eingebrachte Zeit bedanken, die jeder unserer Autoren neben dem ohnehin arbeitsintensiven Klinikalltag investiert hat. Die Durchsicht und Bearbeitung der Korrektur- und Freigabedateien erfordert zusätzliche Kapazitäten und persönlichen Einsatz. Unseren Autoren, die in erster Linie Ärzte sind, wird viel abverlangt. In „Forum Sanitas" findet sich aufgrund der Autorenklientel eine zuverlässige und aktuelle medizinische Berichterstattung. Die Artikel werden als wissenschaftliche Arbeiten mit fundierten Literaturhinweisen und Quellenangaben eingereicht. Diese müssen bisweilen aufgrund der limitierten redaktionellen Seiten redigiert werden. Auf Anfrage stellen wir die gewünschten Unterlagen ärztlichen Kollegen gerne nachträglich zur Verfügung.
info@forum-sanitas.com

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

BONIFATIUS
DRUCKEREI | HANDEL | MEDIENGESTALTUNG | VERLAG

Mit mineralölfreien Farben alkoholfrei und klimaneutral drucken.
Unsere Druckverfahren halten qualitätsgeprüfte Standards ein. Durch die Kombination von neuester Technik und ökologischen Materialien sowie dem Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druckergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas
erscheint alle drei Monate, Auflage: 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. J. Feldkamp, Dr. med. G. Goldmann
Prof. Dr. med. H. Goldschmidt, Prof. Dr. med. N. Haas
Prof. Dr. med. F. Herth, Prof. Dr. med. Th. Klopstock
Prof. Dr. med. St. Kölker, PD Dr. med. J. Lemcke
Dr. med. St. Lobitz, PD Dr. med. P. Reichardt
Prof. Dr. med. P. Roggenkämper, Dr. med. Y. Sankawa
PD Dr. med. O. Sommerburg, Dr. med. S. Ulrich

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
Lesezirkel – 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 Genehmigung der Chefredaktion oder der jeweiligen Autoren gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig. Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar. Für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bildmaterial wird keine Haftung übernommen

Titelbild
Universitätsklinikum Heidelberg

Von der Direktblut-übertragung bis zu halbwertszeitverlängernden gentechnisch hergestellten Gerinnungsfaktorkonzentraten



Die Hämophilie

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

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

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. Das Wort 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 Unterscheidung zwischen Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) und B (Faktor- IX-Mangel) durch Biggs sowie 1984 die Klonierung der Gene F8 und F9 durch Gitschier. 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 gelang es, die Therapie für die betroffenen Patienten deutlich zu vereinfachen bei gleichzeitiger Steigerung der Effizienz.

Meilensteine der Faktorersatztherapien:

Bis in die 1950er Jahre:
Einzige Möglichkeit der Substitutionstherapie im Blutungsfalle mittels Vollblut-, oder Plasma-Infusionen

1950er Jahre:
Die sogenannte „Cohn-Fraktion" ist ein Eiweißgemisch, das auch Faktor VIII enthielt und aus menschlichem Plasma durch Zugabe von Alkohol gewonnen wurde.

1963:
Das Faktor VIII Protein lässt sich als Kryopräzipitat aus gefrorenem menschlichem Plasma gewinnen. Die Entdeckung von J. Pool führte 1966 zum ersten konzentrierten Faktor VIII Medikament.

1970er Jahre:
In Deutschland beginnt die sogenannte ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung. Patienten erhielten Faktorkonzentrate und waren dadurch in der Lage sich selbstständig im Falle eines Blutungsereignisses, später auch prophylaktisch, Gerinnungsfaktor zu substituieren.

1992:
Erstes gentechnisch hergestelltes Faktor-VIII-Präparat kommt auf den Markt

2015:
Markteinführung des ersten halbwertszeitverlängertem Faktor-VIII-Präparates. Die Fusionsproteintechnologie ermöglicht eine natürliche Halbwertzeitverlängerung.



Dr. med. Georg Goldmann



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg



Das Hämophiliezentrum Bonn

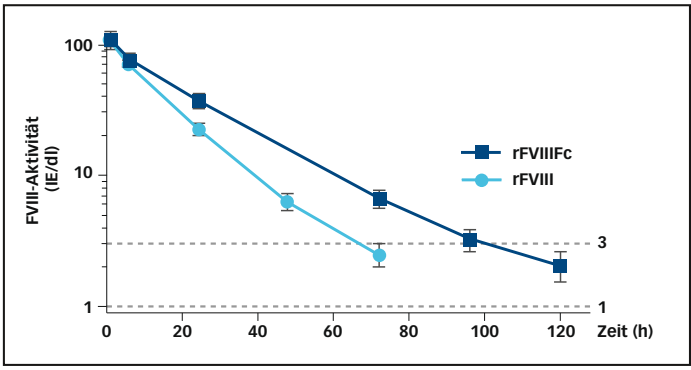
Die in den 1960er-Jahren in den USA eingeführte ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung wurde in Deutschland mit Errichtung des Lehrstuhls für „Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin" 1969 an der Universitätsklinik Bonn durch Prof. Dr. Hans Egli und Dr. Hans Hermann Brackmann erfolgreich etabliert. Das am Institut befindliche Hämophiliezentrum wurde im Verlauf der folgenden Jahre zu einem der weltweit größten Versorgungszentren für Patienten mit Hämophilie A und B, Von-Willebrand-Syndrom (vWS) und selteneren schweren hämorrhagischen Diathesen (Blutungserkrankungen) mit derzeit über 1000 Patienten. Seit 2005 wird das Hämophiliezentrum Bonn von Prof. J. Oldenburg geleitet. Die hämostaseologische Versorgung der Patienten mit Hämophilie findet ambulant und auch während einer notwendigen stationären Behandlung durch die Mitarbeiter des Hämophiliezentrums in Kooperation mit den klinischen Disziplinen statt. Das Hämophiliezentrum verfügt für ambulante und stationäre Patienten zudem über einen rund um die Uhr besetzten ärztlichen Notdienst sowie für die psychosoziale Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen über eine angegliederte psychologische Beratungsstelle. Für die Durchführung der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung beziehen die Patienten ihre individuell verordneten Gerinnungsfaktorkonzentrate über das Institut. Des Weiteren gehört zum Hämophiliezentrum ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapierelevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden/7 Tage) durchgeführt werden.

Therapie mit Faktorkonzentraten

Die Hämophilie ist nicht heilbar, aber mit speziellen Medikamenten (Faktorkonzentraten), die den fehlenden Gerinnungsfaktoren ersetzen erfolgreich zu behandeln.



Abb. 2
Rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII, Fc-Fusionsprotein [rFVIIIFc]



Vergleich der Pharmakokinetik von Elocta (rFVIIIFc) und herkömmlichen FVIII
Abb. modifiziert nach Mahlangu [3]

Wenn der 73-jährige Hans Kleist von seiner Kindheit berichtet wirkt er sehr ernst und nachdenklich. „Schon im Kleinkindesalter traten bei mir immer wieder Hämatome an verschiedensten Körperstellen auf. Zur ersten richtig großen Blutung ins rechte Kniegelenk ist es 1945 gekommen. Da gab es außer Ruhighalten und tröstenden Worten der Mutter keine Möglichkeiten der Therapie. Auch in den darauffolgenden Jahren kam es zu immer wieder schweren Blutungsereignissen in Muskeln und Gelenken. Jede kleine Aktivität wie Schlittenfahren oder Fußballspielen wurde in den meisten Fällen mit einer Blutung gestraft. Bei ganz schweren Blutungen, mussten immer wieder direkte Blutübertragungen initial von meiner Mutter und später von immer extra dafür einbestellten Blutspendern erfolgen. Ich erinnere mich noch gut daran, was das für ein großer Aufwand war. Die Übertragungen dauerten oft einen halben Tag lang und oft mussten wir abbrechen, weil ich das Blut nicht gut vertragen habe. Ohne meine Mutter hätte ich das nicht geschafft.

Besser wurden die therapeutischen Möglichkeiten in den fünfziger Jahren. In einer Spezialklinik in Köln wurde erstmals die Hämophilie A diagnostiziert. Im Falle eines Blutungsereignisses erhielt ich dann erstmals die sogenannte „Cohn-Fraktion" ein Eiweißgemisch, das auch Faktor VIII enthielt und aus menschlichem Plasma durch Zugabe von Alkohol gewonnen wurde. Daneben wurden durch Ruhigstellung mittels Anlage eines Gipses und später verschiedenster Schienenapparate – oft im Rahmen von Krankenhausaufenthalten – versucht die durch die immer wiederkehrenden Blutungen betroffenen Gelenke zu entlasten. Diese Maßnahmen waren enorm belastend. Aus Angst vor Fehlzeiten während der Ausbildung, bin ich trotz Schmerzen mit Krücken zur Arbeit gegangen. Das war eine harte Zeit.

Ich wurde 1973 sogar Leiter einer großen Sparkasse. Das war dann auch die Zeit, in der sich die Therapie meiner Hämophilie komplett änderte. Ich hatte zufällig von einer neuartigen Behandlungsmethode für Bluter, der sogenannten ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung gelesen, die in einem speziellen Behandlungszentrum an der Uni-Klinik-Bonn angeboten wurde. Ich erhielt dann erstmals regelmäßige Faktor-VIII-Gaben. Die Ärzte haben mich in die Heim Selbstbehandlung eingewiesen. Durch diese vorbeugende Therapie kam es in den Folgejahren nur noch selten zu großen Blutungsereignissen und ich hatte demzufolge nur ganz selten blutungsbedingte Ausfälle in Beruf und Freizeit.

Natürlich war die Zubereitung der damals noch ausschließlich plasmatischen Faktorpräparate im Vergleich zu heute immer noch sehr zeitaufwendig. Der Faktor bzw. das Pulver befand sich in großen Glasflaschen, die strikt im Kühlschrank zu lagern waren und mit einem im Vergleich zu heute fast 10- fachen Volumen an Wasser aufbereitet werden mußten. Die ganze Prozedur dauerte je nach Menge oft über zwei Stunden. Der kalte Faktor mußte zunächst erwärmt werden. Auch das Auflösen mit dem Wasser für Injektionszwecke gestaltete sich oft langsam, aufgrund der oft schwierigen Löslichkeit des Faktorpulvers. Ebenso waren Unverträglichkeitsreaktionen auf die eiweißhaltigen Konzentrate damals gar nicht selten. Solche Reaktionen waren immer sehr unangenehm und manchmal auch bedrohlich. Geschäftsreisen oder Urlaubsfahrten erforderten immer eine genaue Planung, weil ja die Kühlkette für den Faktor eingehalten werden mußte. Ich hatte damals Angst vor jedem Stau, dass meine Kühlakkus nicht ausreichen würden oder der Hotel Kühlschrank zu klein war. Es hat in den letzten vierzig Jahren viele Neuerrungen bei den Gerinnungsfaktorkonzentraten gegeben. Mittlerweile enthält mein aktuelles sogenanntes halbwertzeitverlängertes rekombinantes Faktorkonzentrat nur noch ca. 3 ml Flüssigkeit und ist damit in wenigen Minuten unproblematisch in die Vene zu applizieren. Zudem muss ich es aufgrund einer verlängerten Wirksamkeit im Blut nur noch zweimal die Woche anwenden, was zu einer Schonung meiner leider durch tausende Injektionen in den letzten vierzig Jahren etwas mitgenommenen Venen führt. Inzwischen kann ich ein unbeschwertes und nahezu normales Leben führen."

Natürliche Halbwertszeit-verlängerung durch Fc-Fusionstechnologie

Die Fc-Fusionstechnologie ist eine etablierte Methode, um die Halbwertszeit von pharmakologischen Proteinen zu verlängern. Diese wird bereits seit mehr als 15 Jahren bei zahlreichen zugelassenen Produkten verwendet und hat sich beispielsweise in der Therapie der Psoriasis und rheumatoiden Arthritis bewährt.

Antikörper oder Immunglobuline sind Teil der natürlichen Immunabwehr. Der untere Teil der „Y"-förmigen Immunglobuline ist der sogenannte Fc-Teil, der bei allen Immunglobulinen gleich aufgebaut ist. Aufgrund dieses Fc-Teils durchlaufen diese Antikörper quasi einen internen natürlichen Recycling Prozess und stehen dem Körper erneut zur Abwehr zur Verfügung.

Die Fc-Fusionstechnologie wurde entwickelt, um die Halbwertszeit der FVIII-Ersatztherapie zu erhöhen und somit eine verlängerte hämostatische Protektion für Patienten mit Hämophilie A bei gleichzeitiger Verminderung der Injektionsfrequenz zu erreichen, als es zur Zeit verfügbare Präparate können. Der aktive Wirkstoff des Faktor VIII Moleküls ist dabei kovalent an den Fc-Teil von humanem Immunglobulin G1 (IgG1) gebunden. Die Struktur und Konformation des rekombinanten Faktor VIII und des Fc-Teils werden nicht durch die Fusion miteinander beeinträchtigt. Dies ermöglicht die Wiederverwertung durch den FcRn-Weg, sowie eine verlängerte Halbwertszeit zu konventionellen rFVIII Moleküle. Die Abbildung 1 zeigt dabei vereinfacht den natürlichen Recycling-Prozess der über den sogenannten neonatalen Fc-Rezeptor FcRN abläuft. Seit Ende letzten Jahres ist das erste halbwertszeitverlängerte, rekombinante Faktor VIII-Präparat in Europa zugelassen. Durch diesen natürlichen Recyclingmechanismus konnte die Halbwertszeit um den Faktor 1,5 verlängert werden. Die Fusion an den Fc-Teil von IgG1 resultiert in einer Halbwertszeitverlängerung und bewahrt dessen Funktion als Gerinnungsfaktor. Dabei konnte eine vergleichbare Aktivität wie endogener Faktor VIII und andere, rekombinante FVIII-Produkte gezeigt werden. (Abb. 2)

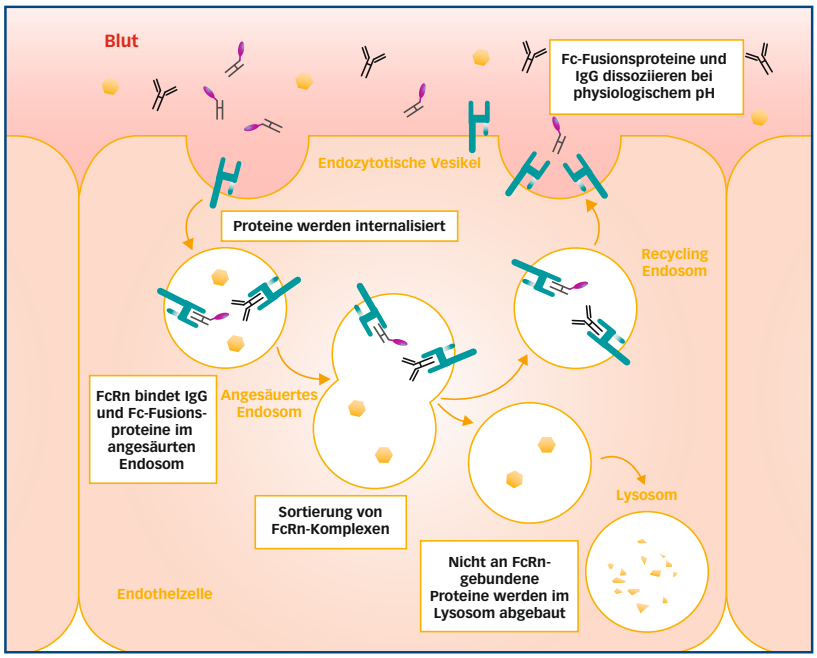


Abb. 1: FcRn-Recycling-mechanismus von Fc-Fusionsproteinen Abb. modifiziert nach Roopenian und Shapiro [1-2]

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. 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 3 x wöchentlich und bei der Hämophilie B 2 x wöchentlich in die Vene gespritzt werden um einen ausreichenden Wirkspiegel im Blut aufrecht erhalten zu können.

Ein Ziel der Forschung zu neuen Medikamenten für Bluter ist es dieses Zeitintervall zu verlängern oder vielleicht zukünftig sogar ohne intravenöse Injektion auszukommen. Daneben wird zunehmend an Medikamenten geforscht, die auch bei Hämophilie-Patienten eingesetzt werden können, bei denen normale Faktorpräparate aufgrund von Immunreaktionen, sogenannten Hemmkörperbildungen gegen den zugeführten Gerinnungsfaktor nicht mehr wirken.

Dazu werden derzeit in Studien verschiedene Techniken erprobt wie Fusionstechniken, Pegylierung, Protein-Sequenz-Modifizierungen und alternative Ansätze wie ein bispezifischer Antikörper, der FVIII (Hämophilie A) imitiert sowie ein monoklonaler Antikörper, der die Wechselwirkung zwischen den Gerinnungsfaktoren TFPI und FXa inhibiert.

Bei den FIX-Neu-Entwicklungen (Hämophilie B) sind signifikante Halbwertszeitverlängerungen bis 100 h und damit Substitutionsintervalle zwischen 1-2 Wochen möglich.

Bei den zum Teil bereits zugelassenen neuen FVIII-Präparaten (Hämophilie A), deren Wirkungsverlängerung auf einer Fc-Fusionstechnologie (siehe Infokasten) beruht sind bisher, aufgrund der Wechselwirkung zwischen FVIII und von-Willebrand-Faktor und des natürlichen Recyclingprozesses Steigerungen der Halbwertszeit auf das ca. 1,5 fache möglich (15-18 h).

1. Roopenian et al., J Clin Immunol 2010; 30(6): 790–797.
2. Shapiro, Expert Opin Biol Ther 2013; 13(9): 1287–1297.
3. Mahlangu et al., Blood 2014; 123(3):317-25

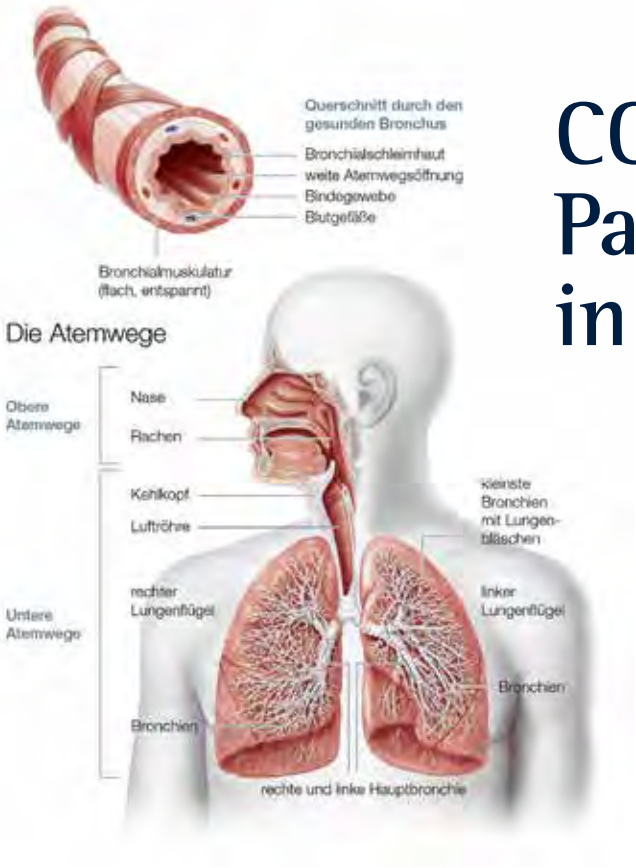
Informationen

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

■ **Interessengemeinschaft**
Hämophiler e.V.
Bundesgeschäftsstelle
Wilhelmstr. 2, D-53604 Bad Honnef
Telefon: +49 (0) 2224 980 5988
Telefax: +49 (0) 2224 980 5987
E-mail: mail@igh.info

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

■ **Swedish Orphan Biovitrum GmbH**
Robert-Bosch-Str. 11b
63225 Langen. Germany
www.sobi.com



COPD – Paradigmenwechsel in der Therapie

Auch nach neusten Leitlinien handelt es sich bei der COPD (chronic obstructive pulmonary disease) um eine chronische verengende Atemwegserkrankung, die in der Regel progredient und irreversibel verläuft. Als Ursache werden chronische Entzündungsprozesse in den Atemwegen und im Lungengewebe diskutiert. Inzwischen ist bekannt, dass die COPD mit vielen Begleiterkrankungen einhergeht. Aktuelle Studien zeigen auch, dass in der Regel 4–5 weitere chronische Erkrankungen neben der COPD bei den Patienten vorliegen. Hier vorrangig kardiovaskuläre, muskuläre, aber auch endokrinologische wie Diabetes (Abb. 1). Nach aktuellen Daten sind in Deutschland ca. 8 Mio. Menschen von einer COPD betroffen, wobei sicher eine große Zahl von Patienten bisher noch nicht diagnostiziert worden ist.

Erkrankung	Häufigkeit (%)
Hyperglykämie	54
Atheriosklerose	53
Hypertonie	48
Dylipidämie	36
Osteoporose	31
Muskelschwund	28
Übergewicht	23
Nierenfunktionseinschränkung	22
Angst	21
Depression	16
Untergewicht	14
Myokardinfarkt	9
Anämie	5

Abb. 1: Wahrscheinlichkeit unterschiedlicher Komorbiditäten eines COPD Patienten (Nach van Fleteren)



Prof. Dr. med. Felix Herth

Ursächlich für die Entstehung einer COPD gilt in Deutschland weiterhin das aktive (und auch passive) Zigarettenrauchen als der Hauptverursacher einer COPD; so wie das Kochen über offenem Feuer, welches insbesondere in Entwicklungsländern die Hauptursache für die Entwicklung dieser Atemwegserkrankung darstellt. Darüber hinaus begünstigen Umweltgifte wie Abgase oder Staubbelastung am Arbeitsplatz aber selbstverständlich auch eine genetische Vorbelastung die Entstehung der COPD.

Schleichende Symptome sind sicher mit ein Grund für die doch bestehende hohe Zahl an nicht erkannten COPD-Patienten. So sind die Hauptsymptome Atemnot, Husten und Auswurf (AHA-Effekte/Symptome) doch initial geringer ausgeprägt und entwickeln sich erst im Verlauf der Erkrankung zu einem Ausmaß, welches den Betroffenen zum Arzt führt. Würde die COPD in früheren Stadien erkannt und könnten therapeutische Maßnahmen frühzeitig umgesetzt werden, ist zu erwarten, dass es zu einer wesentlich geringeren Krankheitsprogression kommt. Die Forderungen gehen dahin, dass Menschen die geraucht haben, älter als 40 sind und zumindest einen gelegentlichen Husten aufweisen, einem Lungenfunktionstest zugeführt werden sollten.

Mit Fortschreiten der Erkrankung zeigt sich, dass die Belastungsdyspnoe, die das vorrangige Symptom darstellt, wohl am häufigsten zur Diagnose führt. Nach Diagnosestellung mittels Anamneseerhebung, körperlicher Untersuchung und auch Lungenfunktionstestung, erfolgt eine **Klassifikation der COPD.** Seit Anfang 2012 empfiehlt die Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD) nicht nur wie bisher, strikt nach dem Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung, sondern auch den Symptomen zu klassifizieren. An der Stelle der ehemaligen Säulenklassifikation fließt jetzt neben der Lungenfunktionsmessung auch das Beurteilen des Exazerbationsrisikos sowie ein Symptomscore ein, der mittels eines Fragebogens erhoben wird. Hierbei wird meist der sogenannte COPD Assessment Test (CAT) benutzt, der anhand von 8 Aussagen eine Abschätzung der Symptomlast des Patienten zulässt. Unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Ausprägung erfolgt dann eine Einteilung in die Gruppen A-D (Abb. 2). In Gruppe A z.B. gehören Patienten mit niedrigem Exazerbationsrisiko und geringen Symptomen; die Gruppe D spiegelt die Betroffenen mit hohem Risiko und vermehrten Symp-

tomen wieder. (Das bedeutet, mindestens 2 Exazerbationen pro Jahr und einem CAT-Test mit einem Ergebnis von größer 10 Punkten.) Die neue Einteilung stellt die Heterogenität der Erkrankung zweifelsweise besser dar und es resultieren neue Therapieempfehlungen. (http://www.atemwegsliga.de/copd-assessment-test.html)

Ob diese neuen Therapieoptionen tatsächlich zu einer Besserung der Patientenversorgung führen, muss zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch offen bleiben. Erst der Verlauf wird zeigen, inwieweit dieses teilweise komplexe Schema zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens führt und sich die entsprechenden Verbesserungen für die Patienten dann auch wirklich erzielen lassen.

Therapeutisch stehen weiterhin 3 unterschiedliche inhalative Substanzklassen zur Verfügung. Neben den kurzwirksamen Sprays (SABA, SAMA, SABA/SAMA-Kombinationen), die der Patient im Bedarfsfall benutzen soll, stehen für die Dauertherapie heutzutage langwirksame Inhalatoren zur Verfügung (LAMA/LABA/ICS). Hierbei handelt es sich um sogenannte langwirksame Betamimetika, langwirksame Anticholinergika und inhalative Corticosteroide. Neben den Inhalativa wird in den Empfehlungen dann in den Gruppen C und D empfohlen, Patienten mit einem hohen Infektrisiko zusätzlich mit Roflumilast, einem Phospodiesterase-4-Hemmer also einer weiteren Substanzklasse, zu behandeln.

Somit stellt die inhalative Therapie auch in der neuen GOLD-Klassifikation die Hauptsäule dar. Betrachtet man die Empfehlungen der GOLD-Leitlinien, wird deutlich, dass in den Klassen ohne erhöhtes Exazerbationsrisiko (A&B), eine bronchodilatatorische Therapie (LAMA und/oder LABA) empfohlen wird. Betrachtet man da hingehend die Verschreibungszahlen in Deutschland zeigt sich, dass auch in Deutschland in den frühen COPD-Stadien A und B noch bis zu 40% der Patienten mit einem inhalativen Corticosteroid behandelt werden, dies nicht immer zum Vorteil der Patienten. Zwischenzeitlich liegen ausreichend Studiendaten vor, dass Patienten ohne Exazerbationsanamnese und einer Lungenfunktion mit einer FEV1 > 50% Soll von einer reinen bronchodilatatorischen Therapie deutlich besser profitieren. Eine rein bronchodilatatorische Therapie ist möglich mit einer LAMA oder LABA-Monotherapie oder neuerdings mit Fixkombinationen aus LABA/LAMA. Bei Patienten mit < 2 Exazerbationen in der Anamnese zeigen sich die LAMA/LABA-Fixkombinationen der ICS/LABA-Therapie und auch der Monotherapie hinsichtlich der Lungenfunktion überlegen. Unter dem Aspekt, dass eine inhalative Steroidtherapie nicht für jeden Patienten indiziert ist, muss in deutschen Praxen ein Umdenken stattfinden.

In einer großen **Studie mit fast 2500 Teilnehmern** konnte gezeigt werden, dass Patienten nach Absetzen des inhalativen Corticosteroids nicht destabilisiert werden. Nach Absetzen des inhalativen Corticosteroid kam es nicht zu einer erhöhten Exazerbationsrate. Daher sollte Patienten, die nicht auf inhalatives Corticosteroid angewiesen sind, auch keines verordnet werden.

Für diese Patienten hat sich in den vergangenen 3 Jahren die Gabe einer dualen Bronchodilatation, sprich einer Fixkombination aus LABA und LAMA, als Therapiealternative gut etabliert.

Es stehen hier 4 verschiedene Präparate zur Verfügung, wobei sich die Präparate hauptsächlich in der Anwendungshäufigkeit unterscheiden. Es besteht die Möglichkeit, den Patienten mit einer 1x Gabe täglich zu therapieren, alternativ kann auch eine Morgen- und Abenddosis gewählt werden. Dies erweitert unsere therapeutischen Optionen. Insbesondere Patienten mit nächtlichen und frühmorgendlichen Beschwerden (laut Studiendaten soll dies bei ungefähr 30 % der Patienten zutreffen) profitieren mehr von einer zweimaligen Gabe anstelle der einmaligen Gabe. Ebenso sollte bedacht werden, dass Patienten die jahrelang eine zweimal Gabe gewöhnt waren, dies eventuell auch aus persönlichen Sicherheitsaspekten bevorzugen. Bezüglich der Therapie der COPD liegt der Vorzug primär auf einer Bronchodilatation.

In Expertenkreisen jedoch unbestritten auch die Meinung, dass manche Patienten durchaus von einer inhalativen Corticosteroidtherapie profitieren. Hier benutzen Fachärzte in den vergangenen Jahren nur die sog. Exazerbationshistorie, sprich das Auftreten von akuten Verschlechterungen als Hinweis, ob ein Patient von einer ICS-Therapie profitiert oder nicht. Laut Klassifikationen waren Patienten, die mehr als 2 Exazerbationen pro Jahr aufwiesen, mit ICS zu behandeln. Hier zeigen jedoch



Das neue Gebäude der Thoraxklinik Heidelberg besteht aus einem OP-Trakt mit 4 OP-Sälen mit modernster technischer Ausstattung, einer hochspezialisierten Intensivstation mit 16 Betten, einer der modernsten Weaningstationen (Pneumologische Intensivstation) in Deutschland sowie neu gestalteten Funktionsbereichen wie Sterilisationsabteilung, Klinikapotheke und dem neuen Haupteingang der Klinik.

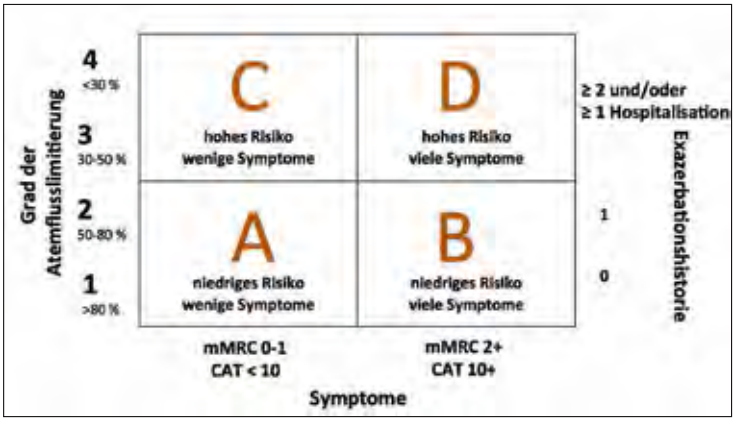


Abb. 2

Abkürzungen

ICS = Inhalative Corticosteroide
LABA = Langwirksame B-mimetika
LAMA = langwirksame Anticholinergika
LABA/LAMA-Kombination = Fixkombination aus langwirksame B-mimetika und langwirksame Anticholinergika
SABA = Kurzwirksame B-mimetik
SAMA = kurzwirksame Anticholinergika
SABA/SAMA-Kombination = Fixkombination aus kurzwirksame B-mimetika und kurzwirksame Anticholinergika

Informationen

■ **Thoraxklinik Universitätsklinikum Heidelberg**
Univ.-Prof. Dr. med. Felix Herth, PhD, Dsc., FCCP, Chairman and Head Dep. of Pneumology and Critical
Care Medicine,
Amalienstr. 5,
69126 Heidelberg,
Tel. 06221.396-0,
www.med.uni-heidelberg.de

■ **Patientenorganisation Lungenemphysem COPD Deutschland**
Jens Lingemann
Tel. 02324.999000,
patientenorganisation@lungenemphysem-copd.de
www.lungenemphysem-copd.de

■ **9. Symposium – Lunge, 10. September 2016**
9:00 – 17:00 Uhr
LWL-Industriemuseum
Westfälisches Landesmuseum für Industriekultur
Henrichshütte in Hattingen
Werksstrasse 31-33
45527 Hattingen
www.copd-deutschland.de/symposium-2016

Die Teilnahme an der Veranstaltung ist kostenlos. Da es sich um eine öffentliche Veranstaltung handelt sind Reservierungen nicht möglich. Der gesamte Veranstaltungsbereich ist behindertengerecht und barrierefrei. Auf dem gesamten zur Veranstaltung gehörenden Gelände gilt sowohl in allen Innen- als auch Außenbereichen sowie direkt vor allen Eingängen striktes Rauchverbot. Die kostenlose Befüllung der gängigen Flüssigsauerstoff Mobilgeräte ist für die Besucher des Symposiums ganztägig gewährleistet.

Die richtige Anwendung des Genuair® Inhalators



- *Inhalation vorbereiten*
  - *Entfernen Sie zunächst die Schutzkappe auf dem Mundstück durch leichtes Zusammendrücken auf der Seite und Abziehen nach vorne.*
  - *Halten Sie den Inhalator waagerecht mit der farbigen Taste nach oben, drücken Sie diese bis zum Anschlag kräftig nach unten: Vergessen Sie nicht, die Taste wieder los zu lassen. Das farbige Kontrollfenster zeigt nun grün an.*
- *Ausatmen:*
  - *Langsam und entspannt ausatmen, keinesfalls in den Pulverinhalator.*
- *Einatmen:*
  - *Mundstück mit den Lippen fest umschließen.*
  - *Kräftig und möglichst tief einatmen. Ein deutliches Klicken bestätigt die Freisetzung des Wirkstoffs. Lassen Sie sich durch das Geräusch nicht irritieren, sondern atmen Sie auch nach dem Klicken weiter tief ein um sicher zu stellen, dass die komplette Dosis inhaliert wird.*
- *Atem für etwa 5-10 Sekunden anhalten.*
  - *Mundstück aus dem Mund nehmen.*
- *Ausatmen:*
  - *Langsam ausatmen. Nicht in das Gerät blasen.*
  - *Prüfen Sie, ob das Kontrollfenster wieder rot anzeigt. Steht es unverändert auf grün, sollten Sie die Inhalation also den Vorgang des Einatmens wiederholen.*
  - *Nach der Inhalation setzen Sie die Schutzkappe wieder auf das Mundstück.*
  - *Das Zählwerk zeigt die noch vorhandenen Einzeldosen in Zehnerschritten an: Auch wenn ein rotgestreifter Strich erscheint, können Sie den Inhalator noch verwenden. Es bedeutet jedoch, dass Sie sich der letzten Dosis nähern und Sie sich einen neuen Inhalator besorgen sollten. Ist die letzte Dosis erreicht, wird die farbige Taste blockiert. Sie können noch einmal inhalieren und müssen ab dann einen neuen Genuair-Inhalator einsetzen.*

Quelle/www.atemwegsliga.de

neuere Analysen von großen Studien, dass uns zukünftig ein einfach zu messender Blutwert eventuell weiterhilft, die individuell richtige Entscheidung besser zu treffen. In mehreren Analysen zeigte sich, dass die Eosiniophilie im Blut einen wahrscheinlichen **Biomarker** darstellt. In den unterschiedlichen Studien zeigte sich, dass eine eosinophilen Zahl von mehr als 2 % im Blut oder über 250µl einen Hinweis gibt, ob eine inhalative Corticosteroidtherapie sinnvoll erscheint. Es ist damit zu rechnen, dass im Verlauf diesen Jahres ein definitiver Schwellenwert empfohlen wird. Dieser einfach zu bestimmende Blutwert sollte es dann auch den Hausärzten und Allgemeinmedizinern ermöglichen, unter Berücksichtigung der Exazerbationshistorie und Messung der Lungenfunktion zu entscheiden, ob ein Patient versuchsweise mit einer inhalativen Corticoidtherapie behandelt werden sollte. Insbesondere Patientenkohorten mit hoher eosinophilen Zahl, die wohl das höchste Risiko für eine Exazerbation aufweisen, sollten dann mit einer Kombination von LAMA/LABA/ICS behandelt werden..

Neben all den medikamentösen Therapien sollte jeder Patient auch zu physischer Aktivität angehalten werden. Auch die **GOLD Empfehlungen** sprechen sich klar für regelmäßige körperliche Aktivitäten, pulmonale Rehabilitation und Lungensport aus. Analysiert man Daten aus Deutschland, zeigt sich, dass nur 8% der COPD Patienten in eine **Lungensportgruppe** eingeschlossen sind- und dass auch nur wenigen Betroffene regelmäßig rehabilitative Maßnahmen angeboten werden. Die Evidenz einer regelmäßigen Trainingstherapie ist hoch, Lungensport steigert Belastbarkeit und Lebensqualität, verbessert das Ansprechen auf langwirksame Bronchodilatatoren, reduziert Atemnot, Hospitationsraten und sogar die Sterblichkeit. Hier müssen Strukturen geschaffen werden, die es ermöglichen, dass COPD-Patienten flächendeckend mit entsprechenden Kursen unter fachlicher Anleitung versorgt werden. Niedergelassene Kollegen sollten ihre Patienten regelmäßig auf körperliche Aktivität und besondere Programme für COPD Erkrankte hinweisen.

Zusammenfassend zeigt die COPD-Therapie im Jahr 2016 einen deutlichen Wandel. Waren vor 10 Jahren die inhalativen Corticosteroide das Mittel der Wahl, ist die Therapie heute an individuelle Erfordernisse anzupassen. Arzneimittel stehen in verschiedenen Inhalatoren zur Verfügung, was es dem Therapeuten erleichtert, eine patientenadaptierte Auswahl des Inhalators zu treffen. Ebenso stehen Optionen als einmal oder zweimal Gabe zur Verfügung. Mit dem Messen der eosinophilen Zahl im Blut, steht zukünftig ein Biomarker in der täglichen Praxis zur Verfügung, der dem Mediziner erlauben wird, zu entscheiden, ob der Patient zusätzlich zu der bronchodilatativen Therapie einer inhalativen Corticosteroidtherapie bedarf. Neben den medikamentösen Optionen müssen ärztliche und medizinische Bemühungen dahingehen, den Patienten zu motivieren und zu aktivieren, sich regelmäßigen körperlichen Aktivitäten zu unterziehen. Mittels dieser Maßnahmen sollte es gelingen, die COPD-Patienten auch über einen längeren Zeitraum stabil zu halten.

Literatur beim Verfasser

Der Essentielle Blepharospasmus



Bei dieser Krankheit handelt es sich um eine willentlich nicht beeinflussbare, beidseitige Verkrampfung der Augenlider. Allgemein ist Blepharospasmus die medizinische Bezeichnung für Lidkrampf, der auch beispielsweise bei einer Augenentzündung, bei Blendung und bei Fremdkörpern im Bindehautbereich auftreten kann. „Essentiell" bedeutet hier: die Ursache ist nicht bekannt. Dies gilt zum Teil noch heute, allerdings nimmt man an, dass in einer bestimmten Gegend des Gehirns, nämlich in der der Basalganglien, fehlerhafte Nervenimpulse erzeugt werden, die zu einem Lidschluss führen.

Beschwerden der Patienten

Betroffen sind vorwiegend, aber nicht ausschließlich, Menschen in der zweiten Lebenshälfte, Frauen etwas häufiger als Männer. Die Krankheit ist recht selten (ca. 1 Patient auf 10 000 Einwohner). So ist zu erklären, dass die richtige Einschätzung der Beschwerden der Patienten seitens der zu Rate gezogenen Ärzte nicht immer auf Anhieb gelingt. Obwohl es sich um eine organische Erkrankung handelt, gibt es doch auf die Beschwerden zahlreiche Einflüsse von äußeren Umständen; auch die seelische Befindlichkeit spielt eine Rolle. Regelmäßig berichten unsere Patienten, dass sie stärkere Beschwerden haben bei Stress, Ärger, Schicksalsschlägen und anderen belastenden Situationen. In geschlossenen Räumen sind die Beschwerden geringer als draußen. Sobald sich Patienten hinlegen oder auch schlafen, sind sie meist beschwerdefrei. (Dies gilt nicht für einseitige Lidkrämpfe - Spasmus hemifazialis genannt - die eine gänzlich andere Ursache haben und hier nicht abgehandelt werden sollen).

Seltsam ist auch, dass bei speziellen Tätigkeiten die Beschwerden oft deutlich geringer werden. Meist nehmen sie auch im Urlaub ab. Will man diese Beobachtungen halbwegs auf einen Nenner bringen, lässt sich sagen, dass immer dann, wenn keine gewohnten, „eingefahrenen" Tätigkeiten oder Bewegungen ausgeübt werden, die Lidkrämpfe geringer ausgeprägt sind.

Die Beschwerden können sehr unterschiedlich sein. Von der Zeitdauer her sind Variationen möglich zwischen nur vermehrtem Lidschlag und ständig geschlossenen Augen, so dass Patienten ggf. nicht in der Lage sind, sich ohne Begleitung zurechtzufinden.

Auch die Stärke der Krämpfe kann sehr unterschiedlich ausfallen. Möglich sind Variationen zwischen nur lockerem Herunterfallen der Oberlider bis hin zu mit den Fingern kaum zu überwindenden, starken Verkrampfungen der Lidmuskeln. Diese Störungen sind sämtlich nicht willentlich beeinflussbar.

Allgemein sind die Beschwerden nicht mit Schmerzen verbunden. Trotzdem ist der Leidensdruck der Patienten meist sehr hoch und Betroffene meiden die Öffentlichkeit oder Kontakte zu anderen Menschen, weil diese die auffällige Krankheit nicht richtig deuten können. Fälschlicherweise wird den Betroffenen oftmals eine psychische Erkrankung unterstellt.

Bisherige Therapie

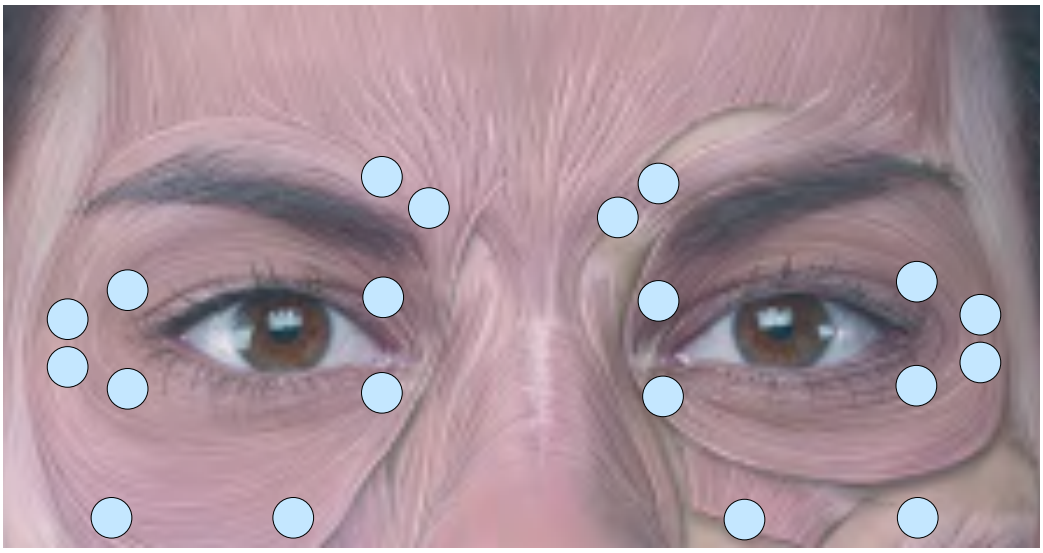
Seit den 1980er Jahren erfolgt die Behandlung mit Botulinumtoxin-Injektionen, die sich schnell als Therapie der ersten Wahl herauskristallisiert haben. Zuvor stand im Vordergrund die medikamentöse Behandlung durch Neurologen, teils mit Tabletten, die vorwiegend eine beruhigende Wirkung haben, teils mit solchen, die gegen Muskelkämpfe wirken und teils mit solchen, die auch gegen Epilepsie eingesetzt werden. Der erhoffte Einfluß auf die Lidkrämpfe war meist enttäuschend, die Nebenwirkungen dagegen oft erheblich und hinzu kam oft ein Wirkungsverlust im Laufe der Behandlung. Auch operative Maßnahmen wurden in Erwägung gezogen:

1.) Die Entfernung von Fasern des Ringmuskels um das Auge im Bereich der Lider. Natürlich durfte der Muskel nicht vollständig entfernt werden, da der Lidschluss noch funktionieren muss. Ist dieser nicht mehr möglich, kann die Hornhaut des Auges irreversible Schädigungen erleiden.
2.) Die Unterbrechung von Nervenfasern, die zu dem genannten Ringmuskel führen. Auch hier besteht die Schwierigkeit der richtigen Dosierung der Maßnahme, und nach unserer Beobachtung ist bei beiden Eingriffen selten eine befriedigende Langzeitwirkung zu erreichen.

Groß ist die Zahl der sog. paramedizinischen Heilungsversuche des Essentiellen Blepharospasmus. Ein großer Teil unserer Patienten an der Universitäts-Augenklinik Bonn hatte schon eine oder mehrere der folgenden Behandlungsmethoden - erfolglos – probiert:



Prof. Dr. med. Peter Roggenkämper



Standard-Injektionspunkte, die rechts und links bei Bedarf abgewandelt werden können.

Akupunktur, Hypnose, Heilschlaf, Neuraltherapie, Gesprächstherapie, homöopathische Medikamente, Sauerstoffbehandlung, langfristige Kuraufenthalte. Vielfach wurde auch unter der Annahme, der Lidkrampf sei eine psychogene Störung („die Patienten verschließen vor der Unbill dieser Welt die Augen") eine Psychotherapie oder Psychoanalyse, ggf. mit zahlreichen Sitzungen, versucht. Zweifellos waren viele unserer Patienten depressiv verstimmt, aber (wie sie immer wieder bestätigten) nicht etwa, weil sie irgendwelche unverarbeiteten seelischen Probleme hatten, sondern weil sie durch die nicht beeinflussbaren Lidkrämpfe sehr in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt waren.

Der Essentielle Blepharospasmus und die Behandlung mit Botulinumtoxin wird heute in jedem Augenheilkunde-Lehrbuch abgehandelt, trotzdem fällt die Störung nicht auf Anhieb jedem Arzt auf, da – insbesondere der Augenarzt - mit hell leuchtenden Instrumenten die Augen untersucht und dabei viele Patienten mit Lidkrämpfen reagieren. Für die Diagnosestellung ist am wichtigsten, dass der Patient seine Probleme möglichst präzise schildert. Nicht immer sind in der Arztpraxis die Lidkrämpfe zu sehen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Erkrankungen, die im menschlichen Leben vorkommen können, gibt es keine aussagekräftigen Laborwerte, Röntgen- oder sonstigen apparativen Untersuchungsergebnisse, die auf diese Krankheit hinweisen könnten.

Fokale Dystonien

Dieser Lidkrampf ist auch eine die Neurologie betreffende Erkrankung und zählt zu den sog. „Fokalen Dystonien".

Unter diesen Dachbegriff fallen auch eine Reihe von anderen Erkrankungen, die ebenfalls mit Muskelverkrampfungen an verschiedenen Stellen des Körpers einhergehen, z. B. der Schiefhals (Torticollis spasmodicus), die oromandibuläre Dystonie (Verkrampfungen im Mund-Kieferbereich) oder die spasmodische Dysphonie (Verkrampfungen der Muskeln des Kehlkopfes). Neben den fokalen Dystonien gibt es u.a. generalisierte Dystonien, die den gesamten Körper betreffen können.

Der Begriff „Dystonie", der allgemein eine Störung eines natürlichen Spannungszustandes (Tonus) beinhaltet, wird auch in anderen medizinischen Zusammenhängen gebraucht. Am bekanntesten ist diesbezüglich die „vegetative Dystonie" (Fehlregulation des vegetativen Nervensystems, Sympathicus und Parasympathicus betreffend) . Sie hat nichts gemein mit der hier beschriebenen Krankheitsgruppe.

Wie die Botulinumtoxin-Behandlung in die Medizin eingeführt wurde

Botulinumtoxin ist eines der stärksten bekannten Gifte, das bis in die 1970er Jahre nie als Medikament eingesetzt wurde. Der Autor dieser Zeilen hörte im Jahr 1979 einen Vortrag des amerikanischen Augenarztes Alan Scott, der in einem Institut für Forschung auf dem Gebiet des Sehens in San Francisco tätig war, über den Ersatz einer Schieloperation durch die Injektionsbehandlung von Augenmuskeln durch (in extremer Verdünnung verwendetes) Botulinumtoxin. Bei einem zweimonatigen Forschungsaufenthalt in diesem Institut lernte er die Methode 1980 gründlich kennen und vereinbarte mit Alan Scott die Mitarbeit an dem neuen Projekt als erster Nicht-Amerikaner. Es dauerte aber wegen bürokratischer Schwierigkeiten bis zum Jahre 1985, bis er die ersten Patienten mit Botulinumtoxin in Deutschland behandeln konnte. Zu diesem Zeitpunkt hatte sich schon gezeigt, dass zwar die Botulinumtoxin-Injektion gegen das Schielen von gewissem Wert war, aber dass das

Jankovic-Rating-Skala

Klinische Beurteilung der Erkrankung durch den Arzt nach Schweregrad und Häufigkeit. Je höher die Punktzahl ist (max. 8 Punkte), umso schwerer sind die Symptome.

Häufigkeit	
0	Keine Symptome
1	Leicht erhöhte Blinkfrequenz
2	Augenflattern mit einer Blinkdauer unter 1 Sekunde
3	Lidkrämpfe länger als 1 Sekunde, Augen während der Wachzeit länger als 50 % offen
4	Funktionelle Blindheit durch dauerhaftes Schließen der Augen in mehr als 50 % der Wachzeit

Schweregrad	
0	Keine Symptome
1	Vermehrtes Blinzeln nur durch externe Stimuli (z. B. Wind, Licht, Lesen)
2	Leichtes, spontanes Blinzeln (ohne Lidkrämpfe, gut sichtbar, zeitweise störend, aber ohne funktionelle Beeinträchtigung)
3	Mittlere, deutlich sichtbare Lidkrämpfe, milde Beeinträchtigung
4	Starke, beeinträchtigende Lidkrämpfe mit wahrscheinlicher Beteiligung anderer Gesichtsmuskeln

neue (damals noch nicht zugelassene) Medikament konkurrenzlos und viel segensreicher in der Behandlung des Essentiellen Blepharospasmus war.

Die Injektion mit den feinen Nadeln ist kaum schmerzhaft. Bei sehr empfindlichen Personen kann aber vor der Injektion mit guter Wirkung eine schmerzlindernde Salbe appliziert werden. Die Injektion ist gut verträglich. Eine sofortige Wirkung auf die Krämpfe ist nicht zu erwarten. Meist setzt die Linderung der Beschwerden nach einigen Tagen bis zu einer Woche ein. Wie stark und wie lange die Injektionsbehandlung wirkt, ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich - im Durchschnitt muss die Behandlung alle Vierteljahre wiederholt werden.

Ab 1985 schnellten die Patientenzahlen in die Höhe. Die von Blepharospasmus Betroffenen waren extrem dankbar, dass ihnen nunmehr geholfen werden konnte. Bis heute behandelten die Ärzte der Universitäts-Augenklinik Bonn über 3000 Patienten, deren Lidkrämpfe mit Botulinumtoxin therapiert wurden (etwa ¼ der Patienten litten unter Spasmus hemifazialis).

Ein Wirkungsverlust bei langdauernder Behandlung ist im statistischen Mittel nicht zu beobachten, sondern wir können nach unserer Erfahrung seit 1985 feststellen, dass Botulinumtoxin in 95 % der Fälle die gewünschte Wirkung aufweist. Inzwischen gibt es eine Zahl von Patienten, die über die Jahre mehr als 100 Behandlungen erhielten, meist in gleichartiger Dosis und bei gleichartigem Injektionsschema, beide werden individuell bei jedem Patienten anläßlich der ersten Behandlungen festgelegt.

Leider konnten wir nicht beobachten, dass, von Ausnahmen abgesehen, der Zeitraum von einer zur nächsten Injektion ausgedehnt werden konnte. Obwohl der um das Auge herum gelegene Ringmuskel durch die Injektionen immer wieder teilweise gelähmt wird, erholt sich die Muskelkraft bis zur nächsten Injektion wieder vollständig.

Botulinumtoxin Typ A ist ein in der Medizin häufig eingesetztes Medikament bei Erkrankungen, die auf eine fehlgesteuerte und erhöhte Muskelaktivität zurückzuführen sind.

Botulinumtoxin Typ A wird **lokal in die betroffenen Muskeln** injiziert und bewirkt eine Muskelentspannung. Die applizierte Dosis wird dabei an die individuellen Bedürfnisse angepasst.

Erste Effekte der Therapie können in der Regel innerhalb weniger Tage (im Durchschnitt 4 – 7 Tage) nach der Injektion beobachtet werden, die Wirkdauer beträgt im Allgemeinen 3 – 4 Monate.

Die Behandlung wird **meist gut vertragen,** da das Botulinumtoxin direkt in die betroffene Muskulatur injiziert wird und dort seine Wirkung entfaltet.

Nebenwirkungen

Ein möglicher kleiner Bluterguß an der Stelle der Injektion ist harmlos und nach 2 -3 Wochen nicht mehr zu sehen. Eine Verschlechterung der Sehfunktion durch Schädigung des Sehnervs ist weder theoretisch noch praktisch denkbar, da das Botulinumtoxin nur auf Muskeln und Drüsen wirken kann.

Bei anstehenden Narkosen sollte der Arzt über die Behandlung informiert werden. Sieht man von der seltenen Mitreaktion anderer Muskeln in Augennähe - als dem Ringmuskel um das Auge - ab, sind die Nebenwirkungen der Botulinumbehandlung im Augenbereich von untergeordneter Bedeutung.

Medikamente

Zur Behandlung des Essentiellen Blepharospasmus sind in Deutschland drei Präparate zugelassen: Das amerikanische Botox®, das englische Dysport® und das in Deutschland hergestellte Xeomin®. Die muskellähmende Wirkung der Medikamente wird in „Einheiten" angegeben, die bei Botox® und Xeomin® direkt verrechenbar sind und bei Dysport® nach unserer Erfahrung mit dem Faktor 4 multipliziert werden müssen. Sämtliche drei Präparate sind bei Essentiellem Blepharospasmus gut wirksam. Allerdings hatten wir in einer früheren Vergleichsstudie festgestellt, dass Dysport® mehr Nebenwirkungen im Augenbereich erzeugt als Botox®. [1)]

Das seit 2005 verfügbare Xeomin® ist bei gleicher Dosierung gleich gut wirksam wie Botox® und hat den praktischen Vorteil, dass es nicht im Kühlschrank aufbewahrt werden muß. Außerdem ist es reines Botulinumtoxin A, bei dem Hüll- und Komplexproteine entfernt wurden, wodurch Immunreaktionen nicht zu erwarten sind und wir uns in der Lage sehen, ohne Nachteile für die langfristige Wirksamkeit bei Bedarf auch nach kürzeren Intervallen als bisher, Patienten erneut zu injizieren. Die Kosten der Blepharospasmus-Therapie werden von den Krankenkassen grundsätzlich übernommen. Wechselt der Patient zu einer dem Wohnort näher gelegenen Praxis oder Klinik, hat sich bewährt, dass ihm eine Schemazeichnung mit Angabe der Injektionsstellen und der jeweiligen Dosierung an den einzelnen Orten mitgegeben wird. Die oben genannten Medikamente werden, z. T. unter anderen Namen und Packungsgrößen, auch für die kosmetische Indikation (Faltenbehandlung) verwendet.

Schlussbetrachtung

Die Behandlung mit Botulinumtoxin, ursprünglich als Alternative zur Schieloperation eingeführt, hat sich inzwischen in zahlreichen Sparten der Medizin bewährt, z. B. bei den genannten anderen fokalen Dystonieformen, bei Spastik nach Schlaganfall und einer großen Zahl weiterer Erkrankungen.

1 Nüssgens Z, Roggenkämper P. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997, 235 (4):197-199

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Peter Roggenkämper**
E-Mail: proggenk@uni-bonn.de

■ **Botulinum-Ambulanz**
Leitung:
Frau Prof. Dr. med. Bettina Wabbels
Univ. Augenklinik Bonn
Ernst-Abbe-Straße 2
53127 Bonn
Tel.: 0228-287-0 Zentrale

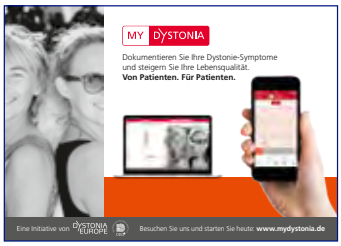
■ **Merz Pharmaceuticals GmbH**
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt am Main
www.merz.de
www.dystonieinfo.de
www.xeomin.de



Patientenorganisation

■ **Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V.**
Theodorstraße 41 P
22761 Hamburg
Tel.: 0 40 875602, Fax: 0 40 87082804
E-Mail: info@dystonie.de
Internet: www.dystonie.de

■ **Elektronisches Tagebuch für Patienten www.mydystonia.de**



■ **Literatur für Patienten**



Was ist Dystonie?
Deutsche Dystonie Gesellschaft e.V., Hamburg

■ **Literatur für Ärzte**
Botulinumtoxin-Therapie im Kopf-Hals-Bereich
R. Laskawi und P. Roggenkämper (Hrsg)
Urban & Vogel, München.

Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON)



Neue Therapiemöglichkeiten für eine erbliche Form der Blindheit



Die LHON ist eine seltene erbliche Erkrankung der retinalen Ganglienzellen und führt innerhalb von Monaten zu einer meist anhaltenden hochgradigen beidseitigen Störung des zentralen Sehens. Ursächlich sind Mutationen der mitochondrialen DNA (mtDNA): bei > 90% der Patienten kann eine der drei mtDNA-Punktmutationen c.11778G>A, c.3460G>A oder c.14484T>C nachgewiesen werden. Da die Mitochondrien und damit die mtDNA ausschließlich von der Mutter weitergegeben werden, folgen die mtDNA-assoziierten Erkrankungen inklusive der LHON einem maternalen Erbgang.



Prof. Dr. med. Thomas Klopstock

Die ursächlichen Mutationen liegen in Genen, die für Untereinheiten des Komplex I der Atmungskette (NADH-Ubichinon-Oxidoreduktase) codieren. Der resultierende, auch biochemisch messbare, Komplex I-Defekt führt zu vermehrtem oxidativen Stress sowie zu einer verminderten Energieproduktion der Mitochondrien. Obwohl die Mutationen bei LHON im Allgemeinen homoplasmisch vorliegen (d.h. zu 100% in allen Mitochondrien in allen Körperzellen), manifestiert sich die Erkrankung ausschließlich an den retinalen Ganglienzellen, einer speziellen Zellpopulation der Netzhaut, die offenbar eine besondere Vulnerabilität für den Komplex I-Defekt aufweist. Die Ganglienzellen vom P-Typ, die den Hauptzelltyp im papillomakulären Bündel ausmachen und eine Rolle bei der Verarbeitung des Rot-Grün-Kontrasts spielen, sind besonders betroffen, was den bei LHON typischen zentralen Gesichtsfelddefekt und die charakteristische Rot-Grün-Farbschwäche erklärt.

LHON beginnt am häufigsten zwischen dem 15. und dem 35. Lebensjahr, kann jedoch grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten. Der älteste bekannte Patient erkrankte erst im Alter von 81 Jahren. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen, die Ursache hierfür ist noch unklar. Wichtig ist, dass bei der LHON eine unvollständige Pe-

netranz vorliegt, d. h. es erkranken keineswegs alle Familienmitglieder, die die Mutation tragen. In einer großen Studie mit 3000 Trägern der häufigsten drei Mutationen waren nur 38 % der Männer und 10 % der Frauen klinisch betroffen.

Als Erklärung für die unvollständige Penetranz, die Bevorzugung des männlichen Geschlechts und die interindividuelle und intrafamiliäre Variabilität werden Umweltfaktoren sowie hormonelle und anatomische Besonderheiten diskutiert. Zigarettenrauchen und übermäßiger Alkoholkonsum konnten in einer großen epidemiologischen Studie als Risikofaktoren für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko identifiziert werden. Daneben gibt es Hinweise, dass sekundäre genetische Faktoren wie das Vorliegen einer bestimmten mitochondrialen Haplogruppe und Veränderungen in Suszeptibilitätsgenen der nukleären DNA das Erkrankungsrisiko mitbeeinflussen.

Das klinische Erscheinungsbild ist relativ uniform, Erkrankungsbeginn, Schweregrad und Prognose können aber auch innerhalb einer Familie variabel sein. In der präsymptomatischen Phase zeigt ein Teil der Mutationsträger bereits Fundusveränderungen (Veränderungen am Augenhintergrund) wie eine leichtgradige peripapilläre Mikroangiopathie. Daneben kann eine milde Farbschwäche für Rot-Grün bestehen. Mitunter finden sich grenzwertig auffällige Befunde im Elektroretinogramm und bei den visuell evozierten Potenzialen als Zeichen einer subklinischen Beeinträchtigung des Sehnervs.

Die klinische Manifestation erfolgt meist zunächst einseitig mit einer akuten schmerzlosen Herabsetzung der Sehschärfe mit zentralem Gesichtsfeldausfall auf einem Auge. In den allermeisten Fällen wird binnen weniger Wochen oder Monate aber auch das zweite Auge befallen. Ein simultaner Beginn auf beiden Augen kommt in 25 % der Fälle vor. Zu beachten ist bei diesen Zahlen allerdings, dass eine einseitige Visusminderung von Patienten zum Teil lange nicht bemerkt wird. Im Vorfeld berichtet eine Reihe von Patienten von einer vermehrten Blendempfindlichkeit. Außerdem kommt es bereits in der Frühphase zu einer Farbsinnstörung, die sich im Verlauf verstärkt. Ein charakteristisches Zeichen in der akuten Phase ist ein zunehmendes zentrales oder zentrozökales Skotom und eine zunehmende Farbsehschwäche, insbesondere entlang der Rot-Grün-Achse.

Fundoskopisch zeigt sich in der Mehrzahl der Fälle in der akuten Phase eine peripapilläre Mikroangiopathie mit Tortuositas vasorum der zentralen retinalen Gefäße und Kapillarektasien, die Papille kann unscharf begrenzt oder prominent erscheinen. In 20 % der Fälle erscheint der Augenhintergrund normal.

Auffällig ist ein bei den meisten Patienten gut erhaltener Pupillenreflex, der möglicherweise durch die Aussparung der Melanopsin enthaltenden photosensitiven retinalen Ganglienzellen, denen die wesentliche Rolle für den afferenten Schenkel des Reflexes zukommt, zu erklären ist.

Erkrankungsphasen bei LHON und deren diagnostische Charakteristika

Präsymptomatische Phase:

Ophthalmoskopischer Befund bzw. OCT-Befund:

- Verdickung der temporalen Nervenfaserbündel
- In einigen Fällen: Leichte Störung der Rot-Grün Wahrnehmung
- In einigen Fällen: Verringerte Kontrastempfindlichkeit

Akute Phase:

- Starke Beeinträchtigung des Farbensehens
- Zentrale oder parazentrale, zunächst relative, dann absolute Skotome, vorwiegend im nasalen Quadranten

Klassische Triade:

- Zirkumpapilläre Telangiektasien
- Schwellung der Papille
- Im Gegensatz zum DME (Duchenne Muskeldystrophie): Keine Leckage in der Fluoreszenzangiographie

Chronische Phase:

- Rückbildung der Teleangiektasien und Papillenschwellung
- Atrophie der Nervenfasern, am ausgeprägtesten im papillomakulären Bündel
- Erholung von Visus und Gesichtsfeld nur in wenigen Fällen (die besten Chancen auf Erholung haben Patienten mit Mutation 14484T>C. In den allermeisten Fällen dauerhaft verringerter Visus

In der chronischen Phase nimmt die Sehschärfe weiter ab und erreicht nach 2–4 Monaten schließlich einen Nadir von 6/60 oder schlechter. In den meisten Fällen bleibt diese Sehschärfenherabsetzung für den Rest des Lebens so bestehen, in Abhängigkeit von der vorliegenden Mutation ist jedoch in einem Teil der Fälle eine Visusverbesserung im Verlauf möglich. In der Gesichtsfelduntersuchung lässt sich ein großes absolutes Zentralskotom nachweisen. Wochen oder wenige Monate nach Beginn zeigt sich am Augenhintergrund bilateral eine zunächst temporal betonte, im Verlauf generalisierte Papillenabblassung als Zeichen einer Optikusatrophie, wobei die peripapilläre Mikroangiopathie im Verlauf verschwindet. Nach Jahren besteht in einigen Fällen eine glaukomähnliche Papillenexkavation.



Im Allgemeinen pendelt sich der Visus für den Rest des Lebens um einen Wert bei 0,1 ein. Eine partielle Erholung der Sehschärfe im weiteren Verlauf ist möglich und tritt am häufigsten bei Patienten mit der Mutation m.14484T>C und weniger häufig bei m.3460G>A auf, die Patienten mit der häufigsten Mutation m.11778G>A haben bezüglich einer Visusverbesserung im Verlauf die ungünstigste Prognose. In der Literatur finden sich spontane Erholungsraten von 4-23% für m.11778G>A-positive Patienten, 15-25% für m.3460G>A-positive Patienten und 37-71% für m.14484T>C-positive Patienten. Bei einem Teil der Patienten lässt sich im Verlauf die Ausbildung von Inseln mit besserer Sehschärfe im Gesichtsfeld oder ein Nachlassen der Dichte des Zentralskotoms nachweisen, worauf die beschriebenen Verbesserungen der Sehschärfe z. T. zurückzuführen sein können. Daneben kommt, falls Patienten von einer Visusverbesserung im mittelfristigen Verlauf berichten, auch eine optimierte Adaptation an die Visuseinschränkung in Betracht. Eine Erholung des Visus auf Normalsicht ist selten

LHON

Die Lebersche Hereditäre Optikus-Neuropathie (LHON) ist eine erbliche mitochondriale Erkrankung, die zu einer massiven Sehbehinderung führt. Die Symptome treten vorrangig bei jungen, ansonsten gesunden erwachsenen Männern in Form eines raschen, schmerzlosen Verlusts des zentralen Sehens auf und führen normalerweise innerhalb weniger Monate nach dem ersten Auftreten zur massiven Visusminderung beider Augen. Idebenon ist die einzige zugelassene Behandlung für LHON. Klinische Daten zeigen, dass die Behandlung einen weiteren Sehverlust bei akut betroffenen Patienten lindern und eine klinisch relevante Visuserholung bei Patienten mit etablierter Erkrankung unterstützen kann.

und in der Literatur finden sich hierzu nur Einzelfallberichte, meist bei m.14484T>C-positiven Patienten.

Die Diagnosestellung erfolgt hauptsächlich auf Grundlage von augenärztlichen und genetischen Untersuchungen. Neben einer ausführlichen Untersuchung des Augenhintergrunds auf Vorliegen einer peripapillären Mikroangiopathie (in der akuten Phase) sollte eine Untersuchung des Gesichtsfelds und der Farbwahrnehmung zur Detektion eines bei LHON typischerweise zentralen oder zentrozökalen Gesichtsfelddefekts bzw. einer Farbsehstörung (Dyschromatopsie) erfolgen. Eine Untersuchung der visuell evozierten Potenziale kann zum Nachweis einer Dysfunktion des Sehnerven ergänzt werden. Daneben sollte eine ausführliche Familienanamnese bezüglich Sehstörungen, insbesondere bei maternalen Verwandten, erhoben werden, wobei sich allerdings bei bis zu 40% der LHON-Patienten keine weiteren betroffenen Familienmitglieder finden lassen. Nach Ausschluß potentiell behandelbarer Differentialdiagnosen mittels Kernspintomographie des Gehirns und Liquoruntersuchung sollte eine genetische Untersuchung der mtDNA im Sinne einer Stufendiagnostik eingeleitet werden: Zunächst erfolgt eine Testung auf die drei häufigsten primären Mutationen, danach ggf. der mitochondrialen Gene MT-ND1–6, da in diesen die meisten selteneren bekannten LHON-Mutationen liegen. Bei weiterbestehendem Verdacht kann bei negativem Ergebnis als letzter Schritt eine Sequenzierung der gesamten mtDNA erfolgen. Diese genetischen Untersuchungen werden in einer Reihe von kommerziellen genetischen Laboren angeboten.

Prophylaxe und Therapie

Wie oben erwähnt, wurden Nikotinabusus sowie exzessiver Alkoholkonsum als Trigger für die Manifestation von LHON identifiziert. Entsprechend sollte LHON-Patienten (und auch asymptomatischen Mutationsträgern) dringend vom Rauchen und von übermäßigem Alkoholkonsum abgeraten werden. Daneben sollte ein erhöhter Augendruck oder Vitamin-B12-Mangel aggressiv behandelt werden.

An supportiven Maßnahmen steht eine rasche Versorgung mit vergrößernden Sehhilfen im Vordergrund. Viele Patienten haben darüber hinaus Probleme mit der Krankheitsverarbeitung bis hin zur Entwicklung einer Depression, die frühzeitig psychotherapeutisch und gegebenenfalls auch mit antidepressiven Medikamenten behandelt werden sollte.

Bis vor kurzem existierte keine ursächlich wirksame Therapie für LHON. In einer 2011 veröffentlichten multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (RHODOS – Rescue of Hereditary Optic Disease Outpatient Study) mit 85 LHON-Patienten konnte in der Subgruppenanalyse von Patienten im frühen Krankheitsverlauf eine Verbesserung der Sehschärfe durch eine Behandlung mit Idebenon nachgewiesen werden. Idebenon ist ein synthethisches Benzochinon und kann Elektronen unter Umgehung des defekten Komplex I direkt auf Komplex III übertragen und so die ATP-Synthese verbessern und den oxidativen Stress vermindern. Somit greift es sehr spezifisch in die Pathomechanismen von Komplex I-Defekt-Erkrankungen wie LHON ein. Neben der oben genannten randomisierten Studie wird die Annahme einer Wirksamkeit von Idebenon im frühen Krankheitsverlauf außerdem von den Ergebnissen einer großen, allerdings retrospektiven Studie von Carelli et al. sowie von den Ergebnissen eines „expanded access"-Programms gestützt. Entsprechend wurde Idebenon (Raxone®), als Arzneimittel für seltene Erkrankungen von der Firma Santhera Pharmaceuticals entwickelt, im Jahr 2015 in einer Tagesdosis von 900 mg als erstes Medikament zur Therapie der LHON von der europäischen Arzneimittelbehörde zugelassen. Behandelt werden derzeit jugendliche oder erwachsene symptomatische LHON-Patienten in den ersten Jahren nach Beginn der Erkrankung. Wenn die Behandlung zu einer Erholung der Sehstörung führt, sollte so lange behandelt werden, bis eine Plateauphase erreicht ist (also keine weitere Besserung mehr erreicht wird). Wenn dagegen nach 2-jähriger Behandlung keine Besserung eintritt, kann nach unserem Dafürhalten die Therapie wieder beendet werden.

Nachdem in einem Rattenmodell für LHON die Degeneration retinaler Ganglienzellen und der Visusverlust durch allotope Expression der humanem Komplex I-Untereinheit ND4 verhindert werden konnte, wird derzeit durch die französische Firma GenSight Biologics eine klinische Phase-III-Studie bei LHON-Patienten mit der Mutation G11778 u. a. in Deutschland durchgeführt. Hierbei wird ein rekombinanter adenoviraler Vektor, der das Wildtyp ND4-Gen mit mitochondrialer Target-Sequenz trägt, intravitreal injiziert und die Effizienz der Therapie durch Bestimmung des Visus beurteilt.

Nachdem für LHON bis vor kurzem keinerlei ursächliche Therapiekonzepte zur Verfügung standen, hat sich dieses Bild in den letzten Jahren deutlich gewandelt. Mit Idebenon ist ein erstes Medikament zugelassen, eine Gentherapie sowie weitere Medikamente befinden sich in der klinischen Entwicklung.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Thomas Klopstock**
Friedrich-Baur-Institut an der
Neurologischen Klinik, Klinikum der
Universität München
Ziemssenstr. 1
80336 München
Tel.: +49-89-4400-57470
www.baur-institut.de

■ **Santhera (Germany) GmbH**
Arnulfstrasse 199
D-80634 München
www.santhera.com



Santhera Pharmaceuticals ist ein Pharmazieunternehmen aus der Schweiz, das sich auf die Entwicklung verschreibungspflichtiger Medikamente zur Behandlung mitochondrialer und neuromuskulärer Erkrankungen spezialisiert hat. Es existieren über 200 solcher Erkrankungen und somit ist dies ein Gebiet mit einem hohen nicht gedeckten medizinischen Bedarf, einschließlich vieler Orphan- und Nischenindikationen, für die es in der Regel keine wirksame Therapie gibt.

■ **www.orpha.net**
Das Portal für seltene Krankheiten und Orphan Drugs

Erkrankungen der Schilddrüse – folgenschwer, aber gut behandelbar

Die Schilddrüse produziert Schilddrüsenhormone, die einen Einfluss auf fast alle Organsysteme im Körper nehmen.



Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse

Angeborene Erkrankungen

Angeborene Schilddrüsenerkrankungen sind sehr selten. Die angeborene Unterfunktion tritt bei etwa einem von 3500 Neugeborenen auf. In Deutschland wird eine angeborene Unterfunktion durch das Neugeborenen Screening mit einer Bestimmung des Regelhormons TSH in den ersten Tagen nach der Geburt (Blutabnahme aus der Ferse) frühzeitig entdeckt. Die direkt eingeleitete Schilddrüsenhormonbehandlung schützt das betroffene Kind vor schweren körperlichen und geistigen Entwicklungsstörungen. Die häufigsten Ursachen für eine angeborene Schilddrüsenunterfunktion sind das völlige oder teilweise Fehlen des Organs oder Störungen im Produktionsprozess der Schilddrüsenhormone.

Wesentlich seltener ist die angeborene Überfunktion, die durch Genveränderungen verursacht sein kann, die eine vermehrte Schilddrüsenhormonproduktion verursachen. Leidet die Mutter in der Schwangerschaft an einer bestimmten Form der Schilddrüsenüberfunktion (Morbus Basedow) ist auch eine Übertragung von mütterlichen Eiweißen, die die Schilddrüsenhormonproduktion anregen, auf das Kind möglich. Dies führt beim Kind zu einer längstens drei Monate andauernden Überfunktion, da die Antikörper im Laufe der Zeit vom kindlichen Organismus abgebaut werden.



Klinikum Bielefeld-Mitte

Jod und Schilddrüse

Das Spurenelement Jod ist für die Produktion von Schilddrüsenhormon extrem wichtig. Jedes Molekül des Schilddrüsenhormons Levothyroxin (T4) enthält 4 Atome Jod. Leidet die Schilddrüse an einem Jodmangel kommt es zu Vergrößerungen des Organs und mit zunehmender Dauer auch zu knotigen Veränderungen. Die deutschen Böden enthalten genauso wie das Trinkwasser nur sehr wenig Jod. Seit der Einführung von jodiertem Speisesalz hat sich die Häufigkeit des Kropfes (Schilddrüsenvergrößerung mit und ohne Knotenbildung) deutlich verringert. Trotzdem haben immer noch viele Menschen solche Veränderungen, da sie einen Großteil ihres Lebens im deutlichen Jodmangel verbracht haben. Erst Anfang der 2000er Jahre wurde die Jodversorgung deutlich besser, so dass Deutschland seit 10 Jahren nicht mehr zu den Ländern mit Jodmangel gerechnet wird. Daten einer aktuellen Erhebung des Robert-Koch-Institutes im Auftrag des Ministeriums für Ernährung und Landwirtschaft zeigen jedoch, dass auch aktuell etwa 40% der Bevölkerung nicht ausreichend mit Jod versorgt ist. Betroffen sind vor allem Frauen im fruchtbaren Alter.

Jod für Schwangere und Stillende

Schwangere haben einen deutlich erhöhten Bedarf an Jod. Dies liegt einerseits am zusätzlichen Bedarf für die Versorgung des Kindes im Mutterleib, andererseits wird in der Schwangerschaft vermehrt Jod ausgeschieden, so dass bereits aufgenommenes Jod wieder verloren geht. Eine gesunde körperliche und auch geistige Entwicklung des Kindes im Mutterleib ist wesentlich mit einer guten Jodversorgung verbunden. Kenntnisse aus älteren Studien wurden kürzlich durch große Untersuchungen (DEGS Studie- Deutsche Studie zur Gesundheit bei Erwachsenen) bestätigt. Sie zeigen, dass auch ein milder Jodmangel bei den Müttern zu messbaren Unterschieden in der geistigen Leistungsfähigkeit der Kinder führt. Während der Stillzeit ist der Säugling



PD Dr. med. Joachim Feldkamp

Update Jod: Prophylaxe verbessern

Jodversorgung immer noch nicht zufriedenstellend / ein Drittel der Bevölkerung nimmt zu wenig von dem Spurenelement zu sich / Vorurteile können Verbraucher verunsichern / kein Zusammenhang zwischen guter Jodversorgung und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse / Jod ist insbesondere während Entwicklungsphasen unerlässlich / weitere Aufklärung dringend gefordert

Frankfurt, 26. November 2015 (akj) – Anlässlich einer Fortbildungsveranstaltung auf der Aachener Diätetik Fortbildung im September 2015 diskutierten wissenschaftliche Beiratsmitglieder des Arbeitskreises Jodmangel e.V. (AKJ) die derzeitige Jodversorgung in Deutschland. Dass diese immer noch nicht ausreichend ist, zeigten die Experten anhand der aktuellen Ergebnisse der DEGS-Studie („Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland"). Dies kann erhebliche gesundheitliche Auswirkungen haben: Wer nur unzureichende Mengen an Jod zu sich nimmt, hat ein höheres Risiko für jodmangelbedingte Schilddrüsenerkrankungen. Insbesondere Risikogruppen wie junge Frauen und Schwangere sollten deshalb ihre Jodbilanz genau im Blick behalten. Es sei zudem wichtig, so die Referenten, die Bedeutung von Jod bei verschiedenen Krankheitsbildern neu einzuordnen. Hier herrsche häufig Verunsicherung, was die Prävention von Erkrankungen wie Hashimoto erschwere.



auf die Jodversorgung der Mutter angewiesen. Damit dies optimal geschieht, wird in der Brustdrüse Jod angereichert. Dies geht zu Lasten der Versorgung der Mutter selbst, so dass die Stillzeit ohne zusätzliche Jodzufuhr eine besondere Beanspruchung für die mütterliche Schilddrüse darstellt. Schwangeren und Stillenden wird daher in Deutschland die Einnahme von 150-200 µg Jod pro Tag empfohlen. Es gibt eine Reihe von Präparaten, die neben der in der Frühschwangerschaft wichtigen Folsäure (mindert die Gefahr eines offenen Rückens beim Kind) auch die richtige Menge Jod enthalten. Die Empfehlung der Jodzufuhr in Schwangerschaft und Stillzeit gilt auch für Frauen mit Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow in Abheilung.

Schilddrüsenunterfunktion

Wenn Symptome vorliegen, die für eine Unterfunktion der Schilddrüse sprechen, wird zunächst der TSH-Wert im Blut bestimmt. Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) ist ein Hormon, das die Produktion von Schilddrüsenhormonen reguliert und in der Hirnanhangsdrüse gebildet wird. Liegt zu wenig Hormon im Blut vor steigt der TSH-Wert. Bei einer Überproduktion sinkt der TSH-Wert. Ist der TSH-Wert krankhaft verändert, kann zusätzlich durch die Bestimmung der Schilddrüsenhormone Levothyroxin (freies T4) und Trijodthyronin (freies T3) im Blut das genaue Ausmaß der Funktionsstörung bestimmt werden.

Ursachen der Unterfunktion

Die häufigste Ursache für eine Unterfunktion der Schilddrüse ist bei weitem die Hashimoto-Thyreoiditis. Operationen der Schilddrüse und eine Radiojodtherapie können ebenfalls eine behandlungsbedürftige Unterfunktion der Schilddrüse hervorrufen. Natürlich beginnt direkt nach diesen medizinischen Maßnahmen die Schilddrüsenhormonbehandlung, so dass der Patient die Symptome der Unterfunktion möglichst gar nicht erleiden muss. Die typischen Beschwerden bei einer Unterfunktion der Schilddrüse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Hashimoto-Thyreoiditis

Die Hashimoto-Thyreoiditis ist die häufigste Ursache einer im Erwachsenenalter erworbenen Unterfunktion der Schilddrüse. Die Krankheit kommt familiär gehäuft vor, wobei gelegentlich auch Generationen übersprungen werden. Ursache für die Erkrankung ist eine Fehlfunktion im Immunsystem. Der Grund, warum dies bei einem Menschen passiert, ist nicht bekannt. Zellen des Immunsystems produzieren Eiweiße (Antikörper), die die Funktion der Schilddrüse stören. Diese Antikörper sind im Blut messbar und dienen neben der nachweisbaren Unterfunktion und dem typischen Ultraschallbild dem Nachweis der Erkrankung. Gemessen werden die Antikörper gegen die thyreoidale Peroxidase (TPO-AK), dem wichtigsten Eiweiß in der Produktionskette von Schilddrüsenhormonen und die Antikörper gegen Thyreoglobulin (TG-AK), das die Schilddrüsenhormone speichert.

Die Hashimoto-Thyreoiditis kann selten auch mit weiteren Autoimmunstörungen vergesellschaftet sein. Hierzu gehören unter anderem die Weißfleckenerkrankung der Haut (Vitiligo), ein autoimmun bedingter Mangel an Vitamin B12 oder ein bereits in der Kindheit oder Jugend aufgetretener Diabetes Typ 1.

Die Behandlung der Hashimoto-Erkrankung geschieht durch die dem Bedarf angepasste Gabe von Schilddrüsenhormon.

Überfunktion der Schilddrüse

Die wesentlichen Ursachen für eine Schilddrüsenüberfunktion sind heiße Knoten (autonome Adenome) und der Morbus Basedow:

Autonome Adenome

Die heißen Knoten der Schilddrüse sind immer gutartig. Sie produzieren Schilddrüsenhormone unabhängig vom bestehenden Bedarf und können daher bei Erreichen einer gewissen Größe eine Überfunktion auslösen (siehe Tabelle 2). Sie kommen häufiger bei älteren Personen vor. In Ländern mit Jodmangel sind autonome Adenome weiter verbreitet als in Ländern mit guter Jodversorgung. Die Laborwerte zeigen eine Überfunktion an. Eine Szintigraphie kann die Diagnose „autonomes Adenom" sichern. Die Behandlung erfolgt zunächst in der Gabe von Medikamenten, die die Schilddrüsenhormonproduktion blockieren. Eine Dauerheilung wird durch eine Radiojodtherapie oder durch eine Operation erzielt.

Tabelle 1

Zeichen der Schilddrüsenunterfunktion
Frieren
Müdigkeit
Antriebslosigkeit, Konzentrationsschwäche
Vermehrtes Schlafbedürfnis
Schwäche
Haar-Nagel-Wachstumsstörungen
Verstopfung
Langsamer Pulsschlag

Tabelle 2

Zeichen der Schilddrüsenüberfunktion
Gewichtsabnahme
Schwitzen, Wärmeintoleranz
Schneller Puls
Zittrigkeit
Nervösität
Schlaflosigkeit
Durchfall
Haarausfall

Morbus Basedow

Der Morbus Basedow gehört zu den Autoimmunerkrankungen und löst eine Überfunktion der Schilddrüse durch aktivierende Antikörper (TSH-Rezeptor-Antikörper – TRAK) aus. In Familien mit dieser Erkrankung kommen auch Patienten mit der Hashimoto-Erkrankung vor. Zusätzlich können selten andere Autoimmunerkrankungen (siehe Hashimoto-Erkrankung) auftreten. Die Überfunktion entsteht meist sehr plötzlich. Ziel der Behandlung ist in der Regel eine 12-18-monatige Behandlung mit blockierenden Medikamenten. Mit dieser Therapie besteht eine 50-60%ige Chance auf eine spontane Heilung. Tritt diese nach entsprechend langer Behandlungsdauer aber nicht auf, wird eine Radiojodtherapie oder eine Operation durchgeführt, um eine endgültige Heilung zu erzielen. Bei einem Teil der Fälle können neben der Schilddrüsenerkrankung Augensymptome auftreten. Diese Augenerkrankung wird endokrine Orbitopathie genannt. Die häufigsten Beschwerden sind trockene Augen, Lichtempfindlichkeit und Schwellungen des Bindegewebes um die Augen. Seltener ist das Hervortreten der Augäpfel durch eine Schwellung des Fettgewebes in der Augenhöhle und der Augenmuskeln. Die Behandlung erfolgt mit benetzenden Augentropfen und in schwereren Fällen mit Kortison-Präparaten und gelegentlich mit einer Bestrahlung der Augenhöhle.



Schilddrüsenknoten

Die häufigsten Veränderungen der Schilddrüse in Deutschland sind knotige Veränderungen. Diese sind fast immer gutartig und überwiegend auf eine unzureichende Jodversorgung in Deutschland zurückzuführen. Dieser Jodmangel war deutlicher bis zur Jahrtausendwende vorhanden, so dass ältere Menschen wesentlich häufiger Knoten der Schilddrüse haben als jüngere Personen. Im Alter über 60 Jahre hat etwa die Hälfte der Bevölkerung im Ultraschall nachweisbare Knoten. Soll ein weiteres Wachstum verhindert werden oder Beschwerden wie Druckgefühl oder Schluckbeschwerden beseitigt werden, sollte eine Behandlung erfolgen. Medikamentös am erfolgreichsten sind Medikamente die eine Kombination aus Schilddrüsenhormon oder Jod enthalten. In einigen Fällen kann es notwendig sein, die Schilddrüse operativ oder durch eine Radiojodtherapie zu entfernen.

Schilddrüsenkrebs

Trotz der zahlreichen knotigen Veränderungen der Schilddrüse in Deutschland ist Schilddrüsenkrebs sehr selten. Er kann auffallen durch schnell wachsende Knoten der Schilddrüse oder durch Lymphknotenschwellungen am Hals, die von den Patienten manchmal selbst getastet werden. Die Prognose von Patienten mit Schilddrüsenkrebs ist bis auf wenige Ausnahmen so gut wie bei fast keiner anderen Krebserkrankung. Grund dafür ist, dass sich an eine Operation mit Entfernung der Schilddrüse eine Radiojodtherapie anschließt, die verbliebene Schilddrüsenzellen und auch metastatisch gestreute Zellen zerstört. In bestimmten Fällen ist sogar die alleinige Operation der Schilddrüse ausreichend. Seit kurzer Zeit stehen zusätzlich Medikamente zur Verfügung, die eingesetzt werden, wenn in sehr seltenen Fällen eine Radiojodtherapie nicht mehr erfolgreich ist. Wenn bei neu diagnostizierten Knoten der Schilddrüse durch Ultraschall und Szintigraphie nicht klar ist, ob der Knoten gut- oder bösartig ist, kann eine Feinnadelpunktion zusätzliche diagnostische Sicherheit verschaffen.

Informationen

Klinikum Bielefeld-Mitte
PD Dr. med. Joachim Feldkamp
Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie, Diabetologie, Pneumologie
Teutoburger Straße 50
D-33604 Bielefeld
Telefon: 05 21. 5 81 - 35 01

Der Chefarzt der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie des Klinikums Bielefeld Mitte, PD Dr. med. Joachim Feldkamp ist seit 2014 Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.
Bei der DGE handelt es sich um eine wissenschaftliche Fachgesellschaft und Interessensvertretung von Grundlagenforschern, Klinikärzten und ambulant tätigen Endokrinologen. Der Fachbereich der Endokrinologie befasst sich mit Hormon- und Stoffwechselerkrankungen, also zum Beispiel mit Schilddrüsenerkrankungen, Diabetes und Osteoporose. Die im Jahr 1953 gegründete Gesellschaft ist in der Förderung und Forschung auf dem Gebiet der Endokrinologie tätig, wobei sowohl die Grundlagenforschung als auch die klinische Forschung betrieben wird. Darüber hinaus setzt die Gesellschaft vor allen Dingen Wert auf den Meinungs- und Erfahrungsaustausch in der DGE und informiert die Öffentlichkeit rund um die Thematik der Endokrinologie.

Forum Schilddrüse e.V.
Potsdamer Straße 8
D-10785 Berlin
Telefon: (069) 63 80 37 27
Fax: (069) 63 80 37 28
http://www.forum-schilddruese.de

Patientenratgeber





Mukoviszidose (Cystische Fibrose)

Einführung des Neugeborenenscreenings

Abb. 1: Laboranalytische Bestimmung von IRT im Rahmen des CF Screenings

Die Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF) ist eine durch Mutationen im Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (*CFTR*)-Gen bedingte Multiorganerkrankung. 90% der Morbidität und Mortalität werden durch die Lungenbeteiligung verursacht. Die mittlere Lebenserwartung von CF-Patienten in Deutschland beträgt derzeit über 40 Jahre. Neugeborene (NG) mit CF haben aber heute durch das Neugeborenenscreenings (NGS) auf CF gute Chancen, das Rentenalter zu erreichen.

Jedes Jahr kommen in der Bundesrepublik Kinder mit Mukoviszidose (=zystische Fibrose, cystic fibrosis, CF) auf die Welt. 2-3 Prozent der Bevölkerung sind gesunde Merkmalsträger der tückischen Erbkrankheit. Sie sind selbst gesund, können Mukoviszidose aber vererben.
Mukoviszidose ist eine der häufigsten, angeborenen Stoffwechselkrankheiten der weißen Bevölkerung. Wichtigste Kennzeichen sind: chronischer Husten, schwere Lungenentzündungen, Verdauungsstörungen und Untergewicht.
Frühe Diagnose und sofortiger Therapiebeginn sind entscheidend für einen günstigen Krankheitsverlauf. Da der Krankheitsverlauf durch eine früh einsetzende Therapie entscheidend verbessert werden kann, ist es von großer Bedeutung, dass bei vorliegenden Krankheitssymptomen ein Test auf Mukoviszidose durchgeführt wird. Mit Hilfe verschiedener Methoden kann man die Mukoviszidose zuverlässig diagnostizieren.
Bei Neugeborenen wird inzwischen auch ein Screening angeboten, das innerhalb der ersten 4 Lebenswochen auf Mukoviszidose testet und so erstmals eine Diagnose vor Vorliegen der ersten Krankheitssymptome ermöglicht.

(Quelle: www.muko.info)



PD Dr. med. Olaf Sommerburg

Obwohl insgesamt selten, stellt die CF die häufigste letal verlaufende Erbkrankheit bei Kaukasiern dar. Die Prävalenz in Deutschland liegt nach neueren Untersuchungen bei etwa 1:4.500, die Zahl gesunder Anlageträger von *CFTR*-Mutationen wird auf 2-3% der Bevölkerung geschätzt. 2011 waren im deutschen CF-Register 8.661 CF-Patienten erfasst. Aktuelle Untersuchungen sagen für Westeuropa bis zum Jahr 2025 eine Zunahme der CF-Patienten von ca. 50% voraus, was durch die Verbesserung der Lebenserwartung bedingt ist.

Pathophysiologie

Die CF wird durch Mutationen im *CFTR*-Gen verursacht und autosomal-rezessiv vererbt. 1989 gelang es, das krankheitsverursachende Gen auf dem langen Arm des Chromosom 7 zu lokalisieren. Mit einer Allelfrequenz von ca. 70% ist F508del die häufigste krankheitsverursachende *CFTR*-Mutation. Mittlerweile sind mehr als 2.000 Mutationen im *CFTR*-Gen bekannt. Die meisten sind jedoch mit einer Häufigkeit von <1% eher selten. Das CFTR-Protein bildet einen Ionenkanal, welcher für die Sekretion von Cl^- und Bikarbonat verantwortlich ist. CFTR ist zudem an der Regulation epithelialer Na^+-Kanäle (ENaC) beteiligt und spielt dadurch eine zentrale Rolle für die pH- und Wasser-Regulation an Atemwegsoberflächen. Mutationen im *CFTR*-Gen führen zu einer Ionentransportstörung, welche mit verminderter epithelialer Sekretion von Cl^- und Bikarbonat und gesteigerter Na^+-Resorption einhergeht. Dadurch kommt es zur Austrocknung der Atemwegsoberflächen, zur Ausbildung eines hoch-viskösen Schleims (Mukus). Die Besiedelung des Mukus mit Pseudomonas aeruginosa und anderen Problemkeimen bedingt eine Entzündung der Atemwege. In den oberen Atemwegen führt der CFTR-Defekt zu einer chronischen Rhino-Sinusitis mit entzündlicher Schleimhautschwellung, Mukozelen und Polypen. Neben den schweren Atemwegsbeschwerden bedingt der CF-Basisdefekt eine Eindickung der Sekrete in weiteren Organen.

Klinische Symptomatik der CF und therapeutische Strategien

Etwa 10% der NG mit CF entwickeln in den ersten Lebenstagen einen Darmverschluss, der zumeist ein operatives Eingreifen erfordert. Bei 90% der CF-Säuglinge liegt eine exokrine Bauchspeicheldrüseninsuffizienz vor, welche sich mit übelriechenden Fettstühlen, einem geblähten Abdomen sowie einer Gedeihstörung zeigt. Therapeutisch muss daher frühzeitig mit einer Pankreasenzym-Behandlung begonnen werden. CF-Patienten sollten zudem von Beginn an hochkalorisch ernährt werden (ca. 150 % des Energiebedarfs von gleichaltrigen Gesunden).

Respiratorische Symptome treten oft erst jenseits des ersten Lebensjahres auf. Neuere Studien zeigen jedoch, dass die CF-Lungenerkrankung bereits kurz nach der Geburt beginnt. So finden sich in der Lungen-CT von 3 Monate alten CF-Säuglingen bereits beginnende Bronchiektasen (sackförmige oder zylindrische Ausweitungen der Bronchien) und auch eine Lungenüberblähung/Air Trapping. Bei pulmonalen Exazerbationen (aktute Verschlechterung) kommt es bei CF-Patienten zu einer Zunahme der Sputumproduktion und Hustenbeschwerden. Klinisch zeigen sich eine erschwerte Atemtätigkeit und ein Abfall der Sauerstoffsättigung. Im späteren Lebensalter sind diese Exacerbationen oft durch Abfall der Lungenfunktion, Hämoptysen und Gewichtsabnahme begleitet. Ab dem Jugendalter kommt es zum progredienten Abfall der Lungenfunktion (ca. 2% FEV1 pro Jahr), welcher das derzeitige Überlebensalter bedingt. Bei fortgeschrittener CF nehmen Komplikationen zu. Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger weisen früh auf einen chronisch niedrigen Sauerstoffgehalt im Blut hin, welcher später auch zu einer pulmonalen Hypertonie mit Ausbildung eines Cor pulmonale - ein druckbelastetes rechtes Herz infolge einer Drucksteigerung im Lungenkreislauf – führen kann. Bei respiratorischer Insuffizienz muss zunächst zeitweise, später kontinuierlich Sauerstoff supplementiert werden.

Eine auf die pulmonale CF gerichtete Therapie sollte deshalb schon vor Ausbildung klinischer Krankheitszeichen und irreversibler Lungenveränderungen beginnen. Hauptziele sind Mobilisation und Clearance des hoch viskösen Mukus mit inhalativen Mukolytika und intensiver Atemphysiotherapie möglichst in Verbindung mit Sport.

Diagnostik der CF

Die diagnostische Abklärung einer CF wird bei entsprechender Klinik oder positiver Familienanamnese (Geschwisterkind mit CF) veranlasst. Die CF-Diagnose wird durch Nachweis einer CFTR-Funktionsstörung und/oder von zwei krankheitsverursachenden *CFTR*-Mutationen gestellt. Für den Nachweis der CFTR-Funktionsstörung ist der Schweißtest (Pilokarpin-Iontophorese mit Bestimmung der Cl^-Konzentration im Schweiß) die Standard-Methode. Das Schweiß-Cl^- ist bei CF-Patienten charateristisch erhöht: > 60 mmol/l (Intermediärbereich 30 – 60 mmol/l; Norm < 30 mmol/l). Weiterführende Untersuchungen der CFTR-Funktion mittels nasaler Potenzialdifferenz-Messung oder in Rektumschleimhautbiopsien (Ussingkammer-Messung) können für Grenzfälle herangezogen werden, sind jedoch nur an Referenzzentren verfügbar. Aufgrund der Entwicklung Mutations-spezifischer Therapien, sollte heute bei jedem Patienten eine vollständige Abklärung des *CFTR*-Genotyps angestrebt werden. Die exokrine Bauchspeicheldrüseninsuffizienz wird durch Messung der Pankreaselastase im Stuhl nachgewiesen.

Wichtige diagnostische Verfahren für das Monitoring der CF-Lungenerkrankung sind Untersuchungen der Lungenfunktion und die Lungenbildgebung. Der Röntgen-Thorax ist bei akuten pulmonalen Exazerbationen weiterhin unverzichtbar. Daneben wurden in den letzten Jahren CT- und MRT-Protokolle zur Verlaufsbeurteilung der CF-Lungenerkrankung entwickelt. Neuere Untersuchungen an Säuglingen und Kleinkindern mit CF konnten zeigen, dass die MRT selbst frühe Veränderungen der Atemwegsmorphologie und der Lungenperfusion zuverlässig detektiert. Ab dem 5. Lebensjahr sind auch Messungen der Lungenfunktion möglich. Die Aussagekraft von Ventilationsinhomogenitäten durch Mukusobstruktion der kleinen Atemwege, welche bereits bei Säuglingen und Kleinkindern mit CF durch Gasauswaschverfahren nachgewiesen werden können, wird derzeit in Studien geprüft.

Neugeborenenscreening auf CF

2015 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Einführung des CF-NGS in Deutschland beschlossen, was eine erhebliche Verbesserung für die Diagnostik von CF-Patienten hierzulande dar-



Abb. 2: CF-Mutationsdetektion mittels Microarray-Technologie.
Im Rahmen des Neugeborenenscreenings sollen zur Diagnose der Mukoviszidose (CF) die biochemischen Bestimmungen von IRT (Immunreaktives Trypsinogen) und PAP (Pankreatitis-assoziiertes Protein) durch die Mutationsanalytik bestätigt werden (Abb. 3).
Astra Biotech bietet mit dem CFcheck DE-31 Testkit ein speziell für das deutsche Neugeborenenscreening entwickeltes Produkt, das alle 31 vom GBA (Gemeinsamer Bundesausschuss) benannten Mutationen mittels reverser Hybridisierung untersucht. Ausgewertet werden Fluoreszenzsignale, die durch Bindung der Patienten-DNA an die CF-Sequenzen auf der Glasoberfläche des Testkits entstehen.
Das Design der Multiplex-Reaktion reduziert die Analysezeit und ermöglicht eine mehrfach-kontrollierte, simultane Testung der 31 Mutationen mit nur 5 ng DNA.

Informationen

PD Dr. med. Olaf Sommerburg
Sektion für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Mukoviszidose Zentrum
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 430
D-69120 Heidelberg
Phone: +49 6221 56- 4002 Pforte
www.klinikum.uni-heidelberg.de/Mukoviszidose-Zentrum

PerkinElmer LAS (Germany) GmbH
Ferdinand-Porsche-Ring 17
D - 63110 Rodgau
Telefon: 0800 - 0 00 66 79
www.perkinelmer.com



PerkinElmer bedient mit dem Screening von Neugeborenen weltweit Kunden in mehr als 90 Ländern und ist bereits seit 1986 auf dem Gebiet tätig. Schätzungsweise wurden bis Ende 2015 rund 500 Millionen Babys mit Produkten von PerkinElmer auf die unterschiedlichsten Krankheiten hin untersucht.
PerkinElmer bietet zuverlässige und geprüfte Produkte von höchster Qualität für alle Stadien des Neugeborenscreenings an.

Astra Biotech GmbH
Rudower Chaussee 29
D-12489 Berlin
Telefon: 030-74 696 509
www.astrabiotech.de

Mukoviszidose e.V. Bundesverband Cystische Fibrose (CF)
In den Dauen 6
53117 Bonn
Telefon: 0228 98780-0
Fax: 0228 98780-77
E-Mail: info@muko.info
Spendenkonto:
IBAN: DE 59 3702 0500 0007 0888 00
Bank für Sozialwirtschaft Köln

stellt. In anderen Ländern gehört das CF-NGS, dessen Nutzen vielfach gezeigt wurde, bereits seit Jahren zum Regelscreening. Zumeist wird die Bestimmung des Immunreaktiven Trypsinogens (IRT) als Erstuntersuchung und die Suche nach populationsspezifischen *CFTR*-Mutationen als Zweituntersuchung genutzt (IRT-DNA). Alternativ kann auch ein rein biochemisches CF-NGS durchgeführt werden, wenn für die Zweituntersuchung eine weitere IRT-Probe nach 21 Tagen untersucht wird (IRT-IRT). Zum Teil werden auch kombinierte IRT-DNA-IRT-Protokolle verwendet. Die Bestimmung eines zweiten IRT nach 21 Tagen hat jedoch den Nachteil, dass eine zweite Blutentnahme erforderlich ist. Der Nachteil von IRT-DNA-Protokollen ist wiederum, dass gesunde Kinder detektiert werden, die Anlageträger für eine der gesuchten *CFTR*-Mutationen sind.

Vor der Einführung des Gendiagnostikgesetzes in Deutschland wurde in Dresden und Heidelberg mit Studien begonnen, in denen ein rein biochemisches CF-NGS-Protokoll, basierend auf der Bestimmung des IRT und des Pankreatitis assoziierten Proteins (PAP) evaluiert werden sollte, welches 2005 erstmals publiziert wurde. Das Protokoll wurde an mehreren Stellen modifiziert, um unter den hiesigen Bedingungen eine den IRT-DNA-Protokollen vergleichbare Sensitivität zu erreichen. Der Vorteil von IRT-PAP- gegenüber IRT-DNA-Protokollen liegt in einer geringeren Detektion von Gesunden mit einer *CFTR*-Mutation und von NG mit mild verlaufender CF, die nicht Ziel eines CF-NGS sind. Nachteil rein biochemischer IRT-PAP-Protokolle ist ein sehr niedriger positiver Vorhersagewert. Um diesen Nachteil zu beheben, schlug 2012 eine niederländische Arbeitsgruppe vor, IRT-PAP wiederum mit der Suche nach *CFTR*-Mutationen zu kombinieren (IRT-PAP-DNA). Der G-BA griff in seiner Entscheidung auf die in den deutschen Studien herausgearbeiteten Modifikationen des IRT-PAP-Protokolls zurück und folgte mit der Suche nach den 31 häufigsten *CFTR*-Mutationen in Deutschland auch dem Vorschlag einer dritten Protokollstufe *(Abb. 3)*.

Um das „Recht auf Nichtwissen" bezüglich der Anlageträgerschaft einer CFTR-Mutation zu wahren, wurde das Protokoll so gestaltet, dass alle NG CF-NGS-positiv gewertet werden, deren IRT-Wert über der 99,9ten IRT-Perzentile liegt, ohne dass diese NG die PAP-Analytik bzw. die Suche nach *CFTR*-Mutationen erhalten. In den „Tragenden Gründen" zu dieser Entscheidung gab der G-BA an, dass dadurch Patienten mit seltenen und im CF-NGS nicht enthaltenen *CFTR*-Mutationen nicht benachteiligt würden. Zudem würden damit weniger Anlageträger detektiert werden. Dementsprechend ist bei positivem CF-NGS auch in der Befundmitteilung keine Information darüber enthalten, ob eine *CFTR*-Mutationsanalytik durchgeführt wurde.

Die CF ist nach Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes die erste genetische Erkrankung im NGS, für die höhere Anforderungen bezüglich der Aufklärung bestehen. Inzwischen bedarf es einer extra Elterninformation und Elterneinverständniserklärung auf einem gesonderten Blatt. Hebammen dürfen über das CF-NGS nicht aufklären, die Aufklärung muss durch einen Arzt erfolgen. Auch ist es nicht möglich, die Einverständniserklärung nach nachträglicher Aufklärung nachzureichen, um eine zweite Blutentnahme zu vermeiden. Damit steht zu befürchten, dass sich Eltern gegen eine zweite Blutentnahme entscheiden oder die nachträgliche Abnahme für das CF-NGS wird gar nicht erst angeboten, obwohl dieses bis zum 28. Lebenstag nachgeholt werden kann.

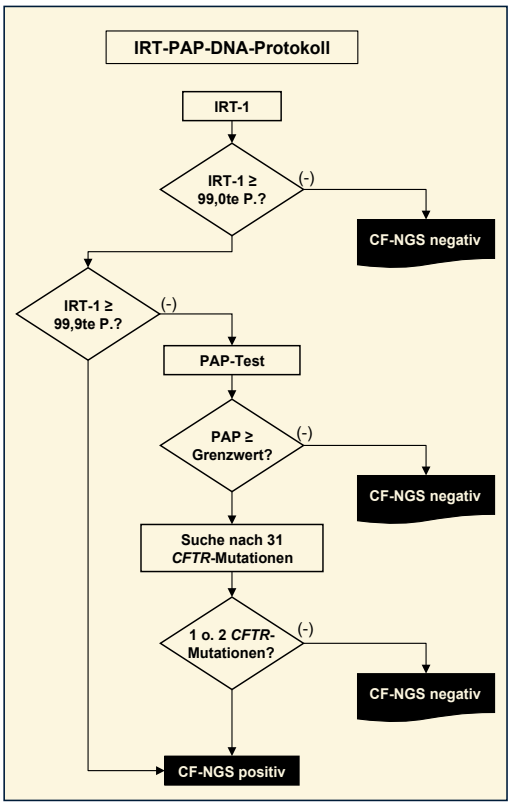


Abb. 3: Vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) beschlossenes Protokoll für das Neugeborenenscreening auf Mukoviszidose.. Abkürzungen: NGS = Neugeborenenscreening, IRT = Immunreaktives Trypsinogen, PAP = Pankreatitis assoziiertes Protein, P. = Perzentile.

Bei positivem Screeningbefund informiert das Labor den Einsender (Geburtsklinik oder Pädiater), der wiederum die Eltern informiert. Zur Bestätigung der CF müssen ein Schweißtest (Cl^--Messung) verbunden mit einer klinischen Evaluation durchgeführt werden. Da die Durchführung des Schweißtests bei NG einer erheblichen Expertise bedarf, sollte die Konfirmationsdiagnostik möglichst in einem CF-Zentrum durchgeführt werden. Es ist in diesem Zusammenhang auch wichtig zu erwähnen, dass in Deutschland kein flächendeckendes Tracking-System existiert. Daher muss jeder Arzt in der Informationskette vom Labor bis zum CF-Zentrum informierten, jedoch mit ihrem Kind zur Abklärung nicht erschienenen Eltern nachgehen, bis die Diagnose CF bestätigt oder ausgeschlossen wurde.

Literatur beim Verfasser

Multiples Myelom: Neue Therapieoptionen durch monoklonale Antikörper

Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist die häufigste bösartige (maligne) Erkrankung der Plasmazellen. Die Inzidenz an Neuerkrankungen des MM in den westlichen Industriestaaten beträgt ca. 5-6 Erkrankungen/100.000 Einwohnern pro Jahr (1). Das mediane Alter der Patienten mit MM zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist 65-70 Jahre. Symptome des MM sind Knochenschmerzen, Blutarmut (Anämie), Nierenfunktionsverschlechterung, gehäufte Infektionen und/oder Hyperkalzämie, ein erhöhter Kalziumspiegel im Blutserum. Zunehmend werden asymptomatische Patienten aufgrund des Nachweises eines monoklonalen Proteins bei Vorsorgeuntersuchungen diagnostiziert. Die asymptomatische Myelomform wird als „smoldering multiple myeloma" (SMM) bezeichnet. 2014 wurden erstmals Risikofaktoren für das frühzeitige Auftreten von Organschädigungen beim SMM durch internationale Experten (2) definiert. Bei geringer Konzentration von monoklonalem Protein im Serum oder einer Infiltration des Knochenmarks mit weniger als 10% Plasmazellen sind die Kriterien der „Monoklonalen Gammopathie unbekannter Siginifikanz" (MGUS) erfüllt. Die MGUS und das Standard-Risiko SMM werden beobachtet, nicht behandelt. Das Hochrisiko SMM soll möglichst in Studien - das symptomatische MM immer therapiert werden.

Therapie des Multiplen Myeloms

Über 30 Jahre war die Therapie des MM auf Zytostatika und Glukokortikoide beschränkt. Die Hochdosistherapie gefolgt von der Transplantation autologer hämatopoetischer Blutstammzellen erbrachte eine Prognoseverbesserung insbesondere für jüngere (< 65-70 Jahre) MM-Patienten in den 90er Jahren. Thalidomid war die erste immunmodulierende Substanz, welche bei 30% der Myelompatienten, die auf Zytostatika und Glukokortikoide refraktär (unempfindlich) waren, einen Rückgang der Krankheitssymptome induzierte. Bortezomib war der erste Proteasomen-Inhibitor, welcher in die Therapie des MM erfolgreich eingeführt wurde. Er wird sowohl als Einzelsubstanz als auch in Kombination verabreicht. Heute sind die immunmodulierenden Substanzen Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid und die Proteasomeninhibitoren Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib zur Therapie des MM zugelassen. Panobinostat wird als erster Vertreter der Deacetylasehemmer zur Therapie von Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben, eingesetzt.

Monoklonale Antikörper sind bei vielen Erkrankungen, z.B. Lymphomen, fester Bestandteil der Behandlung. Die Myelomzellen exprimieren verstärkt Antigene, welche als Therapietarget für monoklonale Antikörper (MoAb) genutzt werden können. Aufgrund der Interaktion der MM-Zellen mit den Knochenmarkstoma-Zellen direkt und indirekt über Zytokine sind weitere Interventionsmöglichkeiten für Antikörper (Abbildung 1; Raab et al. [3]) gegeben. MoAbs, welche in der klinischen Testung oder bereits zugelassen sind, sind in Tabelle 1 aufgeführt. Klinisch am weitesten entwickelt sind Elotuzumab und Daratumumab.



Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Elotuzumab

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, welcher gegen das Antigen SLAMF7 gerichtet ist. Dieses Antigen ist insbesondere auf Myelomzellen, Plasmazellen und „Natürlichen Killer-Zellen" (NK-

Abbildung 1

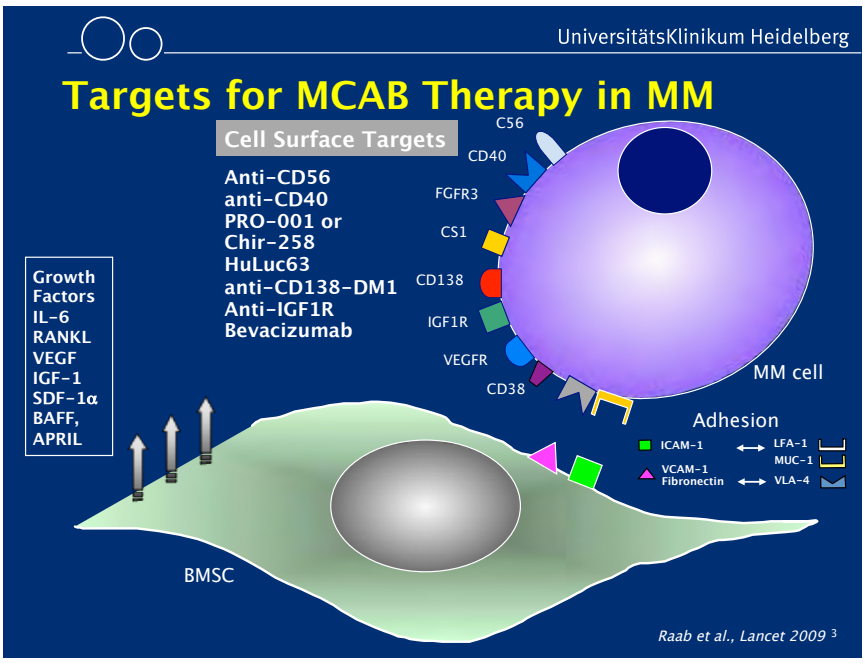
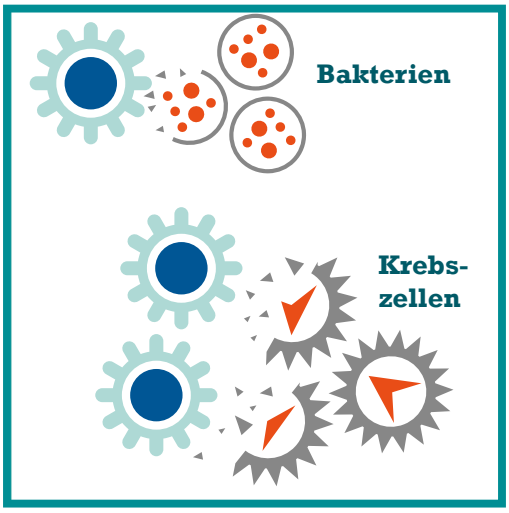
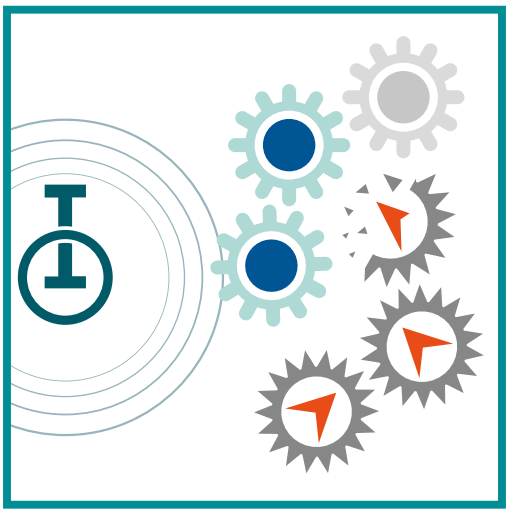


Abbildung 2



T-Zellen erkennen Krankheitserreger oder Krebszellen und bekämpfen diese.



Immunonkologische Therapien verhindern die weitere Unterdrückung des Immunsystems durch die Krebszellen bzw. sorgen für eine anhaltende Aktivierung des Immunsystems. Dadurch können die T-Zellen die Krebszellen wieder aktiv bekämpfen.

Zellen) überexprimiert. Elotuzumab bindet sowohl an den Zellen des Tumors als auch an den natürlichen Killerzellen gleichermaßen. Jedoch werden die Killerzellen durch den Antikörper aktiviert, die Zellen des Tumors (Myelom- und Plasmazellen) dagegen werden durch die Bindung von Elotuzumab zu einem Angriffsziel der Killerzellen. Elotuzumab gehört damit zu den immunmodulierenden Wirkstoffen. Die Verträglichkeit von Elotuzumab ist sehr gut, so dass Kombinationstherapien eine logische Entwicklung darstellen. Während Elotuzumab als „single-agent" eine geringe Effektivität hat, erzeugte die Kombination Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason in der Phase-I/II-1703-Studie ein Gesamtansprechen von 84% und eine progressionsfreie Zeit (PFS) von 28,6 Monaten (4) bei rezidivierten MM-Patienten. Diese positiven Daten wurden in der randomisierten Phase-III-Eloquent-2-Studie (5) mit einer Verlängerung der medianen PFS von 4,5 Monaten bestätigt. In dieser Studie konnte durch die Addition von Elotuzumab zu Lenalidomid plus Dexamethason eine signifikante Verlängerung des Progression-free-survivals und der Overall-response-rate erreicht werden. Aufgrund der Ergebnisse der Phase-I/II-1703-Studie kann Elotuzumab im Rahmen eines Härtefallprogramms für Patienten, die mehr als eine Vortherapie erhalten haben und denen nach Einschätzung des behandelnden Arztes keine weiteren Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, eingesetzt werden.

Elotuzumab wird bei neudiagnostizierten MM-Patienten geprüft, welche nicht für eine Transplantation geeignet (Eloquent-1) sind. Die Kombination von Pomalidomid plus Elotuzumab wird demnächst randomisiert zusätzlich untersucht. Bei für die Transplantation geeigneten MM-Patienten konnten Usmani et al. (6) in einer Phase-I-Studie die sehr gute Verträglichkeit von Lenalidomid-Bortezomib-Dexamethason (RVD) plus Elotuzumab als Induktionstherapie aufzeigen. Die „German-Speaking Myeloma Multicenter Group" (GMMG) untersucht in einer randomisierten Phase-III-Studie die Induktionstherapie RVD plus/minus Elotuzumab prospektiv. In einer weiteren Fragestellung wird der Langzeiteffekt von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid in dieser Studie geprüft.

Tabelle 1

Monoklonale Antikörper in der Behandlung des MM

Zielstruktur	Antikörper	Stand Entwicklung
Oberflächenmoleküle		
CS1	Elotuzumab ABBV-838	Phase 2/3 Phase 1
CD38	Daratumumab SAR650984 MOR202	Phase 1/2/3 Phase 1/2 Phase 1/2
CD74	Milatuzumab	Phase 1/2
CD40	Dacetuzumab	Phase 1
CD56	Lorvotuzumab Mertansin	Phase 1
CD138	BT062	Phase 1
Signaltransduktionsmoleküle		
IL-6	Siltuximab	Phase 3
RANKL	Denosumab	Phase 3
B cell activating factor (BAFF)	Tabalumab	Phase 2/3
VEGF	Bevacizumab	Phase 2
DKK1	BHQ880	Phase 2

Plesner post-ASH 2013 New-Orleans Dec 10, 2013; Richardson et al. et al. IMW 2013 (Abstract P-214), poster presentation; Plesner et al. ASH 2013 (Abstract 1987), poster presentation; Martin et al. ASH 2013 (Abstract 284), oral presentation; http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00421525; http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00079716; http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00346255; http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01001442; Wong et al. ASH 2013 (Abstract 505), oral presentation; Hageman et al. Ann Pharmacother 2013;47:1069-74; http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01602224; http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00473590; http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01337752

Daratumumab

Daratumumab ist der am weitesten in der klinischen Entwicklung fortgeschrittene MoAb, welcher gegen das auf Myelom- und Plasmazellen überexprimierte Oberflächenantigen CD38 gerichtet ist. Weitere in der Entwicklung befindliche Anti-CD38-Antiköper sind SAR650984 (Isatuximab) und MOR-202. Daratumumab ist der erste MoAb, welcher in der Monotherapie des MM wirksam ist. So konnte in der Therapie von Myelompatienten, welche auf Bortezomib und Lenalidomid refraktär wurden oder welche vielfältig vorbehandelt waren bei 36% der behandelten Patienten eine Response (7) erreicht werden. Innerhalb einer vergleichbaren Patientengruppe mit mindestens drei erhaltenen Vortherapien, welche Proteasominhibitoren und immunmodulierende Substanzen beinhalten mussten, konnte ein Ansprechen von 29.2 % (8) dokumentiert werden. In beiden Studien war das PFS der mit Daratu-



Prof. Dr. Goldschmidt bei den Myelomtagen

mumab behandelten Patienten gegenüber vergleichbaren Kontrollgruppen verlängert.

Das Entwicklungsprogramm von Daratumumab schließt neben neudiagnostizierten symptomatischen MM-Patienten auch Patienten mit SMM ein. Innerhalb der Centaurus-Studie werden SMM-Patienten im Rahmen von drei unterschiedlich langen Therapieintervallen mit Daratumumab behandelt. Patienten, die mindestens 3 Vortherapien erhalten haben oder gegenüber einem Proteasomen-Inhibitor und einem IMiD doppelrefraktär sind, können im Rahmen eines Compassionate-Use-Program mit Daratumumab therapiert werden.

Ausblick

Die Therapieoptionen haben sich beim MM entscheidend erweitert. MoAbs werden insbesondere als Kombinationspartner geprüft und werden die Behandlungsmöglichkeiten weiter verbessern. Auch beim MM werden Checkpoint-Inhibitoren und CAR-T-Zellen *(siehe Abb. 2)* bereits geprüft. Die immunbasierte Therapie wird den Anteil von MM-Patienten mit Langzeitremissionen erhöhen.

Literatur

1. Katalinic A, Pritzkuleit R: Hochrechnung des institut für Krebsepidemiologie e.V., Lübeck für icd10: C90 auf Basis der Daten der Krebsregister BY, BR, HB, HH, MV, NI, NW (Reg.Bez. Münster) SL, SN, SH (2005-2009), http://www.GEKID.de, 2013

2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, Kumar S, Hillengass J, Kastritis E, Richardson P, Landgren O, Paiva B, Dispenzieri A, Weiss B, LeLeu X, Zweegman S, Lonial S, Rosinol L, Zamagni E, Jagannath S, Sezer O, Kristinsson SY, Caers J, Usmani SZ, Lahuerta JJ, Johnsen HE, Beksac M, Cavo M, Goldschmidt H, Terpos E, Kyle RA, Anderson KC, Durie BG, Miguel JF., International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. (2014) Lancet Oncol. 15(12):e538-e548

3. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. (2009) Lancet. 374(9686):324-39

4. Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak AJ, Raab MS, Facon T, Vij R, White D, Reece DE, Benboubker L, Zonder J, Tsao LC, Anderson KC, Bleickardt E, Singhal AK, Lonial S; 1703 study investigators. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. (2015) Lancet Haematol. 2(12):e516-27

5. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Moreau P, Mateos MV, Magen H, Belch A, Reece D, Beksac M, Spencer A, Oakervee H, Orlowski RZ, Taniwaki M, Röllig C, Einsele H, Wu KL, Singhal A, San-Miguel J, Matsumoto M, Katz J, Bleickardt E, Poulart V, Anderson KC, Richardson P; ELOQUENT-2 Investigators.

Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. (2015) N Engl J Med. 373(7):621-31

6. Usmani SZ, Sexton R, Ailawadhi S, Shah JJ, Valent J, Rosenzweig M, Lipe B, Zonder JA, Fredette S, Durie B, Hoering A, Bartlett B, Orlowski RZ. Phase I safety data of lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and elotuzumab as induction therapy for newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: SWOG S1211. (2015) Blood Cancer J. 5:e334

7. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, Minnema MC, Lassen U, Krejcik J, Palumbo A, van de Donk NW, Ahmadi T, Khan I, Uhlar CM, Wang J, Sasser AK, Losic N, Lisby S, Basse L, Brun N, Richardson PG. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. (2015) N Engl J Med. 373(13):1207-19

8. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, Singhal S, Chari A, Bahlis NJ, Belch A, Krishnan A, Vescio RA, Mateos MV, Mazumder A, Orlowski RZ, Sutherland HJ, Bladé J, Scott EC, Oriol A, Berdeja J, Gharibo M, Stevens DA, LeBlanc R, Sebag M, Callander N, Jakubowiak A, White D, de la Rubia J, Richardson PG, Lisby S, Feng H, Uhlar CM, Khan I, Ahmadi T, Voorhees PM. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. (2016) Lancet. S0140-6736(15)01120-4

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt**
Sektion Multiples Myelom der Medizinischen Klinik V und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 410
69120 Heidelberg
Tel.: 06221 - 56 – 0 Zentrale
ww.klinikum.uni-heidelberg.de

Prof. Goldschmidt ist seit Juli 2005 Leiter der Sektion Multiples Myelom der Medizinischen Klinik V und des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen. Schwerpunkt seines wissenschaftlichen Interesses ist die Optimierung der Diagnostik und Therapie des Multiplen Myeloms.

Auszeichnungen
2003 Paul-Martini-Preis
2005 Bundesverdienstkreuz am Bande
2006 Award der International Myeloma Foundation

Mitgliedschaften in Fachgesellschaften
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
- Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)
- Bund Deutscher Internisten (BDI)
- Südwestdeutsche Gesellschaft für Innere Medizin
- American Society of Hematology (ASH)
- European Haematology Association (EHA)
- International Myeloma Foundation (IMF)
- European Myeloma Network (EMN)
- European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT)

Die Sichelzellkrankheit – (zu) lange unbeachtet



Dr. med. Stephan Lobitz, MSc

Die Sichelzellkrankheit (SCD) ist eine autosomal-rezessiv vererbte qualitative ß-Hämoglobinopathie. Krankheitsursächlich ist die Punktmutation HBB:c.20A>T im *HBB*-Gen, die zur Bildung der Hämoglobin-Variante HbS führt. Die Mutation liegt meist homozygot oder in Kombination (=compound-heterozygot) mit einer anderen ß-Globin-Mutation vor. Am häufigsten findet sich die Koinzidenz mit einer ß-Thalassämie-Mutation oder mit der Mutation HBB:c.19G>A für die Hämoglobin-Variante HbC. Allen Genotypen gemein ist, dass sie bewirken, dass der HbS-Anteil am Gesamthämoglobin bei über 50% liegt. In der Diagnostik macht man sich dieses pathognomonische Phänomen zunutze. Die traditionellen diagnostischen Methoden sind daher allesamt quantitative, physikalisch-chemische Hämoglobintrennungsverfahren (Hochleistungsflüssigkeitschromatografie, Kapillarelektrophorese, isoelektrische Fokussierung etc.). Die molekulargenetische Untersuchung von *HBB* sollte bei auffälliger Proteindiagnostik zur Diagnosesicherung angeschlossen werden. Als wichtige krankheitsmodifizierende Faktoren haben sich die sehr häufige Koinzidenz der SCD mit einer alpha-Thalassämie und/oder einer hereditären Persistenz fetalen Hämoglobins (HPFH) erwiesen.

Epidemiologie

Die SCD tritt in Deutschland ausschließlich bei Menschen mit eigenem oder familiärem Migrationshintergrund auf. Die Patienten stammen aus dem subsaharischen West- und Zentralafrika, dem östlichen Mittelmeerraum, dem Nahen und Mittleren Osten und Indien. Betroffen sind also in erster Linie Menschen aus den ärmsten Ländern der Welt. Jährlich werden weltweit mindestens 400.000 Kinder mit einer SCD geboren. Sie ist damit global gesehen die häufigste monogene Erbkrankheit überhaupt. Die Hälfte aller Betroffenen kommt in Nigeria, der Demokratischen Republik Kongo und Tansania zur Welt. In manchen Ländern sterben bis zu 95% der Kinder mit einer SCD vor Vollendung des 5. Lebensjahres.

Die Zahl der Erkrankten in Deutschland ist unbekannt und wird auf zirka 3000-5000 geschätzt. Fast alle erleben ihren 18. Geburtstag.

Pathophysiologie und Klinik

Als Folge des Aminosäureaustauschs neigt deoxygeniertes HbS zur Polymerisation, während deoxygeniertes HbA zu jedem Zeitpunkt gelöst in den Erythrozyten vorliegt. Diese Polymerisation ist das pathophysiologische Kernereignis einer SCD. Sie führt zu einer Änderung der Form und Flexibilität der betroffenen Zellen. Ihre Halbwertszeit ist gegenüber normalen Erythrozyten von 120 auf zirka 10 Tage verkürzt. Der frühzeitige, überwiegend intravasale Zelluntergang (Hämolyse) wird durch eine drastisch gesteigerte Erythropoese kompensiert, so dass die Betroffenen einen individuell recht stabilen Hämoglobinwert und eine meist ausgeprägte Retikulozytose haben. Es ergeben sich zwei große pathophysiologische Komplexe, die eng miteinander verflochten sind:

- Die aberranten Zellen sind nicht in der Lage, das Kapillarbett zu passieren. Sie verstopfen die kleinsten Blutgefäße und es kommt zu Mikroinfarkten.

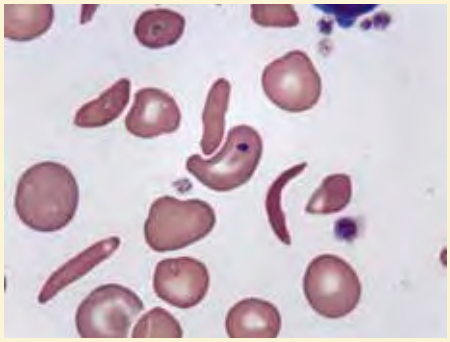
Hämoglobin und Hämoglobinopathien

Der rote Blutfarbstoff Hämoglobin fungiert im menschlichen Organismus als Sauerstoffträger. Mit physikalisch-chemischen Methoden lassen sich bei einem gesunden Menschen postnatal drei verschiedene Hämoglobine (HbA, HbA_2 und HbF) voneinander unterscheiden, von denen jenseits des ersten Lebensjahres nur das adulte Hämoglobin A (HbA) quantitativ bedeutsam ist. Sein Anteil am Gesamthämoglobin liegt bei über 95%. Prä- und perinatal dominiert das fetale Hämoglobin (HbF), das eine höhere Sauerstoffaffinität als HbA hat und so die Sauerstoffversorgung des Feten sicherstellt. Die Umstellung von HbF auf HbA im ersten Lebensjahr bezeichnet man als Hb-Switch. Alle Hämoglobine sind Heterotetramere. Sie bestehen jeweils aus zwei α-Globinen und

- zwei ß-Globinen (HbA)
- zwei δ-Globinen (HbA_2)
- zwei γ-Globinen (HbF)

α-Globin wird von den identischen Genen *HBA1* und *HBA2* kodiert, ß-Globin von *HBB*, δ-Globin von HBD und γ-Globin von *HBG1* und *HBG2*.

Quantitative Globin-Bildungsstörungen heißen Thalassämien. Sie werden nach dem Globin benannt, das in relativ zu geringer Menge produziert wird. Qualitative Globin-Bildungsstörungen führen zur Bildung von sogenannten Hämoglobin-Varianten. Die klinisch bedeutsamen Hämoglobinopathien sind weit überwiegend ß-Globinerkrankungen, weil gravierende α-Globin-Störungen bereits intrauterin letal sind und γ- und δ-Globine postnatal keine Rolle mehr spielen.



Blutausstrich einer Patientin mit einer SCD. Die namensgebenden Erythrozyten sind auf den ersten Blick zu erkennen. In der Mitte sieht man eine Zelle mit einem Howell-Jolly-Körperchen als Zeichen einer Hypo-/Asplenie. Wichtig: Patienten mit einer Sichelzellkrankheit haben nicht immer eine Anämie und auch nicht immer Sichelzellen im peripheren Blutausstrich!

- Die Hämolyse hat fatale Folgen: der Stickstoffmonoxidstoffwechsel wird massiv gestört, chronische Entzündungsprozesse werden verursacht und unterhalten, Zell-Zell- und Zell-Endothel-Interaktionen werden getriggert, die zelluläre und plasmatische Gerinnung wird aktiviert und es kommt zu strukturellen Umbauprozessen der Gefäßwand.

Die beschriebenen Phänomene führen letztlich zu einer Mikro- und zu einer Makroangiopathie und damit zu einer schleichenden Schädigung sämtlicher Organsysteme des Körpers.

Bestimmte Umstände (Kälte, Infektionen, Fieber etc.) können die Symptomatik einer SCD akut verschlechtern. Es kommt dann zu sogenannten Sichelzell-Krisen, die sich am häufigsten als plötzliche Schmerzen („Schmerzkrisen") manifestieren. Betroffen sind meist die großen, markhaltigen Knochen. Schmerzen sind das häufigste Symptom einer SCD und die mit Abstand häufigste Ursache für eine Hospitalisation. Es gibt aber zahlreiche andere Akutkomplikationen, die für die Patienten erheblich gefährlicher, teilweise sogar akut lebensbedrohlich sein können. Zu diesen gehören:

- das akute Thoraxsyndrom, das sich oft sekundär nach einer Schmerzepisode entwickelt und das innerhalb weniger Stunden zur respiratorischen Globalinsuffizienz führen kann *(Abbildung 2)*,
- lebensbedrohliche Infektionen (OPSIs) durch die funktionelle Asplenie,
- Milzsequestrationen, die zum Tod durch einen Volumenmangelschock und/oder eine akute Anämie führen können,
- Schlaganfälle (schon im Kindesalter) (*Abbildung 3*),
- aplastische Krisen durch Parvovirus-B19-Infektionen (CAVE: ohne Exanthem!)

Während das Krankheitsbild im Kindesalter von akuten Komplikationen dominiert wird, treten schon bei Jugendlichen erste chronische Beschwerden (z.B. Hüftkopfnekrosen) auf. Irreparable Schädigungen lebenswichtiger Organe sind bei Erwachsenen letztlich todesursächlich, insbesondere die terminale Niereninsuffizienz und/oder der pulmonale Hypertonus. Schwangerschaften bei Patientinnen mit einer SCD sind eine besondere Herausforderung. Sie verlangen eine gute Planung und eine enge Zusammenarbeit in einem multiprofessionellen Team.

Therapie

Die therapeutischen Optionen für Patienten mit einer SCD sind heutzutage noch begrenzt. Ein wichtiges Element sind prophylaktische Maßnahmen. Diese beinhalten die frühzeitige Diagnose der Erkrankung im Rahmen des Neugeborenenscreenings, infektionsprophylaktische Maßnahmen (v.a. Impfungen und Penicillinprophylaxe), eine Anleitung von Eltern betroffener Kleinkinder zur heimischen Milzpalpation sowie eine umfangreiche Aufklärung über

- die wichtigsten Hintergründe der Erkrankung
- Symptome der Anämie
- Verhalten bei Fieber
- Minimierung der Krisenhäufigkeit

Zur langfristigen medikamentösen Behandlung der SCD steht bislang einzig der Ribonukleotidreduktase-Hemmer Hydroxycarbamid (HC) zur Verfügung. HC verursacht über die Induktion einer Stresserythropoese eine HbF-Erhöhung in den peripher zirkulierenden Erythrozyten. Dadurch sinkt zum einen der HbS-Anteil, zum anderen hemmt HbF die Polymerisation der verbleibenden HbS-Moleküle. HC hat weitere Effekte, die sich günstig auf den Verlauf einer SCD auswirken. Zum Beispiel reduziert es die Interaktionen von Erythrozyten mit Gefäßendothelzellen, indem es die Expression von Adhäsionsfaktoren am Endothel vermindert.

Alle Patienten mit einer Sichelzellkrankheit sollten daher HC erhalten. Es gibt zwei unterschiedliche Therapiestrategien: 1. die der minimal effektiven Therapie und 2. die der maximal tolerierten Dosis. Letztere setzt sich zusehends durch, insbesondere, weil der Effekt der Therapie kaum objektiv zu messen ist.

Weitere Informationen

Das GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit ist ein Zusammenschluss der Universitätskliniken Berlin, Frankfurt, Hamburg, Heidelberg und Ulm. Es wurde von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie mit der Entwicklung eines Therapieoptimierungsprogramms beauftragt. Als ein wichtiges Teilprojekt befindet sich ein Patientenregister im Aufbau (Leiter: Dr. Joachim Kunz, Heidelberg). Eine AWMF-Behandlungsleitlinie wurde bereits veröffentlicht, ein Antrag zur Aufnahme der SCD in das deutsche Neugeborenenscreeningprogramm befindet sich in Vorbereitung.

Kontakt:
GPOH-Konsortium Sichelzellkrankheit
Dr. med. Stephan Lobitz, MSc (Sprecher)
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m.S. Onkologie/Hämatologie/KMT
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Email: sichelzelle@charite.de
URL: www.sichelzellkrankheit.info (mit AWMF-S2-Leitlinie)



Akutes Thoraxsyndrom. Links: Ausgangsbefund bei Aufnahme wegen Schmerzkrise; Rechts: 23 Stunden später. Aus diesem Bild wird klar, dass mehrere Röntgenuntersuchungen pro Tag gerechtfertigt sein können.



Avaskuläre Hüftkopfnekrose rechts (ARCO-Stadium IV) bei einer 19-jährigen Patientin.

Die einzige kurative Behandlungsoption für SCD-Patienten ist die Stammzelltransplantation (HSCT). Sie sollte mit allen Patienten besprochen werden. Für Patienten, die einen familiären HLA-identen Spender haben, ist die HSCT unabhängig vom klinischen Verlauf der Grunderkrankung die Therapie der Wahl. Dies begründet sich vor allem aus den hervorragenden Transplantationsergebnissen vor dem Hintergrund der deutlich reduzierten Lebenserwartung bei meist auch reduzierter/schlechter Lebensqualität – selbst bei einer optimalen medikamentösen Therapie.

Steht kein HLA-identer familiärer Spender zur Verfügung, sind ebenso gute Behandlungsergebnisse zu erreichen, wenn ein HLA-identer nicht-familiärer Spender gefunden werden kann. Allerdings stehen die Chancen dafür gerade für afrikanische Patienten sehr schlecht, da die meisten registrierten Spender kaukasischer Herkunft sind.

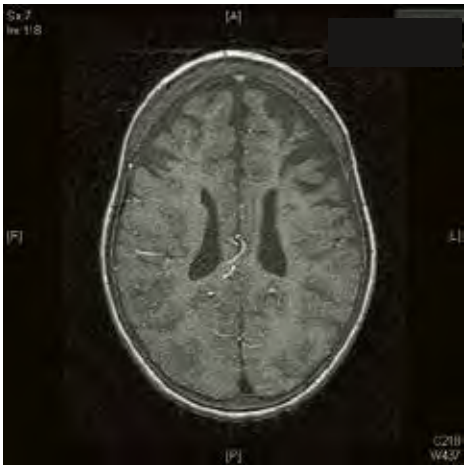
Für schwer betroffene Patienten ohne geeigneten Spender sowie insbesondere zur Sekundärprophylaxe von Schlaganfällen im Kindes- und Jugendalter sind Dauertransfusionsprogramme eine therapeutische Option. Sie haben eine Absenkung des Anteils der HbS-haltigen Zellen zum Ziel. Die Indikation sollte sehr streng gestellt werden, da insbesondere die Risiken der Alloimmunisierung und Eisenüberladung hoch sind. Vor allem, um das Risiko der Eisenüberladung zu reduzieren, sind Austauschtransfusionen eine wichtige Variante der Transfusionstherapie. Sie sollten zeitgemäß maschinell als Erythrozytapheresen durchgeführt werden. Bei der Transfusionstherapie der SCD sollte immer ein erweitertes Matching von Spender- und Empfängerblutgruppenmerkmalen erfolgen.

Die HSCT von einem haploidenten Spender, d.h. von einem Elternteil entwickelt sich zu einer wichtigen therapeutischen Alternative. Die bislang wenigen Daten zu diesem Therapieverfahren sind viel versprechend.

Es ist zu erwarten, dass sich die Zahl der Stammzelltransplantationen bei Patienten mit einer SCD in den nächsten zwei Jahrzehnten drastisch erhöhen wird.

Zunahme der SCD seit Beginn der Flüchtlingskrise

In Deutschland beobachten wir seit einigen Monaten eine massive Zunahme der Hämoglobinopathien (SCD und Thalassämie), die in zweifelsfreiem Zusammenhang mit dem aktuellen Flüchtlingszustrom steht. Beide Erkrankungen haben gerade in Syrien eine sehr hohe Prävalenz, die Versorgung der teilweise schwerstkranken Patienten ist in ihrem Heimatland schon lange nicht mehr gewährleistet. Nach der langen und beschwerlichen Flucht kommen die Patienten teilweise in desolatem Zustand in Deutschland an. Nicht wenige haben zudem auf dem Weg traumatische Erfahrungen gemacht, die so unvorstellbar grausam sind, dass sie unser Vorstellungsvermögen übersteigen. Bedenkt man nun auch noch die meist fehlenden Kenntnisse der deutschen und englischen Sprache, ist es leicht nachvollziehbar, dass diese neue Patientengruppe in jeder Hinsicht eine riesige Herausforderung darstellt, auf die sich die meisten Kliniken bislang überhaupt nicht eingerichtet haben. Hier besteht dringender Nachbesserungsbedarf. Es ist zum Beispiel geradezu absurd, dass der wichtige Dolmetscher bis dato von der Klinik beauftragt und bezahlt werden muss.



Ausgeprägte Frontalhirnatrophie nach mehreren Schlaganfällen bei einem zehnjährigen Patienten.

Ausblick: Neugeborenenscreening

Die SCD wird erst im Laufe des ersten Lebensjahres symptomatisch, häufig sogar noch später. Nicht selten manifestiert sie sich mit einer lebensbedrohlichen Komplikation wie einer Milzsequestration oder einer Pneumokokken-Sepsis. Um die Mortalität und die Morbidität durch eine unerkannte SCD zu reduzieren, haben sich zahlreiche Staaten dazu entschlossen, die SCD in ihre nationalen Neugeborenenscreeningprogramme aufzunehmen. In Deutschland ist das bis heute nicht geschehen. In den letzten drei Jahren wurden jedoch drei Studien publiziert, die zeigen, dass die SCD inzwischen auch in Deutschland sehr häufig bei Neugeborenen vorkommt. In Berlin und Hamburg war sie gar häufiger als jede andere Screening-Erkrankung, doch auch in Heidelberg fanden sich Patienten. Bundesweit wäre die SCD wahrscheinlich die zweithäufigste Erkrankung im derzeit 14 Erkrankungen erfassenden Neugeborenenscreening.

Ausblick: Gentherapie

Weltweit laufen aktuell mehrere Studien zur Gentherapie der SCD. In allen Studien werden lentivirale Vektoren genutzt, um das defekte Gen auf der Ebene der hämatopoetischen Stammzelle zu ersetzen. Modernere *Gene Editing Tools* befinden sich in der Entwicklung. Die ersten Studiendaten sind erfolgversprechend.

Informationen

■ **Dr. med. Stephan Lobitz, MSc**
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Onkologie/Hämatologie/KMT
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

■ **www.sichelzellkrankheit.info**

■ **Nordic Pharma GmbH**
Fraunhoferstraße 4
85737 Ismaning
Telefon: + 49 (0) 89 88 96 90 68 0
Telefax: + 49 (0) 89 88 96 90 68 91
E-Mail: info@nordicpharma.de

www.nordicpharma.com/de/images/stories/Siklos_Patientenleitfaden_SIKL_23_DE_2015.pdf

Das Neugeborenen-screening – frühe und präventive Diagnostik



Das übergeordnete Ziel aller Neugeborenenscreeningprogramme ist, angeborene Krankheiten während eines frühen Krankheitsstadiums zu diagnostizieren, durch gezielte Therapie den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen und hierdurch Gesundheit und Lebensqualität betroffener Individuen zu fördern als auch deren Morbidität und Mortalität zu senken. Im Gegensatz zu einer gezielten Diagnostik nach Auftreten hinweisender Krankheitssymptome ist das Neugeborenenscreening darauf angelegt, eine Population von augenscheinlich gesunden Individuen ohne Wissen um deren spezifisches Risiko für das Bestehen einer angeborenen Krankheit gezielt zu untersuchen.

Entwicklung des Neugeborenen-screenings

Das Neugeborenenscreening ist eines der weltweit erfolgreichsten medizinischen Präventionsprogramme, das seit über 50 Jahren weiterentwickelt wird. Voraussetzung für diesen Erfolg war initial die Entwicklung eines massenscreeningfähigen Verfahrens für die Stoffwechselkrankheit Phenylketonurie auf der Basis einer Trockenblutprobe durch Robert Guthrie (Guthrie und Susi 1963) und die Entwicklung der phenylalaninarmen Diättherapie für diese Stoffwechselkrankheit durch Horst Bickel (Bickel et al. 1953). Hierdurch gelang es, Neugeborene bereits vor dem Auftreten erster Symptome zu diagnostizieren, gezielt zu therapieren und hierdurch das Auftreten schwerwiegender, irreversibler Krankheitssymptome (u.a. schwere Intelligenzminderung, Mikrozephalie, Epilepsie, choreatiforme Bewegungsstörungen, schwere erethische Verhaltensstörungen) zu verhindern. Während analog zu anderen Ländern auch in Deutschland anfänglich (seit 1969) ausschließlich auf eine einzige angeborene Stoffwechselerkrankung, die Phenylketonurie, gescreent werden konnte, hat sich das im Rahmen des Neugeborenenscreening erfasste Krankheitsspektrum in den letzten Jahren zunehmend erweitert. Möglich wurde diese Weiterentwicklung durch das Einführen neuer Techniken, insbesondere der Tandem-Massenspektrometrie seit Ende der 1990er Jahre (Schulze et al. 2003). Hierdurch war es möglich, mehrere Krankheiten gleichzeitig durch einen einzigen Test (bzw. wenige Tests) zu untersuchen. Die Auswahl möglicher Screeningkrankheiten orientiert sich seit 1968 in modifizierter Form an einem von Wilson und Jungner für die Weltgesundheitsorganisation erarbeiteten Kriterienkatalog (sog. „principles"). Da es sich bei den potenziellen Zielkrankheiten des Neugeborenenscreenings allesamt um seltene Krankheiten handelt – laut EU-Definition sind dies Krankheiten mit einer Prävalenz von weniger als 5 von 10.000 Menschen – ist die Kenntnis des natürlichen Verlaufs und diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten z.T. noch recht lückenhaft. Die unmittelbare Folgen hiervon sind Uneinigkeit bzgl. des Erfüllens der genannten Kriterien und



Neugborenenscreening kann Leben retten und Gesundheit erhalten. Das bundesweite Screening umfasst aktuell 15 Hormon- und Stoffwechselkrankheiten. In einer neuen Studie am Universitätsklinikum Heidelberg prüfen die Wissenschaftler, ob sich weitere Krankheiten für das Neugeborenenscreening eignen. Foto: Universitätsklinikum Heidelberg

Kapilläre Blutentnahme für das Neugeborenenscreening durch Punktion der Ferse (vgl. auch Leitlinie Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Hormonkrankheiten). Das grün markierte Gebiet gibt das zulässige Einstichfeld an. Die Punktion erfolgt in der Regel am äußeren oder inneren Fersenrand der Fußsohle. In der Sohlenmitte besteht erhöhte Gefahr einer Verletzung des Fersenbeinknochens. Quelle Abbildung: Medienzentrum des Universitätsklinikums Heidelberg.



Prof. Dr. med. Stefan Kölker



Beispiel einer Filterpapierkarte für das Neugeborenenscreening. Quelle Abbildung: Neugeborenenscreening Heidelberg

infolgedessen eine heterogene Komposition nationaler Neugeborenenscreeningprogramme (Burgard et al. 2012; Loeber et al. 2012). In Deutschland werden die Zusammensetzung des Neugeborenenscreeningpanels und die für die Durchführung des Neugeborenenscreenings erforderlichen Voraussetzungen seit dem Jahr 2005 durch eine vom Gemeinsamen Bundesausschuss (www.g-ba.de) veröffentlichten nationalen Richtlinie geregelt.

Derzeit wird in Deutschland insgesamt auf 14 Krankheiten im Neugeborenenscreening untersucht. Hierzu gehören neben der Phenylketonurie/Hyperphenylalaninämie, 11 weitere angeborene Stoffwechselerkrankungen (Biotinidase-Mangel, Galaktosämie, Ahornsirupkrankheit, mittellangkettiger und langkettiger Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, langkettiger 3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel, Carnitinpalmitoyltransferase I- und II-Mangel, Carnitin/Acylcarnitin-Translokase-Mangel, Glutarazidurie Typ I und Isovalerianazidurie) und zwei endokrinologische Erkrankungen (konnatale Hypothyreose, adrenogenitales Syndrom). Kürzlich wurde auch die zystische Fibrose (Mukoviszidose) in den Kanon der Screeningkrankheiten aufgenommen. Obwohl diese Krankheiten einzeln betrachtet selten sind, beträgt die kumulative Prävalenz aller Screeningkrankheiten ca. 1 von 1.300 Neugeborenen (ohne zystische Fibrose), d.h. es werden in jedem Jahr mehr als 500 Neugeborene mit einer dieser Krankheiten neu diagnostiziert (Jahresreport 2013 der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenenscreening, www.screening-dgns.de).

Evaluation und Verbesserung des Screeningerfolgs

Im Stoffwechsellabor werden Erstdiagnosen bestätigt und die Entwicklung von Stoffwechselwerten kontrolliert. Foto: Universitätsklinikum Heidelberg



Der Erfolg des Neugeborenenscreenings ist wesentlich abhängig von der diagnostischen Prozessqualität. Hierzu gehört die zeit- und fachgerechte Entnahme (Alter von (36-) 48-72 Lebensstunden, erste Probenentnahme vor Transfusion, Kortikosteroid- oder Dopamintherapie) und Versendung einer Blutprobe (Auftropfen von nativem Venen- oder Fersenblut auf eine spezielle Filterpapierkarte) an das Neugeborenenscreeninglabor, die Schnelligkeit und Zuverlässigkeit der durchgeführten Analytik, die korrekte Interpretation des Screeningergebnisses, die zeitnahe – bei pathologischen Befunden unmittelbare – Befundübermittlung an den Einsender und die Beratung hinsichtlich weiterführender, diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. Die Laborleistung darf nur von entsprechend qualifizierten und akkreditierten Laboratorien durchgeführt werden, die die gesetzlich vorgeschriebenen Anforderungen erfüllen.

Während die diagnostische Prozessqualität einfach und zuverlässig zu ermitteln ist und durch qualitätssichernde Maßnahmen auf einem hohen Niveau gehalten werden kann, ist die Evaluation und Optimierung des Langzeitverlaufs ein sehr viel schwierigeres, dabei aber unbedingt erforderliches Unterfangen. Eine im Südwesten Deutschlands über 10 Jahre hinweg durchgeführte Verlaufsbeobachtungsstudie an 373 Patienten mit einer angeborenen Stoffwechselkrankheit, die aus einer Gesamtkohorte von mehr als 1 Million untersuchter Neugeborener frühzeitig diagnostiziert wurden, zeigte in der Verlaufsuntersuchung eine erfreuliche Entwicklung der Patienten (Lindner et al. 2011). Neonatale oder zu einem späteren Zeitpunkt auftretende Stoffwechselentgleisungen konnten minimiert, wenngleich nicht gänzlich verhindert werden. Als Goldstandard der Outcomeuntersuchung wurde die Phenylketonurie verwendet. Kinder mit einer anderen Stoffwechselkrankheit wiesen eine ähnlich hervorragende körperliche und kognitive Entwicklung wie frühbehandelte Kinder mit Phenylketonurie auf. Dies ist ein beeindruckender Beleg für den Screeningerfolg.

Bei einzelnen Krankheiten, die zunächst im Rahmen von Pilotprojekten untersucht wurden, konnte erst durch das Neugeborenenscreening belegt werden, dass sich der Krankheitsverlauf signifikant beeinflussen lässt. Ein gutes Beispiel hierfür ist die Glutarazidurie Typ I. Unbehandelte Kinder entwickeln in 90-95% aller Fälle zwischen dem 3. und 36.(-72.) Lebensmonat eine akute oder subakute striatale Schädigung, die zu einer irreversiblen, komplexen Bewegungsstörung mit vorrangig dystoner Komponente führt. Durch die Etablierung eines Neugeborenenscreeningprogrammes für die Glutarazidurie Typ I konnte diese Entwicklung quasi umgekehrt werden. Unter Verwendung einer Kombinationstherapie bestehend aus lysinarmer Diätbehandlung, Carnitinsupplementation und spezifischer metabolischer Notfallmaßnahmen konnte das Auftreten einer striatalen Schädigung und Bewegungsstörung bei ca. 80-90% aller früh diagnostizierten Kinder verhindert werden (Heringer et al. 2010; Kölker et al. 2007, 2012; Strauss et al. 2011). Zur erfolgreichen Umsetzung der lysinarmen Diät wird die Lysinzufuhr aus natürlichen Nahrungsmitteln im Rahmen einer vegetarisch basierten Ernährung reduziert. Um eine ausreichende Versorgung mit essentiellen Nährstoffen inkl. Spurenelementen, Mineralien und Vitaminen und damit ein unbeeinträchtigtes Wachstum und Gedeihen sicherzustellen, erfolgt eine zusätzliche

Supplementation mit an die altersabhängigen Ernährungsbedürfnisse angepassten lysinfreien, tryptophanreduzierten Aminosäurenmischungen.

Die Anwendung evidenzbasierter Leitlinien und die Langzeitbetreuung in einem Stoffwechselzentrum steigert hierbei den Behandlungserfolg (Heringer et al. 2010). Dies weist exemplarisch darauf hin, dass für die langfristige Sicherstellung des Screeningerfolgs ein geschultes, interdisziplinär zusammengesetztes Expertenteam in einem spezialisierten Stoffwechselzentrum erforderlich ist, um Familien adäquat zu schulen und zu betreuen, Risikofaktoren rechtzeitig zu identifizieren und Notfallmaßnahmen rund um die Uhr anweisen und koordinieren zu können. Wird der Screeningerfolg durch die Einhaltung geeigneter Maßnahmen gesichert, ist das Neugeborenenscreening, wie im Falle der Glutarazidurie Typ I kürzlich eindrucksvoll belegt wurde, eine kosteneffektive diagnostische Intervention (Pfeil et al. 2013).

Ausgehend von monozentrischen oder nationalen Verlaufsuntersuchungen wurden in den letzten Jahren durch die Etablierung von EU-geförderten Patientenregistern und Netzwerken (z.B. E-IMD: www.e-imd.org, E-HOD: www.e-hod.org) weitere Schritte unternommen, um die Langzeitwirkung des Neugeborenenscreening und einer frühzeitigen Behandlung im internationalen Kontext zu untersuchen. Dies dient einer langfristigen Optimierung diagnostischer und therapeutischer Intervention, der gemeinsamen Erarbeitung evidenzbasierter Leitlinien und letztlich einer Harmonisierung des internationalen Vorgehens.

Transition und multidisziplinäre Langzeitversorgung

Die multidisziplinäre Betreuung von Kindern und Jugendlichen mit seltenen Erkrankungen, zu denen auch im Neugeborenenscreening identifizierte Patienten gehören, kann nur durch ein erfahrenes Team bestehend aus Kinderärzten mit europäischer Zusatzweiterbildung in Pädiatrischer Stoffwechselmedizin (und Schwerpunkt Neuropädiatrie), Fachpflegekräften, Psychologen, Diätassistenten, Sozialarbeitern, Kliniklehrern und Heilpädagogen in kooperativer Einbindung der Familie und in enger Abstimmung mit anderen klinischen Bereichen und niedergelassenen Ärzten langfristig erfolgreich gelingen. Unabdingbar ist zudem ein umfangreiches diagnostisches Angebot inklusive einer 24-stündigen Notfallbereitschaft. Die Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikum Heidelberg und das Dietmar-Hopp-Stoffwechselzentrum in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Seltene Erkrankungen Heidelberg bieten ein umfassendes ambulantes und stationäres Akut- und Langzeitbetreuungsangebot für Kinder und Jugendliche mit Stoffwechselerkrankungen an. Um den Übergang in die erwachsenenmedizinische Versorgung zu gewährleisten, wurde zudem eine Transitions- und Erwachsenensprechstunde eingerichtet, die interdisziplinär, d.h. pädiatrisch-metabolisch und internistisch, besetzt ist.

Neue Entwicklungen

Durch die Entwicklung neuer Methoden haben sich in den letzten Jahren neue Möglichkeiten eröffnet. Durch die parallele Messung von zwei oder mehreren Parametern (two tier-Strategie) lassen sich heute Krankheiten mit hoher Sensitivität und Spezifität im Neugeborenenscreeing identifizieren, die zuvor bei alleiniger Verwendung einer einzigen Variablen zu inakzeptabel hohen Raten falsch-positiver und/oder -negativer Ergebnisse führten. Ein positives Beispiel ist das Neugeborenenscreening für die zystische Fibrose, das zwei biochemische Parameter – immunreaktives Trypsinogen (IRT) und Pankreatitis-assoziiertes Protein (PAP) – zusammen mit einer sog. Safety net-Strategie kombiniert (Sommerburg et al. 2015). Dieses Konzept wird noch in diesem Jahr modellhaft in das deutsche Neugeborenenscreeningprogramm integriert.

Mehr als 20 angeborene Stoffwechselkrankheiten (u.a. Methylmalonazidurie, Propionazidurie, Cobalaminstoffwechseldefekte, Tyrosinämie Typ I und Harnstoffzyklusstörungen) befinden sich aktuell in der Evaluationsphase für eine Aufnahme in das Neugeborenenscreening und werden im Rahmen eines durch die Dietmar Hopp-Stiftung geförderten Pilotprojekts am Stoffwechselzentrum des Zentrums für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Heidelberg und parallel hierzu an anderen Standorten in Deutschland (Hannover, München) hinsichtlich der diagnostischen Prozessqualität und Beeinflussung des klinischen Langzeitverlaufs systematisch untersucht. Unsere Hoffnung ist, dass sich der Erfolg einer frühzeitigen Diagnosestellung durch das Neugeborenenscreening von ursprünglich einer einzigen Krankheit auf eine Vielzahl weiterer angeborener Krankheiten übertragen lässt.

Zusammenfassung

Das Neugeborenenscreening ist ein Programm, das die Gesunderhaltung von Patienten mit angeborenen Krankheiten zum Ziel hat. Ausgehend von der Phenylketonurie umfasst das Neugeborenenscreeningpanel in Deutschland derzeit 15 Einzelkrankheiten. Weitere Krankheiten befinden sich in der Evaluationsphase. Um den Screeningerfolg – auch langfristig – zu sichern, ist neben einer Optimierung der diagnostischen Prozessqualität, insbesondere die frühzeitige Etablierung einer evidenzbasierten Therapie und die Langzeitbetreuung in einem spezialisierten Zentrum sowie die erfolgreiche Transition in die Erwachsenenmedizin zu nennen. Im Idealfall kann hierdurch gewährleistet werden, dass betroffene Patienten eine normale Entwicklung durchlaufen und die klinische Manifestation der zugrundeliegenden Krankheit langfristig verhindert werden kann.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Stefan Kölker**
Leiter der Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin
Universitätsklinikum Heidelberg
Klinik Kinderheilkunde I
Im Neuenheimer Feld 430
69120 Heidelberg

■ **Prof. Dr. med., Prof. h.c. (RCH) Georg Friedrich Hoffmann**
Ärztlicher Direktor der Klinik Kinderheilkunde I

■ **OÄ PD Dr. med. Gwendolyn Gramer**

■ **PD Dr. phil. Peter Burgard**
Tel.: Zentrale 0 62 21 - 56 40 02
https://www.klinikum.uni-heidelberg.de

■ **Weitere Informationen**
Nutricia GmbH
Metabolics Expert Centre D-A-CH
Danone Medical Nutrition
Marienbader Platz 1
D-61348 Bad Homburg
Helpline: 00800 - 747 737 99
info-metabolics@nutricia.com
www.nutricia-metabolics.info

Die „Nutricia Metabolics – Product App" ist im App- & GooglePlay Store verfügbar.
Zugangscode bitte per E-Mail anfordern: app-support@nutricia.com

Nutricia stellt aktuell mit Ausnahme des Biotinidase-Mangels diätetische Lösungen für alle weiteren 11 angeborenen Stoffwechselstörungen des aktuellen Screening-Panels zur Verfügung. Darüber hinaus ist die diätetische Behandlung zahlreicher weiterer seltener Stoffwechselstörungen möglich, von denen sich etliche - wie bspw. die Tyrosinämie Typ I oder Harnstoffzyklusstörungen - in der Evaluationsphase für die Aufnahme als Zielkrankheit in das Neugeborenenscreening befinden. Für die erst kürzlich aufgenommene häufigste erbliche Stoffwechselstörung, die Mukoviszidose (CF), bietet Nutricia die einzige derzeit auf dem Markt befindliche für CF adaptierte Säuglingsflaschennahrung an. Weiterhin ist Nutricia auch der Spezialist für ketogene Ernährungstherapie.

■ **Informationsbroschüre**



Angeborene Herzfehler – häufigste angeborene Fehlbildung



Die embryonale Entwicklung des Herzens, der großen arteriellen und venösen Gefäße, ist sehr komplex, so dass es nicht verwundert, dass 10/1000 Neugeborene (= 1 ‰ aller Neugeborenen) und somit jährlich ca. 6000 Kinder mit einem angeborenen Herzfehler in Deutschland zur Welt kommen. Weltweit handelt es sich jährlich sogar um 1,35 Millionen Neugeborene. Damit machen die angeborenen Herzfehler mit 28 Prozent einen sehr großen Teil aller angeborenen Fehlbildungen aus.
Das Herz hat einerseits als lebenswichtiges Organ, andererseits als „Sitz der Seele" eine besondere Bedeutung für die Eltern, so dass die Diagnose eines Herzfehlers, anfänglich zu großer Betroffenheit und Verunsicherung führt.



Prof. Dr. med. Nikolaus Haas



Dr. med. Sarah Ulrich

Angeborene Herzfehler sind jedoch sehr unterschiedlich. Während 12-30 Prozent der Neugeborenen mit angeborenem Herzfehler unter einem sogenannten „kritischen Herzfehler" leiden und nur durch eine rasche intensivmedizinische Betreuung oder gar eine sofortige Operation ein Überleben der betroffenen Kinder möglich ist, können ca. 10 – 20 % der Patienten mit angeborenem Herzfehler auch ohne operative Versorgung ein normales Leben führen. Bei den restlichen Patienten ist mindestens einmal im Leben eine Behandlung, also eine interventionelle oder operative Versorgung des Herzfehlers erforderlich.

Auch die klinischen Symptome eines angeborenen Herzfehlers sind sehr unterschiedlich. Ein großer Teil der Herzfehler wird lediglich durch eine ausführliche klinische Untersuchung im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen festgestellt. Andere Herzfehler wiederum fallen dem Entbindungsteam bereits wenige Minuten nach der Geburt durch eine bläuliche, zyanotische, Hautfarbe des Säuglings auf. Teilweise kommt es aber auch innerhalb der ersten Lebenswochen zu einer plötzlichen Verschlechterung des Gesamtzustandes des kleinen Patienten mit vermehrter Müdigkeit und Trinkschwäche. Die jeweiligen Symptome sind abhängig von der Lokalisation des Herzfehlers und der Beeinträchtigung des normalen Kreislaufs.

Der Defekt am Herzen kann die verschiedensten Bereiche betreffen (Abbildung 1):

1) Linksobstruktion - eingeschränkter Abfluss von der linken Kammer in den Körperkreislauf
2) Rechtsobstruktion - eingeschränkter Abfluss von der rechten Kammer in den Lungenkreislauf
3) Verbindungen beider Kreisläufe entweder auf Vorhof-, Kammer-, oder Gefäßebene
4) Fehlerhafte Abgänge der großen Gefäße.

Der mit 31 Prozent mit Abstand häufigste Herzfehler ist der Ventrikelseptumdefekt, der zur Gruppe 3 (Verbindung beider Kreisläufe auf Vorhof-, Kammer-, oder Gefäßebene) gehört. Bei diesem Herzfehler kommt es durch ein Loch in der Kammerscheidewand zu einer Verbindung zwischen den beiden Kammern und damit zu einem „Kurzschluss" zwischen den beiden Kreisläufen.

Aufgrund der Druckunterschiede zwischen den beiden Kammern kommt es zu einem zusätzlichen Blutfluß von der linken in die rechte Kammer. Durch diese Verbindung erhöht sich die Volumenbelastung des rechten Herzens und schließlich auch der Lunge. Abhängig von der Größe des Defektes und damit dem Volumen des Shuntflusses sind die Probleme der betroffenen Kinder unterschiedlich stark ausgeprägt. Bei kleinen Defekten ist im Rahmen der klinischen Untersuchung lediglich ein typisches Herzgeräusch zu hören, die Kinder haben sonst aber keinerlei Symptome. Größere Defekte führen zu Atemnot bei Belastung, vermehrtem Schwitzen, Trinkschwäche und Gedeihstörung.

Sehr kleine Defekte können sogar in den ersten Lebensmonaten bis Jahren ohne Therapie verwachsen, große Defekte mit großem Shuntfluss benötigen eine operative oder interventionelle Versorgung des Defektes; teilweise bereits innerhalb der ersten sechs Lebensmonate. Eine frühe Versorgung ist in diesen Fällen erforderlich, um eine dauerhafte Schädigung der rechten Kammer und des Lungen-

gefäßsystems zu verhindern. Der große zusätzliche Blutfluss würde im Laufe der Zeit zu einer Veränderung des pulmonalen Gefäßbettes mit Erhöhung des Lungengefäßwiderstandes führen. Der Lungengefäßwiderstand kann durch diese zusätzliche Belastung im schlimmsten Fall über den Widerstand im normalen Kreislauf ansteigen. Durch diese Druckerhöhung kommt es dann auf Höhe der Kammer zu einer sogenannten Shunt-Umkehr, das bedeutet, dass nun Blut von der rechten Kammer über den Defekt in die linke Kammer fließt. Diese sogenannte Eisenmenger-Reaktion ist irreversibel und muss daher unbedingt verhindert werden, denn ein großes Problem dieser Shunt-Umkehr ist die hierdurch verursachte verminderte Sauerstoffversorgung des Körpers. Gerade bei Anstrengungen, wenn der Körper auf eine hohe Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut angewiesen ist, führt diese Versorgung mit Mischblut zu einer deutlichen Leistungseinschränkung.

Der häufigste angeborene Herzfehler in der Gruppe der Linksobstruktion ist die sogenannte Aortenisthmusstenose (6,5 Prozent). Hier kommt es im Bereich der Hauptschlagader kurz unterhalb des Aortenbogens zu einer deutlichen Einengung und damit zu einer eingeschränkten Blutversorgung der unteren Körperhälfte. Einerseits kommt es hierdurch zu einer verminderten Durchblutung der unteren Extremität, so dass bei diesen Patienten kältere Beine, sowie abgeschwächte Pulse und niedrigere Blutdrücke an den Beinen im Vergleich zu den Armen auffallen. Andererseits kann es in Abhängigkeit der Ausprägung der Engstelle auch zu einer Minderversorgung der abdominellen Organe kommen. Nur noch selten nasse Windeln können hier ein Zeichen einer deutlich eingeschränkten Nierenfunktion auf Grund der Minderperfusion sein. Zusätzlich wird die linke Herzkammer durch den erhöhten Widerstand, gegen den sie auf Grund der Engstelle ankämpfen muss, übermäßig belastet. Um diese vermehrte Kraft aufzuwenden, kommt es teilweise zu einer Verdickung des Herzmuskels der linken Herzkammer. Auf Dauer kann das Herz dies aber nicht kompensieren und somit kann es abhängig von der Ausprägung der Engstelle bis zu einem Versagen der linken Herzkammer kommen. Um eine dauerhafte Schädigung der linken Kammer zu verhindern, ist eine frühe Behandlung dieses Herzfehlers erforderlich. Bei lediglich diskreten Einengungen ist teilweise eine Erweiterung der Engstelle im Herzkatheter mittels Ballondilatation möglich. Hierzu wird unter Sedierung ein Katheter über das arterielle Blutgefäß in der Leiste eingebracht und die Engstelle zunächst mittels Röntgenstrahlen dargestellt. Zusätzlich kann der durch die Engstelle verursachte Druckgradient genau gemessen werden. Mit Hilfe eines Ballons wird dann die Engstelle erweitert. Sollte diese Erweiterung nicht ausreichend sein, ist, gerade bei größeren Patienten, auch eine Versorgung mittels Stent möglich. Starke Einengungen müssen dagegen operativ versorgt werden.

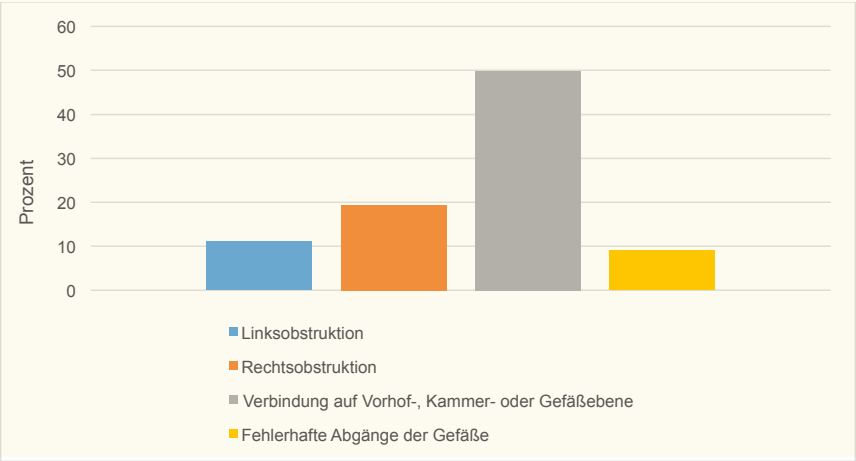


Abbildung 1: Häufigkeit der angeborenen Herzfehler in Prozent

Die Fallot'sche Tetralogie ist der häufigste Herzfehler im Bereich der Rechtsobstruktion (5,5 Prozent). Dieser Herzfehler wird durch vier Erkrankungsmerkmale charakterisiert:

- Pulmonalstenose
- Rechtsventrikuläre Hypertrophie
- Ventrikelseptumdefekt
- Überreitende Aorta

Die Fallot'sche Tetralogie zeigt die ineinander verzahnte Entwicklung der einzelnen Kompartimente des Herzens. Durch eine Verlagerung eines Teils der Kammerscheidewand kommt es zu einer Einengung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes, einer sogenannten Pulmonalstenose. Die dauer-



PRESSEMITTEILUNG

Eschborn, 11. Februar 2016 – St. Jude Medical, ein weltweit tätiger Medizingerätehersteller, gibt auf der gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie den Start der Awareness-Kampagne „Herz für Kinderherzen" bekannt. „Herz für Kinderherzen" wurde gegründet, um Kinder mit Herzkrankheiten, ihre Eltern und Betreuer enger miteinander zu vernetzen und die Kommunikation zwischen den Betroffenen zu verbessern.

Eltern von Kindern mit angeborenem Herzfehler finden oftmals nur unter Schwierigkeiten die Ressourcen, mit denen sie die medizinische Zukunft ihrer Kinder mitgestalten könnten. Angeborene Herzfehler (AHF) sind bei Kindern in Deutschland die häufigste Form von Geburtsfehlern. Jedes Jahr kommen hierzulande mehr als 6.500 Kinder mit einer schweren angeborenen Herzerkrankung zur Welt. Nahezu 25 % dieser Kinder benötigen in ihrem ersten Lebensjahr mindestens einen operativen Eingriff.



Herz für Kinderherzen

Informationen

Prof. Dr. med. Nikolaus Haas

Dr. med. Sarah Ulrich
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 seit Mai 1992 eine Abteilung für Kinderkardiologie und pädiatrische Intensivmedizin mit enger und guter Kooperation zur Herzchirurgie. Aufgrund der guten apparativen Ausstattung können sämtliche nichtinvasiven, invasiven und operativen Untersuchungs- und Behandlungsverfahren bei Herzerkrankungen im Kindesalter durchgeführt werden.
Für die Diagnostik angeborener Herzfehler wurde eine moderne, strahlenreduzierte Herzkatheteranlage installiert.
www.kinderkardiologie-muenchen.de
Weitere Informationen

St. Jude Medical GmbH
Helfmann-Park 7
D-65760 Eschborn, Deutschland
+49 (0)6196-77110
+49 (0)6196-7711177 Fax
+49 (0)01803-666546 Service
www.sjm.de/herzfuerkinderherzen

„Inspiriert von Kindern, die tapfer kämpfen, Eltern, die niemals aufgeben, und medizinischen Teams, welche sich großen Herausforderungen stellen, hat St. Jude Medical das Projekt zur Herzensangelegenheit gemacht. Wir unterstützen auch Wohltätigkeitsprogramme und helfen dadurch gemeinnützigen Organisationen und Stiftungen, die es sich zum Ziel gesetzt haben, den Zugang zu einer hochwertigen Kinderherzmedizin zu erleichtern und die darauf hinarbeiten, dass jedes herzkranke Kind auf dieser Welt umgehend behandelt werden kann."
(Astrid Tinnemans, Projektleitung SJM)

Bundesverband Herzkranke Kinder e.V.
Geschäftsstelle
Kasinostr. 66, 52066 Aachen
Tel. 0241-91 23 32
Fax 0241-91 23 33
www.bvhk.de

Gerald Asamoah Stiftung für Herzkranke Kinder
Stiftungsbüro, Urbanusstraße 31
D-45894 Gelsenkirchen
Telefon: 0209 – 386 463 20
Mobil: 0162 – 54 500 26
E-Mail: kontakt@gerald-asamoah-stiftung.de
www.gerald-asamoah-stiftung.de



Kinderkardiologie
Klinikum Großhadern

hafte Arbeit der rechten Kammer gegen die Einengung im Bereich des Ausflusses zur Lungenarterie führt zu einer Verdickung des rechten Herzmuskels (rechtsventrikuläre Hypertrophie). Zusätzlich verhindert die Verlagerung des Teils der Kammerscheidewand einen vollständigen Verschluss der Kammerscheidewand. Somit entsteht ein Ventrikelseptumdefekt. Außerdem kommt es durch die Verlagerung der Kammerscheidewand auch zu einer Verlagerung der Aorta, so dass diese oberhalb des Ventrikelseptumdefektes liegt und sozusagen über diesem reitet.

Die Symptome werden vor allem durch die Einengung der Pulmonalarterie und damit des rechtsventrikulären Ausflusstraktes bestimmt. In den ersten Lebenswochen sind diese Kinder meist asymptomatisch. Echokardiographisch zeigt sich über den Ventrikelseptumdefekt ein Shuntfluss von der linken Kammer in die rechte Kammer. Zusätzlich fällt der muskelstarke rechte Ventrikel auf, sowie ein Druckgradient über den rechtsventrikulären Ausflusstrakt. Mit dem Wachstum des Kindes nimmt dieser Gradient meist etwas zu, so dass regelmäßige Kontrollen erforderlich sind. Gerade im Rahmen von Unruhephasen kann es bei diesen Kindern zu sogenannten Zyanoseanfällen mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung und einer bläulichen Hautfarbe kommen. Durch die Unruhe der Kinder z.B. bei Schreiattacken kommt es zu einer Zunahme, der meist muskulären Einengung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes. Dies kann schließlich dazu führen, dass kein Blut mehr über die Pulmonalarterie in die Lunge fließen kann. Die rechte Kammer kann sich fast nur noch über den Ventrikelseptumdefekt in die linke Kammer entleeren. Durch den deutlich eingeschränkten Blutfluss über die Pulmonalarterie in die Lunge gelangt zum einen nur noch wenig sauerstoffreiches Blut in die linke Kammer; zum anderen wird dieses auch noch mit dem sauerstoffarmen Blut aus der rechten Kammer vermischt, so dass der Körper nur noch mit Mischblut oder abhängig von der Lungendurchblutung sogar nur noch mit sauerstoffarmen Blut versorgt wird. Um eine Minderversorgung des Körpers zu verhindern, müssen solche Zynoseanfälle schnellstmöglich unterbunden werden. Dies kann durch eine Beruhigung der Kinder sowie zusätzliche Flüssigkeitsgabe erreicht werden. Sollte es bei den Kindern jedoch zu Zyanoseanfällen kommen, ist eine baldige operative Korrektur dieses Herzfehlers dringend erforderlich. Um eine bestmögliche Korrektur zu gewährleisten, wird diese Operation, wenn auf Grund der klinischen Symptomatik möglich, erst ab einem Alter von 6 Monaten durchgeführt. Die operative Korrektur beinhaltet die Erweiterung des rechtsventrikulären Ausflusstraktes sowie den Verschluss des Ventrikelseptumdefektes.



Alle drei gerade beschriebenen Herzfehler können entweder operativ oder teilweise sogar interventionell korrigiert werden. Das bedeutet, dass nach der Behandlung dieser Herzfehler wieder ein anatomisch normaler Blutfluß hergestellt wurde. Leider gibt es jedoch auch Herzfehler, bei denen eine solche Korrektur nicht möglich ist, sondern lediglich eine sogenannte palliative Operation Erfolg verspricht. Dabei wird durch die Operation zwar eine Versorgung des Lungenkreislaufes und des Körperkreislaufes hergestellt, aber ohne Wiederherstellung der korrekten Anatomie. So kann es zum Beispiel sein, dass der rechte Ventrikel die Versorgung des Körperkreislaufes und der linke Ventrikel nur noch die Versorgung des Lungenkreislaufes übernehmen muss. Die Auswirkung solcher palliativen Versorgungen zeigen sich erst nach mehreren Lebensjahren. Folglich werden nicht nur die Kinderkardiologen, sondern immer häufiger auch die Kardiologen mit angeborenen Herzfehlern bei inzwischen erwachsenen Patienten konfrontiert.

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Kinderkardiologie deutlich weiterentwickelt, so dass die kleinen Patienten mit angeborenem Herzfehler inzwischen deutlich besser versorgt werden können. Die Entwicklung neuer interventioneller und operativer Behandlungsmethoden schreitet weiter voran, somit können gerade die kritischen Herzfehler in Zukunft noch besser behandelt werden.

Literatur beim Verfasser

Selten und vielgestaltig –

gastrointestinale Stromatumore (GIST) als interdisziplinäre Herausforderung

Die Abkürzung GIST steht für „gastrointestinale Stromatumoren" und damit für verschiedene bösartige Tumoren des Magen-Darm-Trakts, die vom Binde- und Stützgewebe der Verdauungsorgane ausgehen: Am häufigsten kommen GIST im Magen und Dünndarm vor, wo sie oft erst durch Zufall entdeckt werden, da die Symptome meistens eher unspezifisch sind und nicht an ein bösartiges Tumorgeschehen denken lassen. Anders als Magen- oder Darmkrebs treten GIST nicht nur sehr viel seltener auf, sondern bedürfen auch unterschiedlicher Therapiekonzepte.

GIST werden zu den sogenannten Weichteilsarkomen gerechnet, die in ihrem klinischen Erscheinungsbild sehr heterogen und vielgestaltig ausfallen können. Durch die Einführung von immunhistochemischen Verfahren bei der Gewebediagnostik und erst seit einigen Jahren auch durch den molekularbiologischen Nachweis von bestimmten Genmutationen können die Tumore heute als eigenständige Erkrankung abgegrenzt werden. Die Mutationsanalyse hat auch Konsequenzen für die Auswahl der medikamentösen Therapie, weshalb GIST inzwischen mit zu den Modelltumoren gezählt werden, die für eine „zielgerichtete" Therapie in Frage kommen.

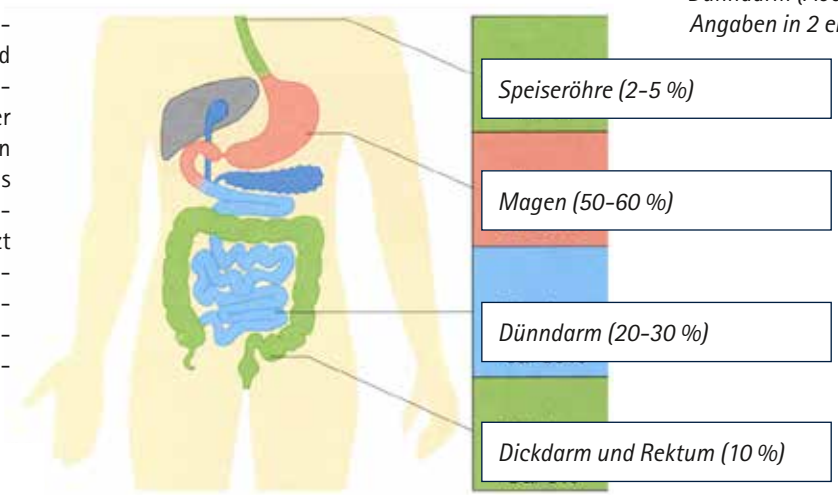


Abb. 1 GIST finden sich am häufigsten im Magen und Dünndarm (Abb. nach Angaben in 2 erstellt)

Unauffällige Symptome erschweren Diagnose

Beim erwachsenen Menschen machen Weichteilsarkome nur einen Anteil von etwa 1% aller Tumore aus. Dabei repräsentieren die GIST den häufigsten Tumortyp unter den Weichteilsarkomen. Die Patienten sind bei Erkrankungsbeginn im Median zwischen 55 und 65 Jahren alt, wobei die Geschlechterverteilung bis auf einen leichten Männerüberhang so gut wie ausgeglichen ist. Ihre Diagnose stellt allerdings eine Herausforderung im Praxisalltag dar: Anfängliche Beschwerden wie schmerzlose Schwellungen werden häufig über lange Zeit nicht als Hinweise auf eine Tumorerkrankung interpretiert, so dass die Tumore nicht selten erst dann erkannt werden, wenn das Tumorwachstum weiter fortgeschritten ist.

Bis zur Hälfte der Patienten mit GIST weist bereits Metastasen auf, wenn der Tumor diagnostiziert wird. Einige Patienten bemerken zudem überhaupt keine Symptome. Bei bis zu einem Drittel der Patienten werden GIST nur zufällig entdeckt, wenn aus anderen Beweggründen eine endoskopische Untersuchung wie die Magen- oder Darmspiegelung angesetzt oder ein operativer Eingriff vorgenommen wird. Am häufigsten sind GIST primär im Magen (50-60%) oder Dünndarm (20-30%) lokalisiert, deutlich seltener dagegen im Dickdarm und Rektum oder in der Speiseröhre *(Abb. 1)*.

Für die Prognose des Tumors gelten die Zellteilungsrate (Mitoserate), die Tumorgröße und die Lokalisation des Primärtumors als besonders relevant. Besteht ein erster klinischer Verdacht, empfiehlt sich zunächst eine lokale bildgebende Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) als Methode der Wahl. Danach kommt die mikroskopische Untersuchung von Gewebeproben in Frage, die mittels multipler Stanzbiopsien („core needle biopsy") oder Inzisionsbiopsie entnommen werden und der histologischen Sicherung der Diagnose dienen. Für die Ausbreitungsdiagnostik kommen computertomographische Bildgebungsverfahren (z.B. Spiral-CT des Brustkorbs) zum Einsatz, um eventuelle Tumorabsiedlungen in anderen Organe wie z.B. der Lunge zu erkennen. Am häufigsten kommen die Metastasen bei Patienten mit GIST in der Leber und im Bauchfell (Peritoneum) vor.

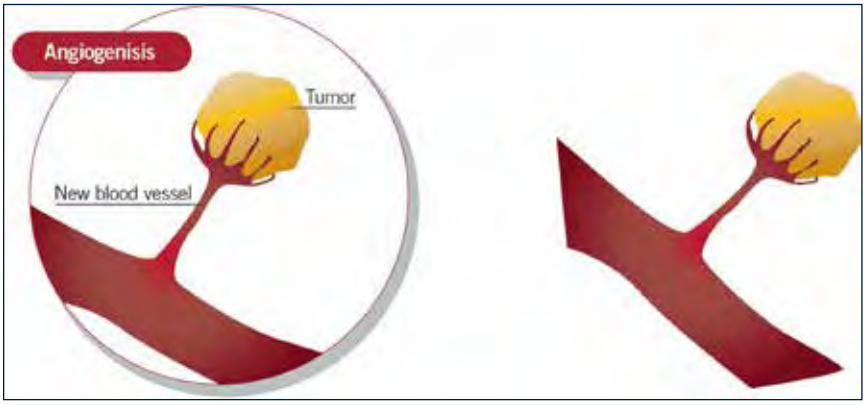


Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reichardt

Wie entstehen GIST?

Als Ursprungszellen für GIST gelten die Schrittmacherzellen (oder deren Vorgängerzellen) des Magen-Darm-Traktes: Sie sind an der Kontrolle der Magen-Darm-Motilität beteiligt werden als „Cajal-Zellen" bezeichnet. Sie exprimieren das c-KIT-Protein, das bei etwa 95% der Patienten auch immunhistochemisch im Tumorpräparat nachgewiesen werden kann.

Eine hohe Bedeutung kommt der molekularbiologischen Charakterisierung des Tumorgewebes zu: Bestimmte Mutationen, die in den sogenannten KIT- oder PDGF-Rezeptor-α-Genen auftreten, sind



für die kontinuierliche Aktivität eines Enzyms, der Rezeptor-Tyrosinkinase, verantwortlich. Die enzymatische Daueraktivität trägt zum unkontrollierten Zellwachstum bei, während die Fähigkeit zum programmierten Zelltod verlorengeht. Bei bis zu 70% der GIST liegt eine Mutation im KIT-Exon 11 vor, bei ca. 10% eine Mutation im Exon 9 sowie in ca. 6% der Fälle eine Mutation des PDGF-Rezeptor-α-Gens. Daneben weisen etwa 10% der GIST-Patienten keine nachweisbare KIT- oder PDGF-Rezeptor-α-Mutation auf und werden damit zum sogenannten Wildtyp gezählt. Mittlerweile ist die Mutationsanalyse bei Patienten, die medikamentös behandelt werden, obligat.



Lokal begrenzte GIST

Bei den operierbaren Tumoren ist die chirurgische Exzision nach wie vor therapeutischer Goldstandard: Sofern möglich, werden lokal begrenzte GIST ab einer Größe von 2 cm histologisch gesichert und mit einem Sicherheitssaum von 1-2 cm vollständig entfernt. Zu hinterfragen sind aber präoperativ durchgeführte histologische Sicherungen von größeren Läsionen, da sie das Risiko für Blutungen, Tumorrupturen und eine Streuung des Tumors erhöhen könnten. Bei kleineren Tumoren sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen ausreichend, sofern es sich nicht um einen GIST im Mastdarm (Rektum) handelt: Letztere müssen unabhängig von ihrer Größe operativ entfernt werden.

Befindet sich der Tumor bereits in einem weiter fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, ist die operative Tumorentfernung häufig nicht mehr möglich. In diesen Fällen sind heute medikamentöse Therapiemöglichkeiten verfügbar, die es bis zum Jahr 2000 noch nicht gab: Zuvor waren alle Versuche, fortgeschrittene GIST mit verschiedenen Mono- oder Polychemotherapien zu behandeln, erfolglos geblieben. Die Therapiefortschritte der letzten Jahre sind dabei insbesondere der Beobachtung zu bedanken, dass ein ursprünglich für die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) entwickeltes Prinzip der spezifischen Enzymhemmung auch bei GIST wirksam ist: Das oral applizierbare Medikament aus der „ersten Generation" der CML-Tyrosinkinasehemmer (TKI, Tyrosinkinaseinhibitoren) ermöglichte schon in den ersten klinischen Studien Patienten ein Ansprechen sowie eine Tumorwachstumhemmung, wie sie unter der ineffektiven Chemotherapie zuvor nicht denkbar gewesen wäre.

Mittlerweile kann die Auswahl der individuell am besten geeigneten TKI-Therapie bei fortgeschrittenen GIST in Abhängigkeit von der vorliegenden Tumormutation sowie dem Auftreten eines neuerlichen Tumorprogresses vorgenommen werden, wenn zum Beispiel Resistenzen gegen die alte TKI-Therapie aufgetreten sind: Bei etwa 40-50% der Patienten kommt es zu erneutem Tumorwachstum, da der GIST nach etwa zwei Jahren gegen den TKI in Erstlinie Resistenzmechanismen ausgebildet hat. Überdies kann ein Teil der Patienten von Anfang an gegen den Erstgenerations-TKI resistent sein und bereits in den ersten 3-6 Monaten ab Therapiebeginn ein fortschreitendes Tumorwachstum zeigen („primäre Resistenz"). Zurzeit wird das mediane progressionsfreie Überleben von Patienten mit fortgeschrittenen, metastasierten GIST mit 19-24 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit mit etwa 5 Jahren angegeben.

Risikoanalyse zum Rückfallrisiko

Patienten mit GIST sind auf die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pathologen, Radiologen, Chirurgen, Onkologen und Gastroenterologen angewiesen. Für eine optimal abgestimmte Behandlung empfiehlt sich daher ein Zentrum, das bei der Behandlung von Sarkomen über die entsprechende Expertise verfügt (Sarkomzentrum).

So muss nach der Operation eines GIST vor jeder weiteren Therapieentscheidung – in der sogenannten adjuvanten (unterstützenden) Situation – das Rückfallrisiko des Tumors eingeschätzt werden: Dazu kommt zum Beispiel die Anwendung der Risikoeinteilung nach Miettinen und Lasota in Frage, bei der die Mitoserate, Tumorgröße und Lokalisation des Tumors berücksichtigt werden. Des Weiteren können moderne Wahrscheinlichkeitslandkarten (sogenannte „heat maps") dazu beitragen, den flie-

ßenden Übergang von der einen zur anderen Risikoklasse individuell widerzugeben: Denn offenbar verhält sich die Rückfallwahrscheinlichkeit von GIST nicht unbedingt linear zu Tumorgröße und Mitosenzahl.

Des Weiteren muss eine Mutationsanalyse des Tumors herangezogen werden, da Patienten mit einer Exon-11-Mutation besonders gut von der adjuvanten Therapie mit dem Erstlinien-TKI profitieren. Dagegen sprechen Patienten mit einem GIST vom Wildtyp mehrheitlich nicht auf den TKI der „ersten Generation" an. Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Therapie sollte zusammen mit dem Patienten besprochen werden. Unabhängig von der Wahrscheinlichkeit eines Rückfalls wird zudem bei Patienten, bei denen der Tumor eine D842V-Mutation im Exon 18 von PDGF-Rezeptor-α aufweist, von einer adjuvanten Behandlung abgeraten.

Wenn absehbar ist, dass ein Tumor nicht vollständig operativ entfernt werden kann, sollte zunächst eine Verkleinerung des Tumors erwogen werden, die sich über die systemische Behandlung mit einem TKI erreichen lässt („neoadjuvante Therapie"): Häufig handelt es sich um GIST am Übergang von Magen zur Speiseröhre sowie GIST des Duodenums (Zwölffingerdarms) und des Rektums. Auch hier müssen vorab Mutationsanalysen durchgeführt werden. Nach einer erfolgreich medikamentös induzierten Tumorrückbildung, die üblicherweise nach 6-12 Monaten einsetzt, lässt sich dann auch bei diesen GIST die operative Behandlung durchführen.

Tumorprogress trotz Erstgenerations-TKI

Zu einem Progress des Tumors können neben dem Auftreten von Resistenzmutationen der GIST („sekundäre Resistenz") gegen den TKI in Erstlinie auch zu niedrige Blutspiegel des Wirkstoffs führen, wenn das Medikament zum Beispiel nicht regelmäßig eingenommen wurde oder ungünstige Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bestehen.

Erscheint das neu aufgetretene Tumorwachstum noch als lokal beherrschbar, kommen auch lokale Therapieverfahren in Frage wie z.B. eine Operation, die Applikation von Hochfrequenzstrom (Radiofrequenzablation) oder gefäßverschließende Maßnahmen (Embolisation). Die Therapie mit dem TKI wird dabei auch weiterhin fortgesetzt. Bei etwa 30% der Patienten lässt sich zudem durch die Erhöhung der TKI-Dosis eine erneute Stabilisierung des Tumors herbeiführen.

TKI in Zweit- und Drittlinie verbessern die Überlebensaussicht

Ist eine Dosiserhöhung des alten TKIs wegen Verträglichkeitsproblemen aber nicht möglich oder der Tumorprogress nicht mehr lokal begrenzt, empfiehlt sich die Umstellung der TKI-Therapie auf einen anderen, ebenfalls oral verfügbaren TKI, der gezielt weitere Enzyme hemmt, die am unkontrollierten Zellwachstum der GIST beteiligt sind: Das Spektrum der TKI wurde inzwischen so erweitert, dass sich auch Patienten mit GIST, bei denen es unter der vorherigen TKI-Therapie zum Tumorprogress gekommen ist, eine neue Therapieperspektive in Zweit- bzw. Drittlinie eröffnet.



Eine zulassungsrelevante kontrollierte klinische Phase-III-Studie zur TKI-Therapie in Zweitlinie wurde sogar vorzeitig geschlossen, da die Patienten nach dem TKI-Wechsel den Endpunkt der Studie gegenüber Placebo bereits frühzeitig erreicht hatten. Überdies deutet die Post-Hoc-Analyse einer aktuellen Therapiestudie mit mehr als 1.000 Patienten deutet darauf hin, dass Patienten, die über den Progress hinaus eine fortgesetzte Zweitlinientherapie erhielten, ein median längeres OS hatten als diejenigen Patienten, bei denen die Therapie abgebrochen wurde. Weitere Optimierungsmöglichkeiten der medikamentösen GIST-Therapie ergeben sich möglicherweise aus einer patientenindividuellen Anpassung von Dosierung und Therapieschemata bei TKI, da sie die Verträglichkeit und damit auch die Lebensqualität des Patienten erhöhen und unter Umständen auch das Überleben verbessern können.

Aktuelles Fazit für die Praxis

- Diagnose und Therapiemanagement der GIST erfordern ein interdisziplinäres Vorgehen und sollten vorzugweise in spezialisierten Zentren erfolgen.
- Bei den resektablen GIST ist die vollständige operative Entfernung des Tumors die Therapie der Wahl.
- Bei komplett entfernten GIST mit hohem Rückfallrisiko sollte das adjuvante Potenzial einer TKI-Therapie ausgeschöpft werden. Bei initial inoperablen GIST kommt die neoadjuvante, medikamentöse Tumorverkleinerung in Frage.
- Auch bei Progress des Tumors besteht heute kein Anlass zu therapeutischem Nihilismus: Sowohl bei Unverträglichkeit als auch bei Versagen der Erstlinientherapie stehen weitere, effektive TKI-Therapieoptionen zur Verfügung. Sie ermöglichen dem Patienten auch im fortgeschrittenen Tumorstadium eine deutliche Verbesserung ihrer Überlebensaussichten und ihrer Lebensqualität.
- Als Entscheidungshilfe zum Einsatz der zielgerichteten medikamentösen Therapieoptionen ist die Mutationsanalyse bei GIST obligat.

Literatur beim Verfasser

Mit freundlicher Unterstützung der Pfizer Deutschland GmbH

Informationen

■ **HELIOS Klinikum Berlin-Buch GmbH**

DKG Zertifiziertes Onkologisches Zentrum

Priv.-Doz. Dr. med. Peter Reichardt
Chefarzt der Klinik für Interdisziplinäre Onkologie
Leiter des Onkologischen Zentrums Berlin-Buch
Schwanebecker Chaussee 50 - 13125 Berlin
Tel.: +49 30 9401- 0 Zentrale
Fax: +49 30 9401 54809
www.helios-kliniken.de/berlin-buch

■ **Das Lebenshaus e.V.**
Organisation für Patienten mit seltenen soliden Tumoren
Untergasse 36, 61200 Wölfersheim
GIST Hotline 0700 4884 0700
www.daslebenshaus.org

■ **Pfizer Deutschland GmbH Unternehmenskommunikation Linkstraße 10, D-10785 Berlin**
E-Mail: presse@pfizer.com www.pfizer.de

Glioblastom – der hirneigene Tumor

Behandlungsstrategien

Foto: Unfallkrankenhaus Berlin / Dorothea Scheurlen





Prof. Dr. med. Ullrich Meier



Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Lemcke

Neubildungen im menschlichen Gehirn können entweder Metastasen von Tumoren anderer Organsysteme sein oder – als sogenannte hirneigene Tumore – ihre zelluläre Grundlage im Hirngewebe selbst haben.

Während Metastasen aus anderen Organsystemen grundsätzlich bösartig sind, können hirneigene Tumoren in verschiedenen Entartungsgraden auftreten. Hirneigene Tumore werden entsprechend der WHO-Klassifikation in vier Malignitätsgrade eingeteilt. Gutartige hirneigene Tumore sind z.B. Meningeome, die ihren Ursprung in den Hirnhäuten haben. Diesen Neubildungen wird entsprechend der WHO-Klassifikation der Malignitätsgrad I zugeordnet. Nach einer vollständigen neurochirurgischen Entfernung eines solchen Tumors ist der Patient geheilt.

Grundsätzlich anders verhält es sich bei dem häufigsten hirneigenen Tumor des erwachsenen Gehirns, dem Glioblastoma multiforme. Dieses wird aufgrund seines fortgeschrittenen Entartungsgrades mit dem höchsten Malignitätsgrad (WHO Grad IV) klassifiziert. Das Glioblastoma multiforme wird heute als Systemerkrankung des Gehirns angesehen. Die Erkrankung ist mit den derzeitigen Mitteln der Medizin nicht heilbar. Ziel der therapeutischen Bemühungen, die gemeinschaftlich von Neurochirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen unternommen werden, ist die Verlängerung der Überlebenszeit und die Aufrechterhaltung oder phasenweise Besserung der Lebensqualität des betroffenen Patienten.

Verschiedene Studien konnten zeigen, dass die allgemeine Überlebenszeit und auch die Überlebenszeit ohne zusätzliches Tumorwachstum stark von der Vollständigkeit der neurochirurgischen Resektion des Tumors nach der Erstdiagnose abhängen. Besonders die Überlebenszeit ohne zusätzliches Tumorwachstum ist wichtig für den Erhalt der Lebensqualität eines Patienten, denn sowohl mit der verdrängenden als auch mit der infiltrierenden Wirkung des Tumors geht der Funktionsverlust des Gehirns einher.

Weiterhin konnte in klinischen Untersuchungen nachgewiesen werden, dass eine Kombination aus neurochirurgischer Resektion und der postoperativen kombinierten Strahlen- und Chemotherapie die günstigsten Ergebnisse nach sich zieht.

Der etablierte Standard für die Strahlentherapie ist die Bestrahlung des Tumoranteils, der in der Schichtbildgebung Kontrastmittel aufnimmt und dadurch deutlich erkennbar ist. Zusätzlich wird ein Sicherheitssaum von 2 cm bestrahlt, da aus feingeweblichen Untersuchungen bekannt ist, dass in der unmittelbaren Umgebung des sichtbaren Tumors immer noch erhebliche Mengen an Tumorzellen anzutreffen sind. Die strahlentherapeutische Gesamtdosis beträgt 54-60 Gray (Gy). Diese Dosis wird jedoch zur besseren Verträglichkeit fraktio-



niert, das heißt in Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy an 4-5 Tagen pro Woche schrittweise appliziert. Die niedrigere Dosisvariante wird verabreicht, wenn besonders sensible Hirnanteile wie der Hirnstamm oder die Sehnervenkreuzung im Zielvolumen liegen.

Für die Chemotherapie hat sich nach wegweisenden klinischen Untersuchungen von Prof. Roger Stupp (Lausanne) die Therapie mit Temozolomid als Standard durchgesetzt. Das Chemotherapeutikum wird mit 75 mg/qm Körperoberfläche während der Bestrahlungstherapie und der anschließenden Applikation von sechs Zyklen unterstützender (adjuvanter) Chemotherapie mit 150-200 mg/qm Körperoberfläche Temozolomid über ein halbes Jahr dosiert.

Das chemotherapeutische Alternativmedikament Bevacizumab führt nach bisherigen Erkenntnissen nicht zu einem signifikanten Überlebenszeitvorteil im Vergleich mit der bisherigen Standardtherapie.

Unabhängig von der Wahl des systemischen Chemotherapeutikums kann mit der Radiochemotherapie nicht unmittelbar nach der Operation begonnen werden. Zum einen sind die Patienten direkt nach dem Eingriff physisch und psychisch geschwächt und benötigen eine Rekonvaleszenz. Zum anderen ist es erforderlich die vollständige Wundheilung und den Rückgang der operationsbedingten Schwellung im Eingriffsgebiet abzuwarten. Dadurch entsteht nach der Erstoperation eine Behandlungslücke von zwei bis vier Wochen.

Wie eingangs erwähnt, ist das Glioblastoma multiforme zum jetzigen Zeitpunkt keine heilbare Erkrankung. Ein vollständiger und dauerhafter Rückgang des Tumorbefalls wird allenfalls in sehr seltenen Einzelfällen beschrieben. Die Mehrzahl der Patienten leidet im Zeitraum eines Jahres nach der ersten Behandlung unter einem Wiederauftreten des Tumors.

Für die Therapie von derartigen Rezidivtumoren existiert derzeit kein etablierter Therapiestandard. Prinzipiell besteht die Möglichkeit der wiederholten neurochirurgisch-operativen Therapie und der Fortsetzung der systemischen Chemotherapie.

Die tumorzelltötenden Effekte des Temozolomids basieren auf der Beschädigung des Erbgutes (DNA) der Tumorzellen, speziell an deren Baustein Guanin. Die Resistenz der Tumorzellen gegenüber dem Chemotherapeutikum Temozolomid wird vermutlich durch das körpereigene DNA-Reparaturenzym O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) vermittelt. Dieses Reparaturenzym verrichtet normalerweise hilfreiche Dienste an gesunden Körperzellen. Tumorzellen nutzen es sozusagen als „Trittbrettfahrer". Die Herstellung dieses Enzyms in den Körperzellen wird durch einen entsprechenden Erbgutabschnitt der menschlichen DNA (Promoterregion) reguliert. Die Aktivität dieses Regulators der Herstellung des Reparaturenzyms ist mit modernen Methoden messbar.

Die Messung gibt Auskunft darüber, wie sensibel die Tumorzellen auf das Chemotherapeutikum reagieren.

Es ist naheliegend ein Medikament anzuwenden, welches das Reparaturenzym (MGMT) in seiner Wirkungsweise aufheben könnte. In in-vitro- und Tierversuchen konnte bereits durch die Applikation von O6-Benzylguanin die MGMT-Konzentration in der Tumorzelle deutlich minimiert werden. Studien am menschlichen Modell konnten jedoch kein Vorteil für den Krankheitsverlauf nachweisen.

Nicht destotrotz stellt das MGMT einen wichtigen prädiktorischen sowie prognostischen Marker bei Gliompatienten, die chemotherapeutisch mit Alkylanzien therapiert werden, dar.

Somit steht man in der Therapie des Glioblastoma multiforme vor zwei Problemen:

1) ein aggressives Tumorverhalten, welches trotz multimodaler Therapiestrategie nicht ausreichend zu bremsen ist
2) eine Restistenzentwicklung auf die derzeit vorhandenen Chemotherapeutika durch das Reparaturenzym MGMT.

Die Lösungsansätze für diese Problematik sind so gut wie ausgeschöpft. Die Operationstechniken sind weit vorangeschritten mit der Nutzung von speziellen Operationsmikroskopen, die es ermöglichen den Tumor mikroskopisch unter Schonung von gesundem Hirngewebe zu entfernen. Als Hilfsmittel zur intraoperativen Tumorvisualisierung können fluoreszierende Farbstoffe appliziert werden, die die Grenze zwischen Tumor und Hirngewebe farblich hervorheben. Zudem kommen intraoperative Schnittbildgebungen zum Einsatz. Als Standard in der Hirntumorchirurgie gilt ein intraoperatives Navigationssystem, welches dem Chirurgen den Weg zum Tumor weist. Trotz dieser High-Tech-Medizin reicht die chirurgische Therapie nicht aus um das Tumorwachstum aufzuhalten. Die zuvor genannte Radio-und Chemotherapie wird neben der Resistenzentwicklung durch die hevorgerufene systemische Toxizität begrenzt.

8. GLIADEL ANWENDERSYMPOSIUM

Das Glioblastom ist der häufigste hirneigene Tumor beim Erwachsenen mit einer Inzidenz von 3,6–4,6 Neuerkrankungen pro Jahr auf 100 000 Einwohner. Hauptproblem der Therapie ist das infiltrative Wachstum des Tumors. Die Implantation eines lokal wirksamen Chemotherapeutikums (Gliadel®) kann dabei, zusammen mit postoperativ kombinierter Radio-/ Chemotherapie, die Überlebenschancen der Patienten in der Primär- und Rezidivsituation der Patienten weiter verbessern, so das Fazit auf dem 8. Gliadel®-Anwendersymposium im September in Düsseldorf.

Die Experten planen in Zukunft noch enger zusammenzuarbeiten, u.a. durch ein gemeinsames Register für Glioblastompatienten.

(Quelle/Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift Journal of Neurological Surgery Januar 2016)



Während der Operation können bis zu acht Implantate direkt in die Tumorhöhle eingelegt werden, wobei die Anzahl an implantierten Plättchen vom verfügbaren Platz abhängt. Nachdem die Plättchen eingesetzt wurden, beginnen sie, sich allmählich aufzulösen und den Wirkstoff Carmustin in angrenzendes Hirngewebe freizusetzen. Carmustin bekämpft Krebszellen durch Hemmung bzw. Verhinderung ihres Wachstums. Da das Implantat während der Operation eingesetzt wird, kann es den chemotherapeutischen Wirkstoff bereits in angrenzendes Gewebe der Tumorresektionshöhle abgeben, bis mit weiteren Nachbehandlungen begonnen werden kann.



Informationen

Prof. Dr. med. U. Meier
PD Dr. med. Johannes Lemcke
Dr. med. Pawel Gutowski
Klinik für Neurochirurgie
Unfallkrankenhaus Berlin
Verein für Berufsgenossenschaftliche Heilbehandlung Berlin e.V.
Warener Straße 7, 12683 Berlin
Tel. 030.5681–0
www.ukb.de

Deutsche Hirntumorhilfe e.V.
Karl-Heine-Str. 27
04229 Leipzig
0341.5909396
info@hirntumorhilfe.de.
www.hirntumorhilfe.de
Spendenkonto:
Sparkasse Muldental
Kto. 1010 0369 00
BLZ: 8605 0200
DE83 8605 0200 1010 0369 00
BIC: SOLADES1GRM

ProStrakan Pharma GmbH
Monschauer Str. 1
D-40549 Düsseldorf
Phone +49 211 / 416 119-0
www.prostrakan.com

Informationsbroschüre



Hier erscheint es besonders sinnvoll, ein solches Chemotherapeutikum nicht in alle Körperregionen zu verteilen, sondern nur dort einzubringen, wo es tatsächlich wirken soll. Das heißt im Falle von Hirntumoren, dass das Chemotherapeutikum direkt im Gehirn und dort im Bereich des Hirntumors appliziert werden muss. Die einzige praktische Möglichkeit dazu bietet sich im Rahmen der neurochirurgischen Operation. Allerdings wäre die einmalige Gabe eines flüssigen Stoffes wenig sinnvoll, weil es zum einen nicht möglich wäre die Flüssigkeit auch nach dem Ende der Operation an ihren Wirkort zu binden und weil es zum anderen erforderlich wäre, die gesamte Dosis des Chemotherapeutikums auf einmal zu verabreichen.

Eine sinnvolle Lösung für dieses Problem wurde entwickelt, indem ein Chemotherapeutikum, der Nitroseharnstoff BCNU in einem plättchenförmigen Trägermaterial gebunden wurde. Diese Plättchen können nach der neurochirurgischen Entfernung des Tumors in die dann entstandene Resektionshöhle – den ehemaligen Sitz des Tumors im Hirngewebe – eingelegt werden. Sie geben dann ihren Wirkstoff langsam über Wochen ab und sorgen so für eine ständige Präsenz des Medikamentes direkt im betroffenen Gewebe. Das einzige für diese Anwendung zugelassene Produkt ist das Gliadel®, das in Form von präparierten Wafern angeboten wird.

Ein weiterer Vorteil dieses Ansatzes liegt darin, dass die oben erwähnte Therapielücke zwischen neurochirurgischer Operation und Beginn der klassischen Radiochemotherapie geschlossen wird. Dadurch dass das lokale Chemotherapeutikum während des Eingriffes implantiert wird, wirkt es in dieser Zeit bereits.

Von diesem Vorteil können Patienten auch durch die Anwendung bei der Erstoperation eines Glioblastoma multiforme profitieren. In mehreren retrospektiven und prospektiven klinischen Studien konnte die Wirksamkeit der lokalen Chemotherapie als Zusatzbehandlung in Verbindung mit der neurochirurgischen Tumorentfernung und der kombinierten klassischen Radio-Chemotherapie nachgewiesen werden. Bei etlichen Patienten konnte dadurch eine Verlängerung der Lebenszeit und eine zeitbegrenzte Verhinderung des die Lebensqualität beeinträchtigenden erneuten Tumorwachstums bewirkt werden.

Jedoch auch hierbei scheint die Resistenzentwicklung durch das MGMT eine wichtige Rolle zu spielen. Wir konnten in unseren Untersuchungen nachweisen, dass Patienten, die eine niedrige MGMT-Reparaturaktivität nachweisen, insbesondere von der Gliadel Therapie profitieren. Die Zukunft der medikamentösen Glioblastomtherapie wird voraussichtlich in einer individualisierten, genau auf die zellulären Eigenschaften des Tumors des jeweiligen Patienten zugeschnittenen Therapie liegen. Ein Schritt dazu wäre die Anwendung der Gliadel Wafer bei Patienten, bei denen der MGMT Status bereits bekannt ist. Die Voraussetzung dafür ist eine vorherige molekulargenetische Untersuchung des Tumorgewebes, also in Rezidivfällen oder nach einer Gewebebiopsie.

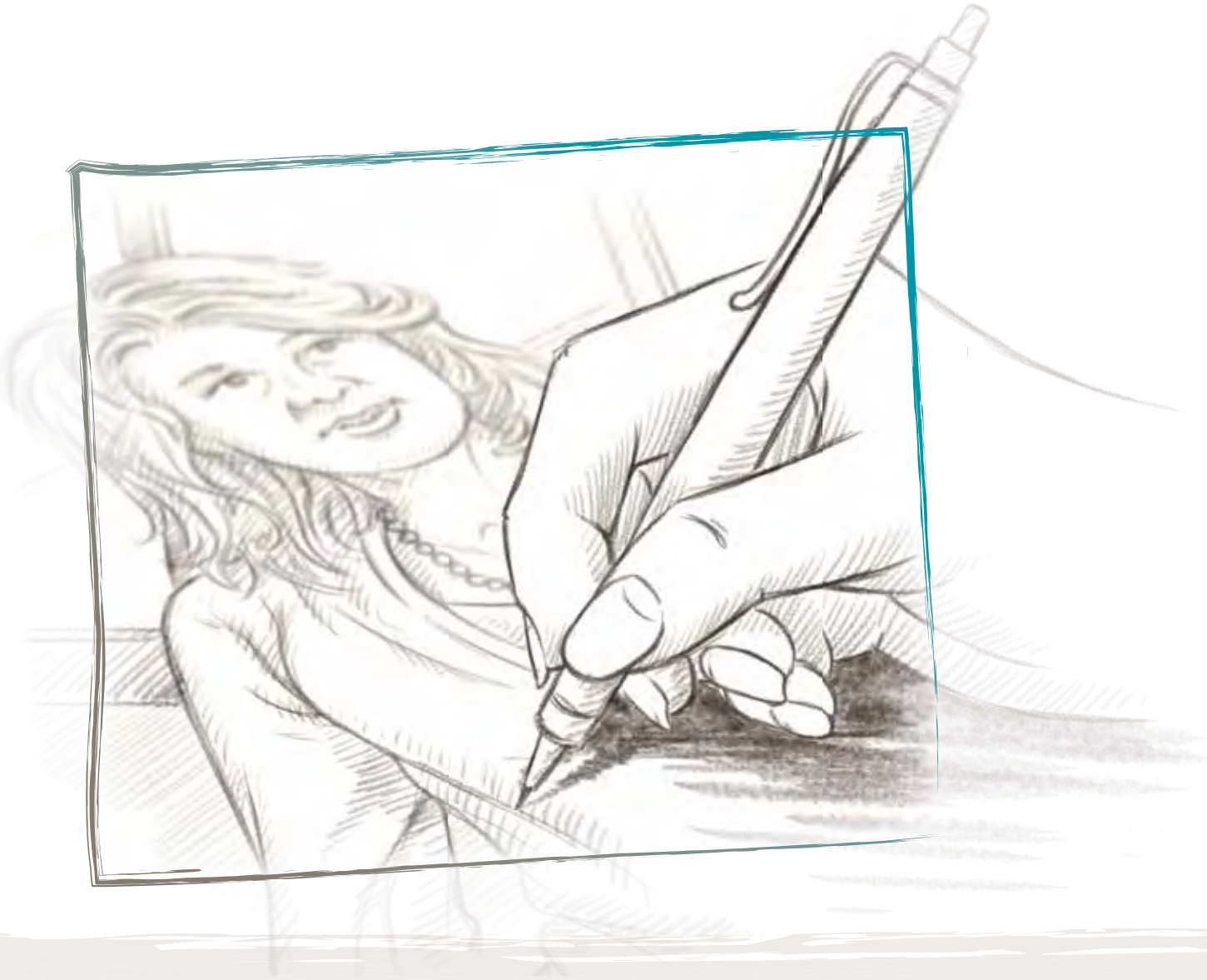
Auch für die Wirksamkeit der lokalen Chemotherapie bei der Behandlung von Rezidiv-Glioblastomen gibt es inzwischen gute Hinweise.

Hier stellt sich die Frage, ob die Anwendung der Gliadel Wafer insbesondere in Rezidivfällen mit bekanntem MGMT Status sinnvoll ist. Mit dieser Fragestellung initiierten wir im Jahre 2015 eine prospektive Multicenter-Studie. Eingeschlossen werden Patienten, die bereits an einem Glioblastoma multiforme operiert wurden, eine Nachbehandlung im Sinne einer Radio-Chemotherapie erfahren haben und eine erneute OP-Indikation besteht. Der Vorteil für die Patienten, neben der lokalen Wirkung des Chemotherapeutikums, ist eine engmaschige Überwachung mit regelmäßigen Arzt-Visiten und Schnittbildgebungen. Die Studiendauer beträgt voraussichtlich 3 Jahre und die Rekrutierung von Patienten läuft.

Jährlich finden Anwendertreffen in Düsseldorf statt, die es ermöglichen, die Erfahrungen rund um das Thema der Behandlung von Glioblastoma multiforme und insbesondere mit der Anwendung von Gliadel mit neuroonkologisch tätigen Kollegen auszutauschen.

Leben
mit Hypophysentumoren

Diagnose Akromegalie:
Mein Leben neu gestalten



Informationen für Patienten mit Akromegalie

www.leben-mit-hypophysentumoren.de

Eine Initiative von
NOVARTIS

Besuchen Sie uns im Internet oder wenden Sie sich an:
Novartis Pharma GmbH, Infoservice, Roonstraße 25, 90429 Nürnberg
Service-Telefon: 0 18 02 / 23 23 00*
*0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz



IMMUNONKOLOGIE VON
BRISTOL-MYERS SQUIBB

Mehr Informationen auf:
www.krebs.de

Die Entwicklung von immunonkologischen Therapien kann eine neue Perspektive für das Leben ermöglichen.

Die Behandlung von Krebs ist eine Herausforderung, der sich Bristol-Myers Squibb seit über 50 Jahren stellt. Dabei stehen intelligente Lösungen im Mittelpunkt unserer Forschung, um Krebs einen Schritt voraus zu sein.

Wir konzentrieren uns vor allem auf die **Immunonkologie**, die auf die Fähigkeit des körpereigenen Immunsystems setzt, Krebszellen zu bekämpfen.

Unser Ziel ist es, eines Tages möglichst viele Krebsarten mit diesem Therapieprinzip erfolgreich behandeln zu können.

Mehr Informationen zur Immunonkologie auf **www.krebs.de**

Bristol-Myers Squibb

ONCDE16NP00767-01