

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

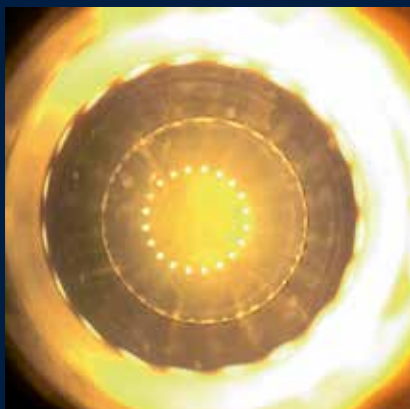
für Arzt und Patient



4. Ausgabe 2014
3,50 Euro



Glioblastom – *lokale Chemotherapie*



■ **Augenheilkunde**
Uveitis | Katarakt | Makulaödem



■ **Pathogene Keime**
Clostridium difficile
Herzmuskelentzündung



■ **Hämatologie**
Stammzelltransplantation | VOD
Hämophilie



Liebe Leser,

Jede Erkrankung bedeutet für den Patienten eine massive Einschränkung der Lebensqualität, bedingt Auswirkungen auf Lebensumstände, Zukunftspläne und oftmals sogar auf soziale Kontakte und zwischenmenschliche Beziehungen. Wie der betroffene Patient seine individuelle Situation bewertet und mit seinem persönlichen Schicksal umzugehen vermag, liegt sicherlich sowohl an der jeweiligen Diagnose als auch in der Persönlichkeitsstruktur und charakterlichen Disposition begründet.

Wissenschaftlicher Fortschritt, perfekt ausgebildete Mediziner und innovative Medizintechnik ermöglichen sinnvolle und effektive Therapieangebote. Was bis gestern noch als unmöglich galt, ist heute schon „state of the art“.

Hoffnung für die Erkrankten und eine Chance für das Leben! Das sog. „Glioblastom“, stellt die schwerste Form eines Hirntumors dar und ist nach dem heutigen Stand der Wissenschaft nicht heilbar. Selbst nach der neurochirurgischen Resektion des Tumors verbleiben mikroskopisch kleine Krebszellen im angrenzenden Hirngewebe zurück. Diese können zu einem erneuten Wachstum des malignen Tumors führen. Aus diesem Grunde ist das Glioblastom eine Erkrankung, die auch den behandelnden Fachärzten Grenzen aufzeigt. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Neurochirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen verfolgt das Ziel, die Lebensqualität der betroffenen Patienten zu verbessern und einem Rezidiv entgegenzuwirken. Ein neues Wirkstoff-Implantat, welches während der Operation direkt in die Tumorkavität eingebracht wird, ist eine neue und vielversprechende Option. Welche Therapieform die individuell richtige ist, das wird der behandelnde Arzt im Sinne seiner Berufung und in Abstimmung mit seinem Patienten festlegen.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

- 03 ■ **Interdisziplinäre Sprechstunde für Patienten mit Hämophilie**
Dr. med. G. Goldmann
Dr. med. Ph. Lingohr
- 06 ■ **Chronische Migräne**
Korrekte Diagnose – effektive Therapie
Prof. Dr. med. Wolfgang Jost
- 09 ■ **Glioblastomtherapie**
Implantierbare Medikamententräger bringen Chemotherapeutikum direkt an den Wirkort
Prof. Dr. med. Ullrich Meier,
Dr. med. Johannes Lemcke
- 12 ■ **Uveitis – eine chronische Entzündung der Gefäßhaut des Auges**
Prof. Dr. med. Arnd Heiligenhaus
FEBO
Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Heinz
FEBO
- 15 ■ **Konservative Therapie beim Uterus myomatosus**
Prof. Dr. med. Thomas Römer
- 18 ■ **7. Symposium Lunge in Hattingen**
Jens Lingemann
- 19 ■ **Ingenolmebutat und die Gartenwolfsmilch; ein Naturstoff gegen hellen Hautkrebs**
Dr. med. Christina Kellner
- 22 ■ **Eine neue Option in der Therapie der tiefen Venenthrombose**
Priv.-Doz. Dr. med. Michael Laule
- 25 ■ **Clostridium difficile-Infektionen**
Erreger der antibiotika-assoziierten Diarrhoe
PD Dr. med. Erik- Oliver Glocker
- 28 ■ **Präzision am Auge**
Einsatz von Femtosekundenlasern in der Kataraktchirurgie
Prof. Dr. med. G. U. Auffarth FEBO
- 31 ■ **Augenfolgeerkrankung bei Diabetes –**
Neue Therapiemöglichkeiten bei diabetischem Makulaödem
Dr. med. Georg Spital
- 34 ■ **Immunadsorption als Therapieverfahren der dilatativen Kardiomyopathie**
Prof. Dr. med. Stephan Felix
- 37 ■ **Stammzelltransplantation –**
eine erfolgversprechende Therapieform
Prof. Dr. med. C. Müller-Tidow

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

Prof. Dr. med. G. Auffarth, Prof. Dr. med. S. Felix,
PD Dr. med. E.- O. Glocker, Dr. med. G. Goldmann,
Prof. Dr. med. A. Heiligenhaus, PD Dr. med. C. Heinz,
Prof. Dr. med. W. Jost, Dr. med. Ch. Kellner,
PD Dr. med. M. Laule, Dr. med. J. Lemcke,
Jens Lingemann, Dr. med. Ph. Lingohr,
Prof. Dr. med. U. Meier, Prof. Dr. med. C. Müller-Tidow, MA Ling. Nina Reckendorf,
Prof. Dr. med. Th. Römer, Dr. med. G. Spital

Layout

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

Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, Sandra Drösler

Webdesign

Heiko Garzosch

Webmaster|Internetservice

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

Bezug|Verteilung

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

Copyright

Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf. Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art sind – auch lediglich auszugsweise – nur mit 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.

Interdisziplinäre Spezialsprechstunde für Patienten mit Hämophilie

Unsere hämostaseologisch-chirurgische Spezialsprechstunde und die entsprechende perioperative Betreuung bietet Patienten mit Gerinnungsstörungen die Möglichkeit elektive Operationen sicher durchführen zu lassen. Ein spezieller Schwerpunkt unseres Zentrums liegt hierbei in der Durchführung minimal invasiver Operationsverfahren, welche gerade für diese Patientengruppe nicht zu vernachlässigende Vorteile bieten.

Hämophile in der Allgemein- und Viszeralchirurgie

Blutungserkrankungen wie die Hämophilie und das von Willebrand Syndrom (vWS) sind seit Jahrhunderten bekannt. Betroffene bluten nach scheinbar banalen Verletzungen oder haben aufgrund von wiederkehrenden Blutungen insbesondere der Gelenke früh einen Gelenkverschleiß entwickelt und wurden dadurch sehr in ihrer alltäglichen Routine eingeschränkt.

Über Jahrzehnte hinweg sind Operationen an Hämophilen strengstens vermieden und nur im äußersten Notfall durchgeführt worden. Noch bis in die 1950er Jahre lag die Sterblichkeit hämophiler Patienten nach einer Operation bei bis zu über 60%.

Erst mit der Einführung einer entsprechenden Behandlung mit aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren in den 1970er Jahren sind die Blutungskomplikationen und damit die Sterblichkeit rapide zurückgegangen und lag schließlich um 1980 unter 5%. Somit war auch der Weg frei, um elektive Operationen mit einem vertretbaren Blutungs- und Komplikationsaufkommen durchführen zu können. Elektive Operationen sind Eingriffe, die nicht zwingend notwendig bzw. lebensrettend sind.

Mit dem Fortschritt in der Gentechnologie stehen seit Mitte der 90iger Jahre auch eine Vielzahl gentechnisch hergestellter, sogenannter rekombinanter Gerinnungsprodukte zur Therapie der Bluterkrankheiten zur Verfügung.

Das Hämophiliezentrum Bonn – Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT)

Das Hämophiliezentrum Bonn, welches von Herrn Prof. Dr. Johannes Oldenburg geleitet wird, ist seit



Aufbau und Ausstattung eines Operationssaales bei minimal invasiven Operationsverfahren am Beispiel des OR1™ der Firma Karl Storz.

über 30 Jahren eines der größten Hämophiliezentren weltweit. Jährlich werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von 30% ausmachen. Jährlich werden circa 200 Hämophiliepatienten operiert und durch unsere Kliniken interdisziplinär betreut. Alle Abläufe und Organisationsstrukturen sind hier für die Hämophiliebehandlung optimiert.

Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept. Viele Patienten fahren über 100 km zu ihrem Behandlungszentrum. Das Bonner Hämophiliezentrum behandelt derzeit etwa 20% aller schwer betroffenen Hämophilie A-Patienten in Deutschland.

Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Herrn Dr. Hans Hermann Brackmann bereits in den frühen 70er Jahren eingeführte Konzept der ärztlich kontrollierten (Heim-)Selbstbehandlung der Hämophilie. Dabei erhalten Patienten Faktorkonzentrate und werden angeleitet sich selbstständig eine bestimmte Menge in einem bestimmten Intervall (z.B. 2-3 / Woche) in die Vene zu applizieren. Dieses hat den Vorteil spontanen Blutungen vorzubeugen und damit Blutungskomplikationen und das Entwickeln eines Gelenkverschleißes zu verhindern.



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg



Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff



*Luftaufnahme des
Universitätsklinikums Bonn
auf dem Venusberg mit
Blick über Teile von Bonn.*

Hämophiliepatienten in der Allgemein- und Viszeralchirurgie

Das Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums in Bonn behandelt viele Hämophilie- und von Wil- lebrand-Syndrom Patienten, die in den verschiedensten Bereichen operiert werden.

Verschiedene Studien im orthopädischen, urologischen, allgemein- und viszeralchirurgischen Bereich zeigten, dass Hämophiliepatienten eine mit gesunden Patienten vergleichbare Komplikationsrate haben und keine erhöhte Blutungsrate aufweisen.

So konnten wir im Jahre 2010 mit einer retrospektiven Studie zeigen, dass keine erhöhte Blutungs- und Komplikationsrate für Hämophiliepatienten im Vergleich zu gerinnungsgesunden Patienten für allgemein- und viszeralchirurgische Eingriffe besteht. Insbesondere für die sehr häufigen und in diese Studie eingeschlossenen operativen Eingriffe, wie die Entfernung der Gallenblase (Cholecystektomie), die Operation eines Leistenbruchs (Inguinale Herniotomie), die Entfernung des Blinddarms (Appendektomie) und die Entfernung von Hämorrhoiden (Hämorrhoidektomie) konnten wir eine gute Durchführbarkeit bei minimalen Komplikationen zeigen.

Um das Blutungs- und Komplikationsrisiko so gering wie möglich zu halten, ist vor und nach der Operation eine intensivierete Kontrolle und Versorgung mit Faktorkonzentraten durch unsere Hämophiliespezialisten notwendig. Die Betreuung der Patienten erfolgt dabei nicht nur während des stationären Aufenthaltes, sondern wird nach Entlassung sowohl durch die chirurgischen Ärzte als auch das Hämophiliezentrum fortgeführt.

Die Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Bonn

In unserer Klinik, die von Herrn Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff geleitet wird, behandeln wir pro Jahr etwa 15000 Patienten ambulant und führen ca. 3000 Operationen im stationären Bereich durch. Hierbei reicht unser Spektrum von kleineren chirurgischen Eingriffen bis zur Versorgung von schwerstkranken Risikopatienten. Trotz unseres breiten Versorgungsspektrums werden Sie in den einzelnen Gebieten von ausgewiesenen Experten für Ihre jeweilige Erkrankung behandelt, da wir unsere Mitarbeiter in Teams organisiert haben. Diese beschäftigen sich klinisch und auch wissenschaftlich hauptsächlich mit ihrem jeweiligen Themenschwerpunkt, können sich bei komplexen Fragestellungen aber jederzeit mit ihren jeweiligen Kollegen bei der Festlegung der Behandlungsstrategie austauschen und somit sehr individuelle und hochwertige operative Therapiekonzepte anbieten.

Eine entsprechend für unsere Hämophiliepatienten adaptierte und optimierte perioperative Betreuung wurde durch Herrn Dr. Georg Goldmann und Herrn Dr. Philipp Lingohr mittels einer speziellen und interdisziplinären Sprechstunde für allgemein- und viszeralchirurgische Krankheitsbilder ins Leben gerufen und etabliert. Hierbei werden individuelle Sprechstundenzeiten (s. Infobox) sowie eine „Rundum-Betreuung“ garantiert, ein hoher Versorgungsgrad gewährleistet, Komplikationen minimiert und ein immanenter Beitrag zur Patientenzufriedenheit geleistet.



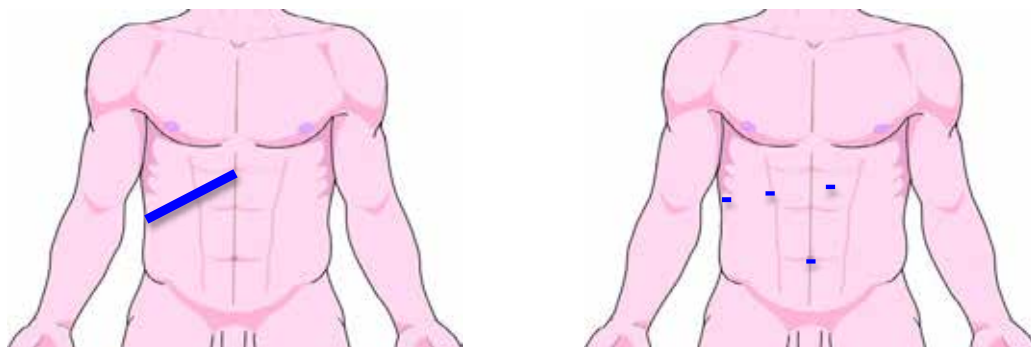
Dr. med. Georg Goldmann



Dr. med. Philipp Lingohr

Minimal invasive Chirurgie (MIC)

Bei der minimal invasiven Chirurgie (MIC – Schlüsselochchirurgie) handelt es sich um ein operatives Verfahren, das im Vergleich zum offenen Verfahren einen viel kleineren Bauchdeckenschnitt erfordert. Hierbei werden je nach Eingriff mehrere 1 bis 2 cm lange Hautschnitte durchgeführt und die Kamera und die verschiedenen Instrumente in den mit CO₂ geblähten Bauchraum eingeführt. Die Operation erfolgt video-assistiert mit dem Vorteil den gesamten Bauchraum einsehen und die meisten Organe betrachten und kontrollieren zu können. Somit werden durch die kleineren Wunden weniger Schmerzen verursacht, das kosmetische Ergebnis ist durch die kleineren Narben besser und die Gefahr der Wundinfektion und Wundheilungsstörung geringer. Ferner erreichen wir dadurch eine deut-



Zugangstrauma beim offenen/konventionellen (links) und beim minimal invasiven (rechts) Vorgehen am Beispiel der Gallenblasenentfernung (Cholecystektomie).

liche Reduktion der Verweildauer im Krankenhaus und einen Gewinn an Lebensqualität. Dieser Aspekt ist gerade für Menschen mit Hämophilie, mit einer längjährigen Krankheitsgeschichte und multiplen Krankenhausaufenthalten, von kaum schätzbarem Vorteil.

Obwohl die minimal invasive Chirurgie mittlerweile im allgemein- und viszeralchirurgischen Bereich ein Standardverfahren für viele Operationen darstellt und die entsprechenden Vorteile mit sich bringt, gab es bisher noch keine Studien mit Menschen mit Hämophilie. Dies liegt wahrscheinlich daran, dass viele Chirurgen bei Menschen mit Hämophilie zur Vermeidung von Blutungskomplikationen immer noch das vermeintlich sicherere und damit offene/konventionelle Verfahren bevorzugen und es nur wenige ausgewiesene hämostaseologisch-chirurgische Zentren in Deutschland gibt.

Da wir in unserem Hämophiliezentrum über ausreichende Erfahrungen mit Hämophiliepatienten gerade bei offenen/konventionellen Operationen verfügen und in der Literatur bis dato lediglich zwei einzelne Fallbeschreibungen für eine laparoskopische Entfernung der Gallenblase (Cholecystektomie) beschrieben wurden, haben wir nach und nach begonnen immer mehr Patienten minimal invasiv zu operieren. Hierbei ist es uns gelungen die erste Beschreibung einer minimal invasiven Entfernung des Blinddarms (Appendektomie)

und der minimal invasiven Reparatur von Leistenhernien (TEP – Total extraperitoneale Hernioplastik) durch Herrn Dr. Philipp Lingohr durchzuführen und zu veröffentlichen. Weiterhin haben wir in diesem Rahmen unsere Patienten der letzten 20 Jahre, welche einen minimal invasiven bauchchirurgischen Eingriff erhielten, retrospektiv untersucht. In dieser Studie, welche maßgeblich von Herrn Dr. Philipp Lingohr, Herrn Dr. Georg Goldmann und Frau Safia Bensoukehal durchgeführt wurde, konnten wir zeigen, dass Hämophiliepatienten genau wie gerinnungsgesunde Patienten von der minimal invasiven Chirurgie profitieren, ohne dabei einem größeren Risiko ausgesetzt zu sein. Insbesondere zeigt sich für unsere minimal invasiv operierten Hämophiliepatienten, im Vergleich zu den konventionell operierten Hämophiliepatienten, dass diese einen kürzeren stationären

Aufenthalt und an den Tagen nach der Operation weniger Schmerzen aufwiesen. Erfreulicherweise hatten sie im Vergleich zu gerinnungsgesunden Patienten keine erhöhte Blutungs- und/oder Komplikationsrate, so dass für alle Seiten eine sehr hohe Behandlungszufriedenheit erreicht werden konnte.

Zusammenfassend lässt sich aus unserer Studie und unserer alltäglichen klinischen Erfahrung konstatieren, dass die minimal invasive Chirurgie auch bei Hämophiliepatienten gut und sicher durchführbar ist und unsere Hämophiliepatienten somit von allen Vorteilen der minimal invasiven Chirurgie profitieren können. Nichts desto trotz ist hierzu natürlich eine enge und vertrauensvolle interkollegiale Kooperation zwischen den behandelnden Hämostaseologen und Chirurgen notwendig. Auch sollten solche Operationen an spezialisierten Zentren durchgeführt werden, da nur hier eine 24-stündige Verfügbarkeit entsprechender Gerinnungsfaktorkonzentrate sowie die Erreichbarkeit aller behandelnden Ärzte gewährleistet ist.

Wir freuen uns auf Ihren Besuch in unserer Sprechstunde und hoffen Ihnen einen guten Überblick über unsere alltägliche Arbeit und unsere speziellen Möglichkeiten gegeben zu haben.

Verfasser des Artikels:
Dr. med Georg Goldmann
Dr. med Philipp Lingohr

Informationen

Interdisziplinäre chirurgisch-hämostaseologische Sprechstunde

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

■ Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie im Universitätsklinikum Bonn:
Prof. Dr. med. Jörg C. Kalff;
Dr. med. Philipp Lingohr
Telefon: +49-(0)-228-287-15215
Telefax: +49-(0)-228-287-19585
24-Notfalltelefon:
+49-(0)-151-58233213

■ 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 (DHG)
Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
Tel.: (040) 672 29 70
www.dhg.de; E-Mail: dhg@dhg.de

■ Novo Nordisk Pharma GmbH
Brucknerstrasse 1, D-55127 Mainz
www.novonordisk.de
Kundendiensttelefon: 0800 1115728
Das Engagement von Novo Nordisk im Bereich Hämophilie geht weit über das Bereitstellen innovativer medizinischer Produkte hinaus.

Mit der Initiative Changing Possibilities in Haemophilia® fokussieren wir uns auf die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und Betreuung der Menschen mit

Hämophilie und bieten über HaemCare verschiedene therapieübergreifende Maßnahmen zur Verbesserung der Lebensqualität.

Mit freundlicher Unterstützung der Novo Nordisk Pharma GmbH





Chronische Migräne

Korrekte Diagnose – effektive Therapie

Fallbeispiel: Anamnese und Befund

Eine 37-jährige Patientin geht in die Kopfschmerz-Sprechstunde, da sie mittlerweile fast täglich Kopfschmerzen hat. Sie nimmt verschiedene Schmerzmittel ein, mittlerweile mindestens 20 ASS 500 oder Ibuprofen 400 mg pro Monat. Die Kopfschmerztabletten beseitigen den Schmerz jedoch nicht, sondern mildern ihn nur.

Die Patientin berichtet, dass sie bereits seit ihrer Jugend an Kopfschmerzen leide. Früher dauerten die Schmerzen nur 2 Stunden, mittlerweile halten sie bis zu 3 Tage an. Sie beginnen meist in der Nacht. Die Patientin gibt an, während der Kopfschmerzattacken überempfindlich gegenüber manchen Gerüchen sowie Lärm und Licht zu sein. Sie müsse sich während der Attacken hinlegen, brauche Ruhe und oft auch Schlaf.

Sie war bei verschiedenen Ärzten, Heilpraktikern und Homöopathen und sei mehrfach orthopädisch untersucht und behandelt worden. Neben den Schmerzmitteln habe sie schon Akupunktur und auch Antidepressiva (Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) eingenommen. Auch habe sie bereits eine Psychotherapie gemacht.

Diagnostiziert wurden unter anderem ein Spannungskopfschmerz, Abnutzung der Wirbelsäule, eine Depression, Stress und eine Lebensmittelunverträglichkeit.

Klinischer Befund: Die internistische und neurologische Untersuchung zeigte einen unauffälligen Befund. Lediglich die Nackenmuskulatur war angespannt, und es ergaben sich Hinweise auf nächtliches Knirschen mit Zahnabrieb und kräftiger Kaumuskulatur. Eine Kernspintomographie des Schädels und der Halswirbelsäule wurde bereits im Vorfeld durchgeführt und zeigte weitgehend unauffällige Befunde.

Definition der Migräne

Die Migräne ist eine sehr häufige Krankheit. Ihr Kennzeichen sind intermittierende Kopfschmerzattacken, die mit neurologischen und/oder vegetativen Funktionsstörungen einhergehen. Trotz dieser klaren Definition wird bei eindeutiger Anamnese und klinischem Befund häufig keine oder eine falsche Diagnose gestellt. Dies führt entsprechend zu einer unzureichenden Therapie.

Die Migräne ohne Aura wird von der Migräne mit Aura unterschieden. Daneben gibt es eine Vielzahl von Sonderformen wie die Migräne vom Basilaristyp oder der typischen Aura ohne Kopfschmerz.

Chronische Migräne als Unterform der Migräne

In der aktuellen Klassifikation der International Headache Society¹ wurden neue Untergruppen berücksichtigt. Zu nennen ist hier insbesondere die

chronische Migräne. Von einer chronischen Migräne wird gesprochen, wenn Patienten seit mindestens 3 Monaten an 15 oder mehr Tagen im Monat Kopfschmerzen haben und davon an mindestens 8 Tagen einen Kopfschmerz, der die Kriterien einer Migräne erfüllt. Gemäß der aktuellen Klassifikation ist die Diagnose einer chronischen Migräne auch möglich, wenn zugleich ein Schmerzmittel-Kopfschmerz vorliegt.

Klinischer Befund der Migräne

Bei der Migräne wird ein pulsierender, meist halbseitiger Kopfschmerz von mäßiger bis starker Intensität angegeben, der 4 Stunden bis 3 Tage andauert. Parallel treten häufig Übelkeit bis zum Erbrechen sowie Licht- und Lärmempfindlichkeit auf. Auch eine Überempfindlichkeit gegen Gerüche kann bestehen. Die Patienten geben eine Verstärkung der Schmerzen bei körperlicher Tätigkeit an.

Vor dem eigentlichen Kopfschmerz treten oft Vorboten wie Müdigkeit mit Gähnen, Lustlosigkeit



Prof. Dr. med. Wolfgang Jost

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

und Heißhunger auf. Bei der Migräne mit Aura können sich zusätzlich ein oder mehrere zentral bedingte Symptome einstellen, die sich über mindestens 4 Minuten entwickeln und maximal eine Stunde andauern. Es können die unterschiedlichsten neurologischen Symptome vorkommen, z. B. Gesichtsfeldausfälle, Sprechstörungen, Sensibilitätsstörungen und sogar Lähmungen. Nach Verschwinden dieser Symptome beginnt die Kopfschmerzphase innerhalb einer Stunde. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass auch in der Auraphase bereits Kopfschmerzen auftreten können.

Häufigkeit der Migräne

In den verschiedenen Untersuchungen weichen die Angaben bezüglich der Migräne-Häufigkeit erheblich voneinander ab. Man darf jedoch davon ausgehen, dass über 10 % der Bevölkerung an einer Migräne leiden, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer. Die Häufigkeit nimmt von der Jugend bis zum mittleren Lebensalter stetig zu, um danach wieder abzunehmen. Im mittleren Erwachsenenalter sind Frauen dreifach häufiger erkrankt als Männer. Circa 1 % der Bevölkerung leidet an chronischer Migräne.

Ursachen der Migräne

In der Erforschung der Ätiologie und der Pathomechanismen wurden in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt, wobei eine endgültige Aufklärung der Ursachen noch aussteht. Unbestritten ist die zentrale Rolle des Trigeminusnervs und des Überträgerstoffes Serotonin. In der Bevölkerung und auch leider bei vielen Ärzten wird die Rolle der Wirbelsäule, der Zähne und der Muskulatur überschätzt. Dabei entsteht Migräne im Gehirn. Die Wirksamkeit einiger angebotener Therapien und Manipulationen ist daher fraglich.

Von den möglichen Ursachen sind die sogenannten Auslöser abzugrenzen. Sie können zu einer Migräneattacke führen, sind aber nicht die Ursache der Erkrankung. Viele Patienten berichten beispielsweise, dass Schlaf- oder Nahrungsentzug, Gerüche, Wetterwechsel, positiver und negativer Stress bei ihnen eine Migräne auslösen. Man spricht von einer menstruellen Migräne, wenn der deutliche Hormonabfall während der Periode ein Hauptfaktor ist.

Vererbung spielt sicherlich auch eine wichtige Rolle, denn bei den meisten Patienten findet man in der Familienanamnese mehrere Betroffene.

Diagnose der Migräne

Die Diagnose und Klassifizierung einer Migräne gelingt nach der Anamnese und dem klinischem Befund. Ergeben sich dabei auffällige, mit der Migräne unvereinbare Befunde, ist eine weiterführende Diagnostik notwendig.

Selbstverständlich müssen alle symptomatischen Formen und andere Kopfschmerzarten aus-

geschlossen werden, z. B. die mit Abstand häufigste Form primärer idiopathischer Kopfschmerzen, der Spannungskopfschmerz.

Tabelle: Charakteristik der Migräne

- Dauer 4 – 72 Stunden
- Einseitige Lokalisation
- Pulsierender Charakter
- Mittlere bis starke Schmerzintensität
- Normale körperliche Aktivität verstärkt den Schmerz oder wird vom Patienten gemieden (z. B. Gehen oder Treppensteigen)
- Während der Kopfschmerzen mindestens eines der folgenden Merkmale: Übelkeit und/oder Erbrechen, Lichtempfindlichkeit (Photophobie) und Geräuschempfindlichkeit (Phonophobie)
- Auf keine andere Erkrankung zurückzuführen

Therapie der Migräne

Erfreulicherweise wurden in den letzten Jahren sowohl für die Akuttherapie als auch in der Prophylaxe und Therapie der chronischen Migräne erhebliche Fortschritte erzielt. Einige Regeln sollten hierbei beachtet werden:

- Richtige Diagnose
- Aufklärung und Beratung
- Frühzeitige Medikamenteneinnahme
- Ausreichende Initialdosis
- Ggfs. zusätzlich Antiemetika
- Führen eines Kopfschmerztagebuchs/Anfallskalenders
- Bei Anfallshäufung Prophylaxe

Akuttherapie

Beklagen die Patienten Übelkeit, empfiehlt sich die Gabe von Metoclopramid. Dies verbessert die Magenmotilität und somit auch die Resorption oraler Medikamente.

In der Akuttherapie der Migräne besonders bewährt haben sich ASS, Paracetamol und Ibuprofen. Spezifisch bei der Migräne wirken die Triptane, d. h. sie helfen nur bei der Migräne. Die Triptane unterscheiden sich nach Wirkeintritt, -stärke und -dauer. Anhand dieser Merkmale kann das bestgeeignete Triptan individuell ausgewählt werden. Neben der Tablettenform gibt es Triptane auch als Spray, Zäpfchen und Spritzen. Einige der Wirkstoffe sind nicht mehr rezeptpflichtig. Beispiele für Triptane sind:

- Almotriptan
- Eletriptan
- Frovatriptan
- Naratriptan
- Rizatriptan
- Sumatriptan
- Zolmitriptan

Prophylaxe

Eine Indikation zur Migräneprophylaxe ergibt sich, wenn mindestens 3 Attacken pro Monat auftreten, keine ausreichende Wirkung durch die Akutthera-



pie erzielt werden kann oder die unerwünschten Wirkungen (subjektiv) unerträglich sind. Eine Prophylaxe bietet sich auch an, wenn komplizierte oder lang andauernde Migräneattacken vorliegen.

Bedauerlicherweise haben wir derzeit keine medikamentöse Therapie, die einerseits hohe Erfolgsraten und andererseits wenig unerwünschte Wirkungen hat.

Nach wie vor gelten Betablocker (v. a. Propranolol, Metoprolol), Topiramamat und Flunarizin als geeignete Präparate, wobei auch hier auf eine ausreichende Dosis zu achten ist. Es werden in der Praxis auch andere Wirkstoffe verwendet, für die allerdings in diesem Anwendungsgebiet keine Zulassung vorliegt.

Wichtig sind zudem nicht-medikamentöse Maßnahmen wie eine Tagesstrukturierung, Ausdauersport, Entspannungsverfahren und das Meiden von Auslösern.

Therapie der chronischen Migräne

Die chronische Migräne ist definiert als Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne. Zuerst wird eine prophylaktische Migräne-Medikation eingesetzt (siehe oben). Sprechen Patienten auf diese nur unzureichend an oder vertragen die Medikamente nicht, kann eine Therapie mit BOTOX® (Botulinumtoxin Typ A) angewendet werden. Dafür bedarf es einer Injektion sehr geringer Mengen (0,1 ml pro Stelle) des Botulinumtoxins an ca. 30 Stellen im Kopf- und Nackenbereich. Viele Patienten berichten in Folge der Behandlung über eine Abnahme der Migränehäufigkeit, -dauer und -stärke sowie ein besseres Ansprechen auf die Akuttherapie.

Die Injektion von Botulinumtoxin wird bereits seit vielen Jahren eingesetzt. Seit drei Jahren ist BOTOX® zur Linderung der Symptome einer chronischen Migräne zugelassen. Die Wirkung beruht vermutlich darauf, dass die für den Schmerz verantwortlichen Überträgerstoffe blockiert werden. Der Wirkeintritt erfolgt innerhalb weniger Tage und hält circa 3 Monate an. Die Studien, aber auch die klinische Erfahrung haben gezeigt, dass sich bei wiederholten Injektionen der Effekt noch verbessert und der Bedarf an Akutmedikamenten deutlich reduziert werden kann.

Fortsetzung Fallbeispiel: Diagnose und Therapie

Bei dieser Patientin ergab die Diagnose eine chronische Migräne. Laut Schmerztagebuch hatte sie in den letzten 3 Monaten 20 bis 24 Kopfschmerztagen im Monat. Eventuell besteht zusätzlich ein Schmerzmittel-Kopfschmerz wegen der häufigen Einnahme entsprechender Präparate.

In dem vorliegenden Fall empfiehlt sich eine Aufklärung und Beratung über die Erkrankung.

Zudem sind Entspannungstechniken und eventuell eine Therapie des nächtlichen Knirschens anzuraten. Der Schmerzmittelgebrauch sollte reduziert werden. Bei akuten Attacken kann ein Therapieversuch mit einem Triptan erwogen werden. Eine Migräneprophylaxe ist zu diskutieren.

Fazit: Bei starken, attackenartigen Kopfschmerzen mit Begleitsymptomen muss immer an eine Migräne gedacht werden. Mit einer Betroffenenrate von 10 % der Bevölkerung ist die Migräne eine sehr häufige Erkrankung. Sie kann jedoch vom Neurologen schnell diagnostiziert und gut mit verschiedenen Medikamenten therapiert werden. Unnötige Diagnostik und Therapie sollte vermieden werden. Es ist sinnvoll, die medikamentöse Migräne-Therapie durch nicht-medikamentöse Maßnahmen zu ergänzen.

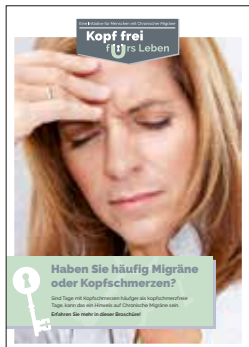
Informationen

■ **Parkinson-Klinik Wolfach**
Prof. Dr. med. Wolfgang Jost,
Chefarzt
Kreuzbergstr. 12–24
77709 Wolfach
Tel. 07834.971–0 (Zentrale)
www.parkinson-klinik.de

■ **MigräneLiga e.V. Deutschland**
Pfälzer Str. 16
69123 Heidelberg
Bundesgeschäftsstelle
Tel.: 06221-7594002
Fax: 06221-7594001
E-Mail:
geschaeftsstelle@migraeneliga.de

■ **Kopf frei fürs Leben –**
Eine Initiative für Menschen mit
Chronischer Migräne
www.chronischemigraene.de

■ **Patientenbroschüre**



Patienten können die Broschüre unter www.chronischemigraene.de kostenlos herunterladen.



Kopf frei fürs Leben – Eine Initiative für Menschen mit Chronischer Migräne

Ziel von „Kopf frei fürs Leben – Eine Initiative für Menschen mit Chronischer Migräne“ ist es, Betroffene, Angehörige und Ärzte über das Krankheitsbild zu informieren. Zudem werden Hilfestellungen rund um die Behandlung und den Alltag mit dieser stark belastenden und einschränkenden Erkrankung gegeben. Im Internet bietet die Initiative unter www.chronischemigraene.de unter anderem einen Selbsttest und eine Arztsuche, mit der Kopfschmerzspezialisten in ganz Deutschland gefunden werden können. Noch wissen 4 von 5 der bis zu 1,5 Millionen Menschen mit Chronischer Migräne in Deutschland nicht, dass diese Krankheit hinter ihren Beschwerden steckt. Vielen ist zudem nicht bekannt, dass es Ärzte gibt, die sich auf die Behandlung häufiger Kopfschmerzen und Migräne spezialisiert haben. Unter www.chronischemigraene.de werden neben der Arztsuche umfassende Informationen, Hinweise und Filme rund um die Erkrankung angeboten. In einem geschützten Bereich für Fachkreise (Zugang mit DocCheck®-Passwort) stehen für Ärzte weiterführende Informationen zur Verfügung.

Glioblastomtherapie:

Implantierbare Medikamententräger bringen Chemotherapeutikum

direkt an den Wirkort



Das menschliche Gehirn kann zum einen von Metastasen verschiedener Neubildungen befallen werden, die ihren Ursprung in anderen Organen haben. Häufig sind dies z.B. Lungen- oder Mammakarzinometastasen. Zum anderen können sich im Gehirn Tumore bilden, deren zelluläre Grundlage das Hirngewebe selbst ist.

Während Metastasen aus anderen Organen grundsätzlich bösartig sind, können hirneigene Tumoren in verschiedenen Entartungsgraden auftreten. Hirneigene Tumore werden entsprechend WHO-Klassifikation in vier Malignitätsgrade eingeteilt. Gutartige hirneigene Tumore sind z.B. pilozytische Astrozytome, die im Kindesalter auftreten können. 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 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 dabei wichtig für den Erhalt der Lebensqualität eines Patienten.

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



Prof. Dr. med. Ullrich Meier



Dr. med. Johannes Lemcke



Schichtbildung Kontrastmittel aufnimmt und dadurch deutlich erkennbar wird. 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 fraktionierte, 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 Temozolomidtherapie als Standard durchgesetzt. Das Chemotherapeutikum wird mit 75 mg/qm Körperoberfläche während der Bestrahlungstherapie und der anschließenden Applika-

tion 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.

Die Behandlungslücke schließen

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. Allerdings kann es dabei zur Resistenzentwicklung gegenüber dem Chemotherapeutikum Temozolomid kommen.

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-Reparatur-



Bei der operativen Entfernung eines hochgradig malignen Glioms können mikroskopisch kleine Krebszellen in der durch die Tumorentfernung entstandenen Höhle und im angrenzenden Gewebe zurückbleiben. Diese erhöhen das Risiko eines erneuten Tumorwachstums.

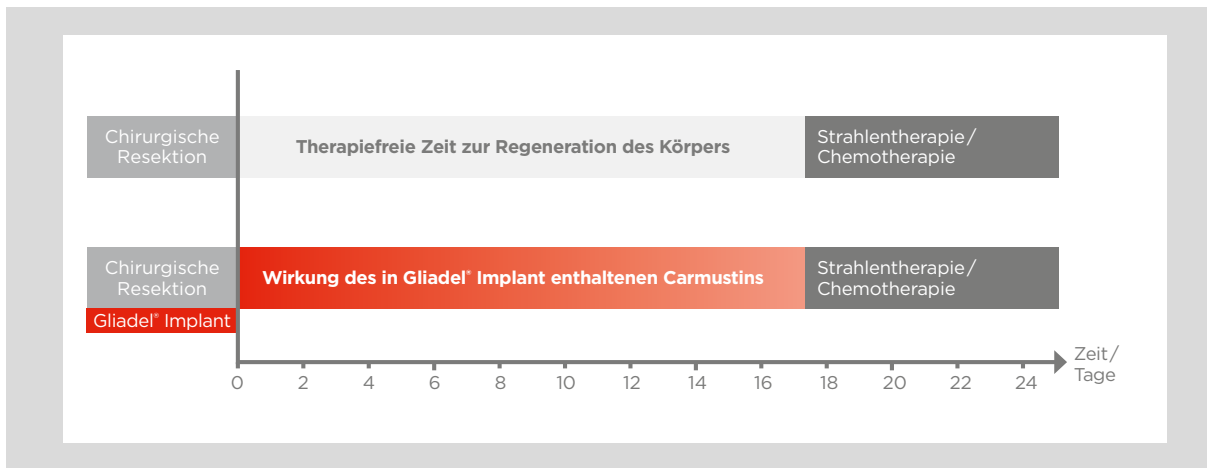
Das Wirkstoff-Implantat ist eine „lokale“ Chemotherapie, d.h. der Wirkstoff wird direkt in das angrenzende Gewebe der Tumorsektionshöhle abgegeben, wobei der übrige Körper der Wirkung nur begrenzt ausgesetzt ist.

Der chemotherapeutische Wirkstoff Carmustin, der durch das GLIADEL-Implantat freigesetzt wird, bekämpft nach der Operation verbliebene Krebszellen.

Das Implantat ist ein münzgroßes, lösliches Plättchen, das in die Tumorsektionshöhle im Gehirn eingesetzt wird. Während der Operation können bis zu acht Implantate direkt in die Tumorphöhle 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 Tumorsektionshöhle abgeben, bis mit weiteren Nachbehandlungen begonnen werden kann.



enzym 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, der Gefahr einer solchen Resistenzentwicklung von Tumorzellen, dadurch entgegenzutreten, dass ein weiteres Chemotherapeutikum mit einem anderen Wirkmechanismus zusätzlich verabreicht wird. Damit kann verhindert werden, dass sich Tumorzellen trotz Chemotherapie ungehindert teilen und entwickeln.

Besonders sinnvoll erscheint es, 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 Nitrosoharnstoff 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 Medikaments 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.

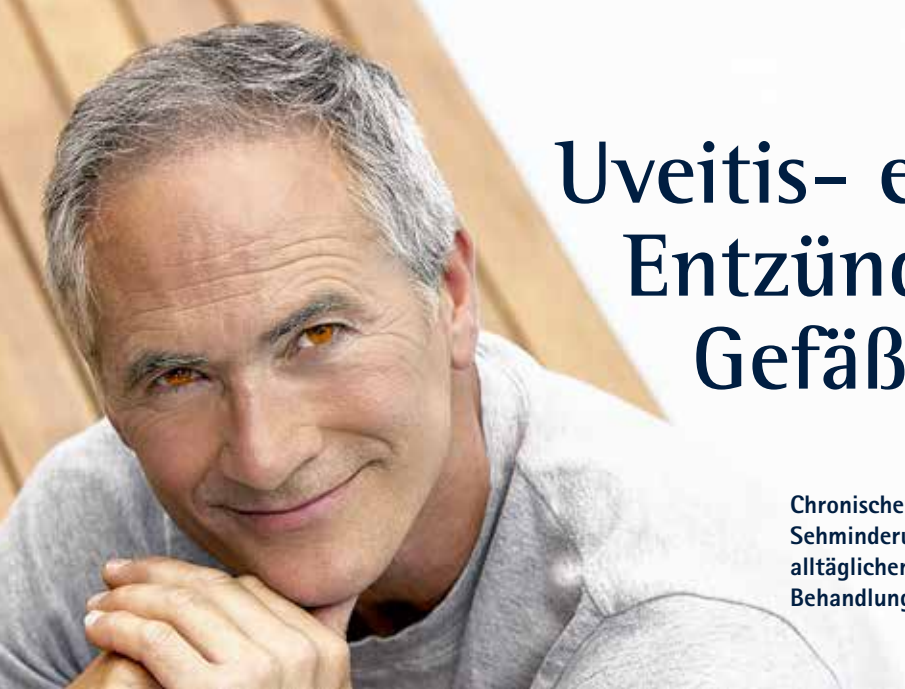
Von diesem Vorteil können Patienten auch durch die Anwendung bei der Erstoperation eines Glioblastoma multiforme profitieren. In mehreren retrospektiven und prospektiven klinischen Studien konnte die Wirksamkeit der lokalen Chemotherapie als Zusatzbehandlung in Verbindung mit der neurochirurgischen Tumorentfernung 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 Tumorzustands bewirkt werden.

Auch für die Wirksamkeit der lokalen Chemotherapie bei der Behandlung von Rezidiv-Glioblastomen gibt es inzwischen gute Hinweise. Die Zukunft der medikamentösen Glioblastomtherapie wird voraussichtlich in einer individualisierten, genau auf die zellulären Eigenschaften des Tumors des jeweiligen Patienten zugeschnittenen Therapie liegen. Die ortsgenaue Anwendung eines Chemotherapeutikums stellt einen wichtigen Schritt auf dem Weg zur optimalen Therapie von Hirntumoren dar.



Informationen

- **Prof. Dr. med. U. Meier**
Dr. med. Johannes Lemcke
 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
- **Archimedes Pharma**
 Germany GmbH
 Janderstraße 2 68199 Mannheim
 Telefon: +49 621-124704- 0
 www.archimedes.com



Uveitis- eine chronische Entzündung der Gefäßhaut des Auges

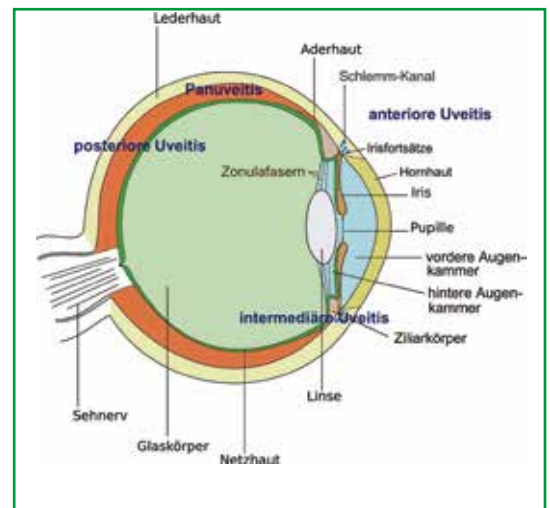
Chronische Entzündungen des Auges können durch eine Sehinderung zu einer erheblichen und permanenten Minderung der alltäglichen Lebensqualität führen. Eine angemessene Diagnostik und Behandlung erhält meist die Sehfunktion der Betroffenen.

Eine Augenerkrankung ist in vielen Fällen den Betroffenen äußerlich nicht anzusehen. Manchmal fällt allenfalls eine Unsicherheit in den allgemeinen Bewegungsabläufen oder Schwierigkeiten beim Erkennen von Schildern oder Lesen von Texten auf. Für den Betroffenen ist aber die Augenerkrankung und die daraus möglicherweise resultierende Minderung des Sehvermögens stets präsent und beeinträchtigt den Alltag des Betroffenen erheblich.

Das Auge besteht aus insgesamt drei Hüllen. Die äußere Hülle besteht aus der transparenten Hornhaut und der direkt daran anschließenden weißen Lederhaut. Als innerste Schicht findet sich die Netzhaut, die die Sinneszellen enthält. Diese wandeln das durch die Hornhaut fallende Licht in energetische Impulse um und leiten sie zum Gehirn fort. Zwischen diesen beiden Schichten befindet sich die Gefäßhaut, auch Uvea genannt. Die Uvea unterteilt sich, abhängig von der Lokalisation, weiter in die Regenbogenhaut (Iris), den Strahlenkörper (Ziliarkörper) und die Aderhaut (Chorioidea). Zu den Funktionen der Uvea gehören die Versorgung anderer Augenstrukturen mit Nährstoffen, z.B. der Netzhaut und der Linse, und die Produktion des Augenwassers im Strahlenkörper. Entzündungen werden in der Medizin immer mit der Silbe -itis bezeichnet, so dass Entzündungen der Gefäßhaut dann mit dem Überbegriff Uveitis bezeichnet werden. Entsprechend der unterschiedlichen Teile der Gefäßhaut spricht man dann auch von einer Iritis, einer Zyklitis oder einer Chorioiditis.

Wie oft tritt eine Uveitis überhaupt auf?

Die Häufigkeit einer Uveitis variiert sehr deutlich und liegt bei 30 bis 200 auf 100.000 Einwohnern. Dies würde bedeuten, dass maximal 160.000 Menschen in Deutschland betroffen sind. Jedes Jahr kommt es zu 11- 38 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohnern. Meist sind die Patienten bei der Erstdiagnose um die 40 Jahre alt. Die Erkrankung kann



Schematische Darstellung der unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen einer Uveitis (modifiziert aus Wikipedia, Urheber Talos, colored by Jakob)

aber in jedem Lebensalter auftreten, wobei nur 5-10 % der Erkrankten jünger als 16 Jahre sind.

Wie bei jeder anderen Entzündung im Körper gilt es zwischen begrenzten und dauerhaften Verläufen zu unterscheiden. Die Vielzahl der Uveitiden ist zeitlich begrenzt und dauert weniger als 3 Monate. Ist die Entzündung länger als 3 Monate aktiv, so spricht man von einer persistierenden Uveitis.

In gesunden Augen gelangen keine korpuskulären Elemente (Zellen) in das Augenninnere. Zwischen dem Blutkreislauf und der Augenvorderkammer und der Netzhaut besteht eine Barriere, die dies verhindert. Im Rahmen einer Entzündung, unabhängig von der Ursache kommt es dann aber zu einer Aufweichung dieser Barriere und damit zu einem Übertritt von Zellen in das Auge und hier vor allem in die Augenvorderkammer, den Glaskörper und die Netzhaut. Mit diesen Zellen gelangen dann auch sogenannte Botenstoffe und auch Enzyme in das Augenninnere, die die vorhandenen Strukturen



Prof. Dr. med. Arnd Heiligenhaus FEBO



Priv.-Doz. Dr. med. Carsten Heinz FEBO

schädigen können. Im weitesten Sinne können Entzündungen der Gefäßhaut, sofern sie nicht eine Infektion als Ursache haben, auch als Autoimmunerkrankung verstanden werden. Das bedeutet, dass sich Abwehrzellen des Körpers gegen körpereigene Strukturen richten und damit eine Entzündung auslösen. Als Zeichen einer Aktivität einer Uveitis dienen daher Zellen in der Vorderkammer oder im Glaskörper, die mit einer normalen augenärztlichen Untersuchung gesehen werden können, für die es anerkannte Graduierungssysteme gibt und damit eine Einschätzung der Krankheitsaktivität ermöglichen.

Was kann man als Patient bemerken? Welche Warnzeichen gibt es?

Für den Patienten kann sich eine Uveitis sehr unterschiedlich darstellen. In einigen Fällen ist die Entzündung hochakut mit einer Sehinderung, einem roten Auge und einer verstärkten Blendung. Bei manchen Patienten findet sich aber auch das exakte Gegenteil, mit einem schleichenden Beginn an einem äußerlich komplett normal aussehenden Auge mit einem nahezu unveränderten Sehvermögen. Nichtsdestotrotz kann es auch in diesen Situationen zu einer langfristigen Veränderung der Sehkraft kommen, so dass auch in diesen Situationen eine Therapie erforderlich werden kann. Weitere häufige Symptome sind das Sehen von Punkten, bei denen es sich um Trübungen im Glaskörper handelt, das Sehen von verzerrten Linien als Zeichen einer Wassereinlagerung in der Netzhautmitte und auch umschriebene Ausfälle im Gesichtsfeld als Symptome von Veränderungen in der Aderhaut mit einer Störung der Funktion der darüber lokalisierten Sinneszellen.

Um eine Uveitis zu diagnostizieren bedarf es einer augenärztlichen Untersuchung. Neben der Untersuchung mit einem Mikroskop, der Erweiterung der Pupille, der Untersuchung des Augenhintergrundes und der Augeninnendruckmessung, kommen oft weitere diagnostische Techniken zum Einsatz, angefangen bei einer Ultraschalluntersuchung, eine Farbstoffuntersuchung zur Darstellung der Gefäße des Auges bis zu neuen hochauflösenden Laseruntersuchungen der Netzhaut und des Sehnervens. Diese helfen eine exakte Einordnung in Bezug auf die Lokalisation der Uveitis zu treffen, die Aktivität der Entzündung zu erkennen und auch die Komplikationen sicher feststellen zu können. Aus all diesen Untersuchungen lässt sich dann gezielt eine Strategie zur Abklärung weiterer Ursachen und auch zur Behandlung ableiten.

Welche Ursachen gibt es für eine Uveitis?

In den meisten Fällen findet sich keine Erklärung für das Auftreten einer Uveitis. In einigen Fällen zeigen sich typische Veränderungen, die an eine infektiöse Ursache denken lassen müssen und dann auch ursächlich behandelt werden sollten. In Deutschland ist dies oft eine Toxoplasmose, eine



Verklebungen der Pupille mit der Linse bei einem Patienten mit einer anterioren Uveitis

Infektion mit einem weitverbreiteten Erreger, eine Herpes-Infektion und dann wesentlich seltener eine Tuberkulose oder aber auch eine Borreliose, die durch Zecken übertragen wird. Wesentlich häufiger findet sich jedoch eine Assoziation mit einer anderen rheumatologischen Erkrankung. Im Kindesalter sieht man bei etwa 20 % der Kinder, die an einem kindlichen Rheuma (juvenile idiopathische Arthritis) leiden, auch eine Uveitis. Im Erwachsenenalter trifft dies auch für Patienten mit einer axialen Spondylarthropathie (M. Bechterew) und auch für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zu. Weiterhin sieht man Assoziationen mit einer Sarkoidose, einer chronischen Lungenerkrankung, oder auch generalisierten Gefäßentzündungen, wie dem M. Behcet, der mit Aphthen im Mund, Gelenk- und Hautproblemen einhergeht. Bestimmte Assoziationen gehen meist mit einem mehr oder weniger typischen Muster der Augenentzündung einher und kommen zum Teil in einzelnen Altersgruppen gehäuft oder auch gar nicht vor,

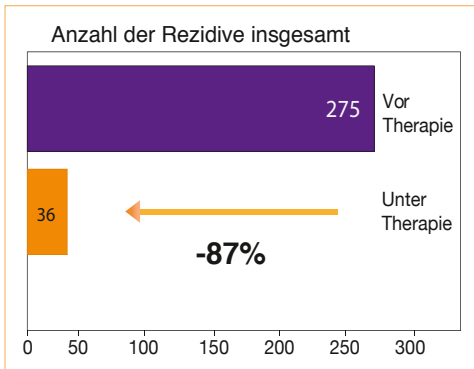
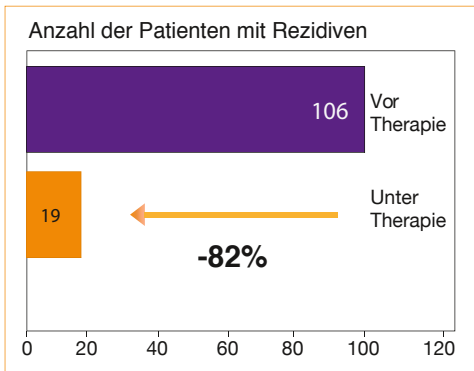
Aronta 600 mg: Pflanzenwirkstoff gegen chronische Augenentzündung (Uveitis)

Der besonders aufbereitete Pflanzenwirkstoff Kurkumin führt mittels einer neu entwickelten Formulierung zu einer deutlich erhöhten Aufnahme des Extraktes in den Körperzellen. Über mehrere Mechanismen greift dieser parallel in das Entzündungsgeschehen ein. Diese einzigartige Phospholipid "Verpackung" des Diferuloylmethans (DFH), das aus dem Kurkumin gewonnen wird, führt zu einem optimalen Transportmechanismus, einer hohen Bioverfügbarkeit im Körper und einem geringen Nebenwirkungsspektrum. Dies ist umso wichtiger, da bei Uveitis hohe Konzentrationen von DFH in der Zelle notwendig sind und diese mit dem neuen DFH-Phospholipid-Komplex zur Verfügung stehen.

Der Pflanzenextrakt wirkt so als natürlicher „Entzündungsmodulator“ und führt zu einer Balance zwischen körpereigenen, entzündungsfördernden und entzündungshemmenden Prozessen. Wie viele pflanzliche Produkte ist das Diätetikum Aronta 600 mg wirksam und sehr gut verträglich.

Das Kurkumin wird schon lange in der Rheumatologie erfolgreich therapeutisch eingesetzt. Viele Fachmediziner verordnen ihren Patienten bei unterschiedlichsten chronisch – entzündlichen Prozessen den Pflanzenwirkstoff zur systemischen Therapie.

- Informationen:
Pharmaselect Deutschland GmbH
EXPO Plaza 3, D-30539 Hannover
E-Mail: augen@pharmaselect.com



Aronta-Studie:
Vor Therapie mit Kurkumin-
Phospholipid-Komplex.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Carsten
Heinz FEBO
Prof. Dr. med. Arnd Heiligenhaus
FEBO

Uveitis Zentrum an der Augen-
abteilung am St. Franziskus Hospital
Münster
Hohenzollernring 74
48145 Münster
Telefon 0251 9352711
www.augen-franziskus.de
www.uveitis-zentrum.de

■ Deutsche Uveitis
Arbeitsgemeinschaft e.V.
Volker Becker
Geschäftsstelle DUAG e.V.
Forsthausstrasse 6
35792 Löhneberg
Tel: 06471 -98057

■ Patientenbroschüre Pharmaselect



so dass eine Abklärung stets gezielt erfolgen sollte. Sowohl für die Diagnostik als auch für die erforderliche Therapie ist daher eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Augenarzt und weiteren Fachärzten, wie Kinderarzt, Internist, Rheumatologe, Neurologe und anderen zwingend erforderlich. Gerade für die Therapie ist eine solche Zusammenarbeit sehr wünschenswert, da zum einen positive Effekte der Therapie einer assoziierten Erkrankung auch für die Uveitis genutzt werden können und da zum anderen die Überwachung der Therapie in Bezug auf unerwünschte Wirkungen durch den Augenarzt nicht ausreichend erfolgen kann.

Welche Möglichkeiten der Behandlung gibt es?

Die Therapie richtet sich zunächst nach der betroffenen Stelle im Auge, nach der Schwere der Entzündung und nach den Komplikationen. Am raschesten wirkt Kortison. Die Gabe von Augentropfen ist bei Entzündungen im vorderen Teil des Auges sehr effektiv und so können die unerwünschten Nebenwirkungen des Cortisons bei lokaler Anwendung am Auge deutlich reduziert werden. Eine Kortison-Tabletten-therapie ist bei Entzündungen des hinteren Teils des Auges erforderlich. Um die unerwünschten Wirkungen zu reduzieren, kann Kortison auch mit einer Spritze neben das Auge als Depot gegeben werden. In den meisten Fällen lässt sich mit der Tropftherapie und einer gering dosierten Kortison-Tabletten-therapie die Entzündung kontrollieren. Erst wenn dies nicht ausreicht, können Medikamente eingesetzt werden, die in die Kontrolle der körpereigenen Immunabwehr eingreifen. Hier gibt es sogenannte klassische Immunsuppressiva und neue gentechnisch hergestellte Medikamente (Biologika), die ganz gezielt in die körpereigenen Abläufe von Entzündungen eingreifen und diese abändern. Daneben werden auch einige wenige Medikamente direkt in das Auge injiziert und dort zur Therapie der Entzündung oder der Komplikationen eingesetzt. Die Auswahl der Medikamente richtet sich neben der Schwere und Lokalisation der Uveitis auch nach einer möglichen Begleiterkrankung und der Zulassungssituation für die Therapieindikation der Uveitis. In näherer Zukunft wird sich aber wahrscheinlich das Spektrum der für die Uveitis zugelassenen Medikamente erweitern.

Neben diesen klassisch medikamentösen Strategien, gibt es ebenfalls Therapieansätze mit alternativen Heilmethoden. Erfolgversprechende Ergebnisse gibt es mit der Therapie des Kurkumin-Phospholipid-Komplexes, einem pflanzlichen Extrakt aus der indischen Kurcuma Wurzel. Bei Patienten mit einer Entzündung der Regenbogenhaut konnten bei

vielen die Schubhäufigkeit und das Ausmaß der Beschwerden reduziert werden.

Führten noch vor wenigen Jahrzehnten Entzündungen der Gefäßhaut oft zu einem erheblichen Verlust an Sehvermögen, so ist dies durch die Verfügbarkeit neuer Medikamente und sicher auch durch deren konsequenten Einsatz weniger geworden.

Die Reduktion des Sehvermögens hat in der Gruppe der meist berufstätigen Uveitispatienten eine sehr einschneidende Bedeutung. Neben längeren Phasen einer Arbeitsunfähigkeit, auch durch die oft erforderliche medikamentöse Erweiterung der Pupille und der damit verbundenen Fahruntüchtigkeit, können die erforderlichen Medikamente die Leistungsfähigkeit erheblich beeinträchtigen.

Die Reduktion des Sehvermögens ist zum einem durch eine bestehende Entzündung mit Trübungen, aber im Wesentlichen durch die Entwicklung von Komplikationen zu erklären. Am häufigsten findet sich die Entwicklung eines grauen Stars, wie er im Alter nahezu jeden Menschen ereilt. Bei Uveitispä-



Augenabteilung am St. Franziskus Hospital

tienten geschieht dies aber dann meist deutlich früher mit der Notwendigkeit des Linsensatzes durch eine Kunstlinse.

Unter Beachtung der besonderen Ausgangssituationen führt eine Operation zu sehr guten Ergebnissen. Einschneidend ist für die Betroffenen der Verlust der Naheinstellungsfähigkeit der Kunstlinse in jüngeren Jahren. Anders verhält es sich mit den Komplikationen eines Ödems in der Netzhautmitte (Makulaödem) und einer Augeninnendrucksteigerung. Beide Komplikationen können zu einem unwiderruflichen Verlust des Sehvermögens führen.

Eine Uveitis ist insgesamt eine seltene Erkrankung, die aber für den Betroffenen durch eine Sehminderung und durch die medikamentöse Therapie den Alltag erheblich beeinträchtigen kann. Betroffenen können Patienten in jedem Alter sein. Bei einem Teil findet sich ein Zusammenhang mit anderen Erkrankungen mit einer Störung der körpereigenen Immunabwehr. Durch eine gezielte und konsequente Therapie lässt sich bei einem Großteil der Patienten eine Erhaltung des Sehvermögens und der Lebensqualität erzielen.



Konservative Therapie beim Uterus myomatosus

Myome sind die häufigsten gutartigen Gebärmutter-Tumoren, die bei Frauen in der fertilen Lebensphase auftreten. Die Häufigkeit nimmt altersabhängig zu. Mit Verschiebung der Geburten jenseits des 30. Lebensjahres spielen Myome auch bei Patientinnen mit Kinderwunsch eine immer größere Rolle. Auch bei anderen Symptomen wünschen die Patientinnen heute eher eine konservative Therapie, dennoch sind Myome immer noch die Hauptindikation für eine Hysterektomie in Deutschland.

In den letzten Jahren hat hier jedoch ein Umdenken stattgefunden. Neben den operativen Therapien, wie der hysteroskopischen und laparoskopischen Myomentfernung stehen auch interventionelle radiologische Methoden, wie z. B. die Uterus-embolisation oder der hochfokussierte Ultraschall zur Verfügung. Medikamentöse Therapien wurden bisher hauptsächlich zur Behandlung der Blutungsstörungen beim Uterus myomatosus eingesetzt. Allerdings waren bisher lediglich GnRH-Analoga für die Therapie des Uterus myomatosus zugelassen. Aufgrund der nur kurzzeitigen Therapieerfolge und entsprechenden Nebenwirkungen wurden diese aber selten angewendet. Seit 2012 steht in Deutschland Ulipristalacetat (ESMYA®) zur Myomtherapie zur Verfügung. ESMYA® wurde zunächst meist zur präoperativen Therapie genutzt. Es besteht jetzt auch eine Zulassung zur wiederholten Gabe, so dass hier eine langfristige medikamentöse Alternative bei Myomen besteht. ESMYA® kann bei einer präoperativen Anwendung für optimale Ausgangsbedingungen für eine Operation sorgen. Bei ausgewählten Patientinnen ist sogar eine komplett medikamentöse Behandlung mit ESMYA® möglich.

Definition und Epidemiologie

Uterusmyome sind die häufigsten gutartigen Uterustumore bei Frauen, die mit einer geschätzten Häufigkeit zwischen 25 und 50 % auftreten. Bestehen bei einer Patientin mit Myomen keine Beschwerden, ist allerdings auch keine Therapie erforderlich. Die Myome stellen heute immer noch die Hauptindikation für die Hysterektomie weltweit dar. Da das Durchschnittsalter der Frauen bei der ersten Geburt in Deutschland heute bei ca. 31 Jahren liegt, werden Myome auch zunehmend relevant in einer Altersgruppe, in der der Kinderwunsch im Fokus steht.

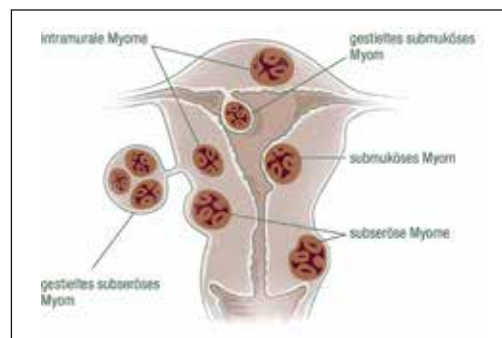
Symptomatik

Etwa 50 % der Myome sind symptomlos. Die Symptomatik hängt von der Größe und der Lokalisation

der Myome ab. Im Vordergrund stehen zumeist verstärkte oder unregelmäßige Blutungsstörungen, die oft zu einer sekundären Anämie führen und die die Leistungsfähigkeit der betroffenen Frauen deutlich beeinträchtigen kann. Häufig bestehen auch Dysmenorrhöen, Unterbauchbeschwerden oder Beschwerden beim Geschlechtsverkehr (Dyspareunie). Je nach Lokalisation können Myome auch Beschwerden an der Harnblase (Dranginkontinenz) und Darm (Obstipation) verursachen. Große intraligamentäre Myome können auch den Harnleiter komprimieren und zu einem Harnstau führen. Myome können außerdem die Fertilität ungünstig beeinflussen. Submuköse Myome führen zu einer erhöhten Rate von Fehlgeburten.

Einteilung der Myome

Myome werden entsprechend ihrer Lokalisation eingeteilt in submuköse, subseröse und intramurale Myome (die häufigste Form). Seltener Lokalisationen sind Zervixmyome und intraligamentäre Myome.



Prof. Dr. med. Thomas Römer



Diagnostik

Bei der gynäkologischen Untersuchung lassen sich größere Myome bereits durch die Tastuntersuchung diagnostizieren. Das wichtigste diagnostische Verfahren ist jedoch die Vaginalsonographie. Hierbei wird ein Ultraschallbefund erstellt und so lassen sich die Myome gut darstellen, zuordnen und auch exakt ausmessen. Weitere Untersuchungen, wie z.B. MRT, sind nur in Einzelfällen notwendig und werden vor allem vor interventionellen radiologischen Verfahren, wie der Myomembolisation (UAE) oder hochfokussiertem Ultraschall (HIFU/FUS), benötigt. Bei einer endoskopischen Diagnostik kann meist in gleicher Sitzung eine operative Therapie erfolgen. Wenn Myome festgestellt werden, sind jedoch mit der Patientin möglichst alle Therapieoptionen – medikamentöse, operative und radiologisch interventionelle – zu besprechen.

Bei noch bestehendem Kinderwunsch werden organerhaltende operative Therapien meist hysteroskopisch und laparoskopisch durchgeführt. Auch Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung tendieren zunehmend zu organerhaltenden Therapien. Der Vorteil einer Myomentfernung ist die geringere Belastung der Patientin durch die Operation. Nachteilig ist eine Rezidivquote von bis zu 25 %, die dann eine erneute Operation zu einem späteren Zeitpunkt erforderlich machen kann. Die Hysterektomie stellt die definitive Therapie des Uterus myomatosus dar und wird in Deutschland meist laparoskopisch oder vaginal durchgeführt.

Therapieverfahren:

1. Operative Therapie

Bei noch bestehendem Kinderwunsch werden organerhaltende operative Therapien meist hysteroskopisch und laparoskopisch durchgeführt. Auch Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung tendieren zunehmend zu organerhaltenden Therapien. Der Vorteil einer Myomentfernung ist die geringere Belastung der Patientin durch die Operation. Nachteilig ist eine Rezidivquote von bis zu 25 %, die dann eine erneute Operation zu einem späteren Zeitpunkt erforderlich machen kann. Die Hysterektomie stellt die definitive Therapie des Uterus myomatosus dar und wird in Deutschland meist laparoskopisch oder vaginal durchgeführt.

2. Interventionelle radiologische Therapieverfahren

Die Uterusembolisation wird seit einigen Jahren in Deutschland angewendet. Diese organerhaltende

Methode wird bei Patientinnen mit noch bestehendem Kinderwunsch nicht empfohlen, da es in einigen Fällen zu einer Ovarialinsuffizienz kommen kann, die dann weitere Schwangerschaften unmöglich macht. Insofern ist die Methode nur geeignet für perimenopausale Patientinnen mit abgeschlossener Familienplanung und einer begrenzten Anzahl von Myomen. Der hochfokussierte Ultraschall wird nur in wenigen Zentren in Deutschland eingesetzt. Durch die Größenreduktion des Myoms kommt es zu einer Besserung der Symptomatik. Die Daten bzgl. nachfolgender Schwangerschaften sind noch begrenzt. Einschränkungen bestehen bei dieser Methode auch hinsichtlich der Größe und Lokalisation der Myome.

3. Medikamentöse Therapie

3.1 Tranexamsäure

Tranexamsäure (CYKLOKAPRON®) ist ein lokalwirkendes Antifibrinolytikum. Dieses reduziert die Enzymaktivität am Endometrium und kann die Blutungsstärke um ca. 50% reduzieren. Bei einem Uterus myomatosus ist der Therapieeffekt allerdings limitiert und stellt nur eine kurzzeitige Therapie der Blutungsstörungen dar. Ein Effekt auf die Myome ist nicht zu erwarten. Eine Langzeittherapie ist wegen möglichen Nebenwirkungen nicht empfehlenswert.

3.2 Orale Kontrazeptiva

Bei Blutungsstörungen durch Uterus myomatosus werden orale Kontrazeptiva oft zur Behandlung der Hypermenorrhoe, häufig auch kontinuierlich eingesetzt. Auch wenn es hier zu einer teilweisen Reduktion der Blutungsstörungen kommt, ist ein direkter Effekt auf die Myome nicht zu erwarten. Liegen submuköse Myome vor, ist der positive Effekt auf die Blutungsstörungen durch orale Kontrazeptiva nur gering.

3.3 Gestagene

Auch Gestagene werden zur Therapie von Blutungsstörungen eingesetzt, haben aber keinen Effekt auf die Myome. Gestagene können in höheren Dosierungen sogar das Wachstum der Myome anregen. Die Langzeiterfolge der Gestagentherapie sind begrenzt.

3.4 Levonorgestrel-Intrauterinsystem (MIRENA®)

MIRENA® kann zur Therapie der Hypermenorrhoe eingesetzt werden, allerdings besteht beim Vorliegen von submukösen Myomen und auch cavumnahen intramuralen Myomen eine Kontraindikation. Durch erhöhte Blutungsraten und mögliche Ausstoßungen der Hormonspirale, ist bei diesen Myomen MIRENA® nicht geeignet. Ein direkter Effekt auf die Myome ist nicht zu erwarten.

3.5 GnRH-Analoga

GnRH-Analoga waren bis 2012 das einzige zugelassene Medikament zur medikamentösen Therapie von Myomen. GnRH-Analoga reduzieren die Größe der Myome um ca. 50 % und führen meist nach

PRESSEINFORMATION

Zulassungserweiterung für UPA

Seit Februar 2012 ist mit dem Wirkstoff Ulipristalacetat (UPA) weltweit die erste Tablette zur Behandlung von Myomen erhältlich. Über 110.000 Myom-Patientinnen wurden seit Markteinführung mit Ulipristalacetat (ESMYA®) behandelt. UPA ist ein selektiver Progesteron-Rezeptor-Modulator – er beeinflusst die Aktivität von Progesteron, einem Hormon, das in der Gebärmutter Schleimhaut beziehungsweise in Myomen selbst vorkommt, und entfaltet dort seine Wirkung: Das Medikament wirkt therapeutisch auf die Blutungen, lässt Myome in den meisten Fällen schrumpfen und verbessert myombedingte Beschwerden wie Schmerzen oder Druck auf Darm und Blase. Ein Behandlungszyklus mit Ulipristalacetat dauert 12 Wochen. Die Behandlung kann einmal wiederholt werden. Die wiederholte Behandlung sollte frühestens während der zweiten Menstruation nach Abschluss des ersten Behandlungszyklus begonnen werden.

einem Monat zur Blutungsfreiheit. Eine Indikation besteht ausschließlich für eine präoperative Therapie, da der Anwendungszeitraum auf maximal 6 Monate limitiert ist. Die komplette Unterdrückung der Estrogene führt zu erheblichen Nebenwirkungen, die oft schon nach 2 bis 3 Monaten auftreten (Hitzewallungen, Schweißausbrüche). Es muss dann meist eine (zusätzliche) Add-back-Therapie z. B. mit Estrogenen erfolgen. GnRH-Analoga verbessern die präoperative Ausgangssituation, insbesondere vor hysteroskopischen Eingriffen und behandeln die präoperative sekundäre Anämie. Wenn die GnRH-Analoga-Therapie beendet und nicht operiert wird, kann es allerdings relativ rasch zu einem erneuten Wachstum der Myome kommen.

3.6 Selektive Progesteronrezeptormodulatoren (Ulipristalacetat, ESMYA®)

Selektive Progesteronrezeptormodulatoren (SPRM) stellen einen neuen kausalen Therapieansatz zur Behandlung des Uterus myomatosus dar. Nachdem zahlreiche Entwicklungen aufgrund von Nebenwirkungen beendet werden mussten, ist seit 2012 in Deutschland Ulipristalacetat (ESMYA®) verfügbar, das in umfangreichen Studienprogrammen getestet wurde. Es kommt durch ESMYA® zu einer deutlichen Verkleinerung der Myome in 80 % der Fälle. Der eindrucksvollste klinische Effekt ist allerdings, dass es bei über 90 % der Patientinnen zu einem schnellen Stopp der Blutungen kommt und dies bereits innerhalb der ersten Anwendungswoche. Nur bei submukösen Myomen kann dies gelegentlich etwas länger dauern. Ein Therapiezyklus mit ESMYA® besteht aus einer dreimonatigen täglichen Einnahme einer Tablette. Nebenwirkungen sind relativ selten. Bei ca. 10 % der Patientinnen treten initiale Kopfschmerzen auf. Gegenanzeigen für ESMYA® bestehen nur bei Patientinnen mit Leber- und Niereninsuffizienz oder Asthma bronchiale. Durch den schnellen Stopp der Blutungen wird die sekundäre Anämie behandelt und der Hämoglobinspiegel steigt deutlich an. Der Effekt von ESMYA® auf die Myome hält bei Patientinnen, die nicht operiert werden, mindestens bis zu 6 Monate nach Therapieende an. Menstruationen treten zwar wieder auf, haben aber eine deutlich geringere Blutungsstärke. Bei Ultraschallkontrollen unter der ESMYA®-Therapie finden sich gelegentlich gutartige, medikamentös-bedingte Veränderungen der Gebärmutterschleimhaut. Diese Veränderungen sind spätestens 2 Monate nach Beendigung der Therapie wieder zurückgebildet.

Seit Anfang dieses Jahres besteht eine erweiterte Zulassung für eine wiederholte Gabe von ESMYA®, d. h. nach einer Mindestpause von zwei Monaten (meist mit zwei schwächeren Regelblutungen), kann erneut ein 3-monatiger Therapiezyklus mit ESMYA® durchgeführt werden. Hier bleibt der Effekt auf die Reduktion des Myomvolumens erhalten und der Effekt bezüglich des Blutungsstopp tritt noch schneller ein, als nach dem ersten Therapiezyklus. Die Nebenwirkungsrate wird im 2. Therapiezyklus deutlich geringer. Somit besteht hier die Möglich-

keit einer medikamentösen Langzeittherapie. Indikationen für die ESMYA®-Anwendung sind vor allem die präoperative Behandlung vor hysteroskopischen Myomentfernungen. Vor laparoskopischen Eingriffen ist ESMYA® sinnvoll bei sehr großen Myomen als auch bei ungünstig lokalisierten Myomen bei Patienten mit Kinderwunsch. Der Uterus kann so für eine nachfolgende Schwangerschaft besser geschont werden. Auch vor Gebärmutterentfernungen kann beim Vorliegen einer sekundären Anämie ESMYA® die präoperativen Ausgangsbedingungen verbessern. Patientinnen sollten daher über die Möglichkeit einer Vorbehandlung aufgeklärt werden, insbesondere wenn ein erhöhtes technisches Operationsrisiko, bedingt durch die Größe und Lokalisation der Myome, besteht. Auch bei einem erhöhten individuellen Risiko der Patientin z. B. beim Vorliegen von Gerinnungsstörungen oder einer Anämie hat ESMYA® den Vorteil, dass die Operation unter optimaleren Bedingungen durchgeführt werden kann. Für die Zeit der Anwendung von ESMYA® sollte eine nicht hormonelle Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden. Vor Beginn der ESMYA®-Therapie sollten andere Ursachen von Blutungsstörungen (vor allem Karzinome) ausgeschlossen werden. Auch wenn die Gebärmutterschleimhaut länger als drei Monate nach Beendigung der ESMYA®-Therapie noch Auffälligkeiten zeigen sollte, ist eine weitere Abklärung erforderlich. Durch eine mögliche wiederholte Gabe von ESMYA® kann ein optimaler Operationszeitpunkt unter optimalen Bedingungen ausgewählt werden. Dies ist ein wesentlicher Vorteil für Patientinnen und den Operateur. In ausgewählten Situationen, insbesondere bei Patientinnen, die sich in der Perimenopause befinden, besteht mit der wiederholten ESMYA®-Anwendung eine komplett medikamentöse Therapieoption. In dieser Patientengruppe kann so ein operativer Eingriff, und insbesondere auch eine Hysterektomie, vermieden werden.

Schlussfolgerung

Neben operativen und radiologisch interventionellen Methoden gewinnen medikamentöse Therapien immer mehr an Bedeutung. Tranexamsäure, Gestagene, hormonelle Kontrazeptiva als auch die Hormonspirale zeigen nur begrenzte Effekte ausschließlich in der Therapie von Blutungsstörungen. Es gibt keinen direkten Effekt auf die Myome und daher sind die Therapieerfolge limitiert. Die Anwendungsdauer von GnRH-Analoga ist wegen der Nebenwirkungen auf maximal 6 Monate limitiert. Ulipristalacetat (ESMYA®) zeigt sowohl in den Studien als auch in der Praxis einen guten Effekt direkt auf das Myomwachstum. Klinisch besonders wichtig ist der sehr schnelle Blutungsstopp, meist innerhalb von einer Woche. ESMYA® ist somit ein hoch effektives, nebenwirkungsarmes Medikament zur Therapie des symptomatischen Uterus myomatosus und erweitert bei gezieltem Einsatz die konservative Myomtherapie.

Informationen

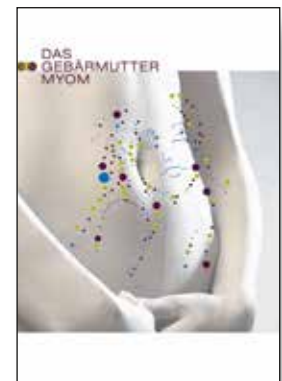
■ Prof. Dr. med. Thomas Römer
Chefarzt der Gynäkologisch-
Geburtshilflichen Abteilung
Evangelisches Krankenhaus
Weyertal gGmbH
Weyertal 76
50931 Köln
Telefon: 0221 / 479-2201
Fax: 0221 / 479-2566
www.evk-koeln.de

■ www.myom-wissen.de

Neu im www präsentiert sich das Info-Portal www.myom-wissen.de. Von Myomen betroffene Frauen und Interessierte werden zielgerichtet durch das Thema geführt und erfahren Wissenswertes zu Krankheitsbild, Diagnose, Therapie und Leben mit Myomen.

■ Patientinnenbroschüre zum Thema heruntergeladen unter:

www.myom-wissen.de/service/infotehke/downloads



■ www.gedeonrichter.de/myom-sprechstunde



Nachbetrachtung

7. Symposium Lunge in Hattingen

„Das Symposium Lunge ist bereits eine Marke geworden“, resümierte voller Begeisterung Professor Dr. Kurt Rasche, Wuppertal – einer der insgesamt zehn Referenten, die zu den führenden Lungenspezialisten in Deutschland zählen – und formulierte damit genau das, was viele Teilnehmer dachten.

Mehr als 2.400 Gäste waren am 13. September 2014 nach Hattingen in die Gebläsehalle des Westfälischen Industriemuseums der Henrichshütte gekommen. Diesmal stand die Veranstaltung unter dem Motto: Chronische Atemwegserkrankungen – Neue Erkenntnisse und Behandlungsmöglichkeiten. Veranstalter des Symposium Lunge ist der COPD – Deutschland e.V.

Was diese Veranstaltung so einzigartig macht und warum die Teilnehmer nicht nur aus ganz Deutschland sondern ebenso aus den benachbarten Ländern anreisen, wird schnell klar, wenn man die Eindrücke einiger Teilnehmer liest.

„Für mich war es wieder ein lehrreicher Tag mit vielen engagierten und starken Menschen. Allen, die nach Hattingen kamen, um sich auszutauschen und um neue Erkenntnisse zu erlangen, gilt meine Hochachtung. Sich nicht in eine Krankheit fallen zu lassen und zu resignieren, verlangt unendlich viel Kraft. Ich bin meinem Arzt dankbar, dass er mir den Weg zur Patientenorganisation Lungenemphysem-COPD Deutschland zum COPD – Deutschland e.V. und somit zum Symposium Lunge gezeigt hat. Alles, was ich im Austausch erlernt und begriffen habe, dient der derzeitigen Stabilisierung meines Gesundheitszustandes und ist letztendlich die beste Therapie,“ beschreibt Brigitte Brand aus Bad Sooden-Allendorf.

„Besser kann man eine Veranstaltung nicht organisieren. Trotz einer ungeheuren Informationsdichte nahmen sich alle Zeit, ob es einer der insgesamt 42 Aussteller war oder die Referenten. Austausch und Beratung waren besonders wichtig“, berichtet Christel Kelling aus Müritz.

Initiator und Organisator des Symposiums ist Jens Lingemann, der ebenfalls Gründer und Koordinator der Patientenorganisation Lungenemphysem-COPD Deutschland ist sowie Vorsitzender der COPD – Deutschland e.V. Jens Lingemann ist selbst von der Erkrankung schwer betroffen und hat nach der Diagnosestellung vor 14 Jahren die Initiative ergriffen, Informationen und Plattformen für Patienten zu entwickeln.

Das Symposium-Lunge ist eine jährlich stattfindende Veranstaltung.

Viel mehr als eine Informationsveranstaltung

Natürlich haben auch in diesem Jahr die herausragenden Vorträge der Lungenspezialisten das Grundgerüst des Symposiums Lunge dargestellt. Doch auch die weiteren Angebote der Veranstaltung boten den Teilnehmern wichtige Informationen. So war das LufuMobil erneut zur Stelle und führte vor Ort kostenfreie Lungenfunktionsmessungen durch. Insgesamt 140 Messungen konnten am Samstag gezählt werden.

Die Ausstellungsfläche wurde verdreifacht, um ein noch größeres Angebot präsentieren zu können. Zudem konnten kostenfreie Serviceleistungen vieler Aussteller wahrgenommen werden. Hierzu zählten Messungen der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoximeter, Blutdruckmessung, Ermittlung der Lungenfunktionsparameter FEV1 und FEV6, kleine Lungenfunktionsprüfung, Überprüfung von möglichen Keimbesiedlungen bei Nasenbrillen, CO-Messungen in der Ausatemluft sowie Testungen einer hochfrequenten Vibrations-Weste.

„Ich bin nächstes Jahr wieder dabei“, war daher der Abschiedsgruß der meisten Teilnehmer.



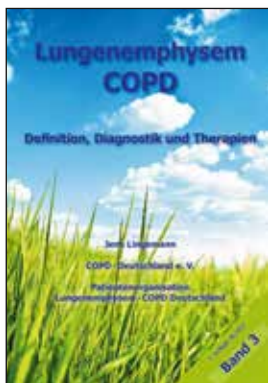
Jens Lingemann

Informationen

■ Patientenorganisation Lungenemphysem-COPD Deutschland

Jens Lingemann
Tel. 02324.999000
patientenorganisation@lungenemphysem-copd.de
www.lungenemphysem-copd.de

■ Patientenbroschüre



Mit freundlicher Unterstützung der PulmonX GmbH

Pulmonx mit Unternehmenssitz in Neuchâtel, Schweiz und Redwood City, Kalifornien, konzentriert sich auf die Entwicklung von minimal-invasiven medizinischen Geräten und Technologien zur Diagnose und Behandlung von Lungenfunktionsstörungen.

DE - 85354 Freising
T: 0800 188 80 89
www.pulmonx.de
info@pulmonx.de

8. Symposium – Lunge

Zeit: Samstag, den 12. September 2015
09:00 – 17:00 Uhr

Ort: LWL-Industriemuseum
Westfälisches Landesmuseum für
Industriekultur
– Henrichshütte in Hattingen –
Werksstrasse 31-33
45527 Hattingen, NRW

Ingenolmebutat und die Gartenwolfsmilch –

ein Naturstoff gegen hellen Hautkrebs

Hautkrebs ist die häufigste Krebserkrankung in Deutschland und die Zahl der betroffenen Patienten ist stetig steigend. Die Varianten des schwarzen und des hellen Hautkrebses zusammen machen bereits ein Viertel aller Tumore in Deutschland aus.

Laut des Zentrums für Krebsregisterdaten, der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregisters in Deutschland (GEKID) und des Krebsregisters Schleswig-Holstein werden jedes Jahr mehr als 223.500 Neuerkrankungen beschrieben, wobei 85% aller Fälle eine Form der nicht-melanozytären, epithelialen Hauttumoren (sog. „heller Hautkrebs“) darstellt.



Das „Sonnenkonto“ ist voll – chronische Lichtschäden in Form von aktinischen Keratosen

Ein Grund dafür ist zum einen das durchschnittliche höhere Lebensalter der Bevölkerung. Ein weiterer Grund sind die Folgeschäden des intensiven Sonnenbadens der letzten Jahrzehnte, die nun mit einer Latenz von 10 – 20 Jahren in Erscheinung treten. Damals galt ein ganzjähriger tiefbrauner Teint als Schönheitsideal und Statussymbol. Hautärzte und Medien versuchen über die Notwendigkeit einer regelmäßigen Sonnenexposition aber vor allem auch über die möglichen Risiken, die damit verbun-



den sind, aufzuklären. Dennoch wird auch heute noch dieses Risiko unterschätzt. Die eigentlich positiven Auswirkungen der Sonne, wie beispielsweise die Vitamin D-Synthese, können schnell negative Folgen haben und ohne einen adäquaten UV-Schutz zu chronischen Langzeitschäden führen.

Die Hautzellen sind zwar in der Lage gewissen UV-Defekten vorzubeugen oder diese durch sogenannte Repairenzyme wieder zu korrigieren, jedoch ist auch dieser Schutzmechanismus irgendwann einmal erschöpft. Dann kommt es zu irreparablen Schäden.

Oft fallen diese den Patienten selbst nicht auf. Eine Rötung oder eine kleine Verletzung, trockene oder schuppene Stellen, die sich wie „Sandpapier“ anfühlen, werden meist unterschätzt und oft für eine normale Alterserscheinung gehalten. Erst nachdem die erythematösen Läsionen und Krusten sich flächenhaft ausbreiten und auch nach mehrmaligem „Abkratzen“ immer wieder neu entstehen, suchen die

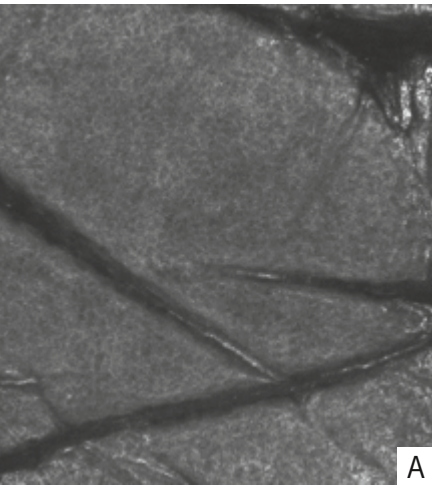
Betroffenen – oft aus rein ästhetischen Gründen – den Hautarzt auf. Aber diese verkannten „Alterserscheinungen“ und scheinbar harmlosen Pickelchen oder Talgdrüsen können Ausdruck von aktinischen Keratosen, einer Frühform des hellen Hautkrebses, sein.

Epitheliale Hautkrebsformen wie aktinische Keratosen oder Basalzellkarzinome verlaufen nur selten lebensbedrohlich, können aber die Lebensqualität der betroffenen Patienten stark einschränken.

Euphorbia plebeus – das als Unkraut verkannte Gewächs gilt bei vielen Naturvölkern als Heilmittel bei Dermatosen und hellem Hautkrebs

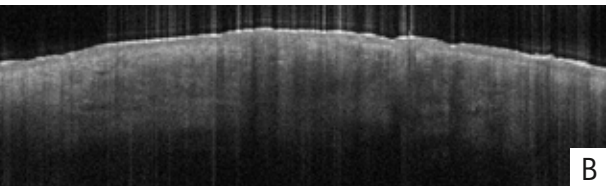


Dr. med. Christina Kellner



A

Moderne Diagnoseverfahren in der Dermatoonkologie: (A) Konfokale Mikroskopie oder auch „reflectant confocal microscopy“ und (B) Optische Kohärenztomographie (OCT) gelten als schnelle, nicht-invasive und zuverlässige Methode zur Diagnose epithelialer Hauttumoren.

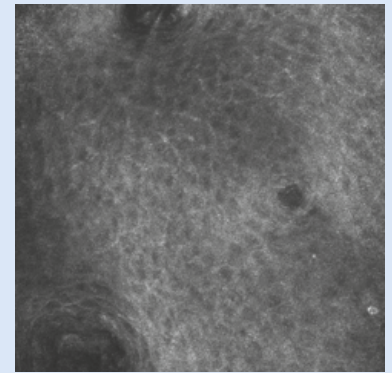
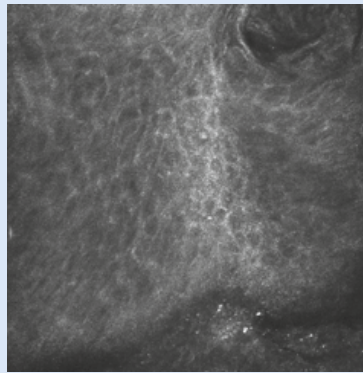


B



Auflichtmikroskopische Aufnahme von aktinischen Keratosen mit dem typischen „Erdbeere-Muster“

Konfokale Laserscanmikroskopie (KLSM): gesunde Haut, Kerneozyten mit sog. regelmäßiger „Honigwabenstruktur“



Die Krebsvorstufen oder schon weiter fortgeschrittene Läsionen führen nicht nur zu den schon beschriebenen unschönen Hautveränderungen, sondern breiten sich im Laufe der Zeit flächenhaft auf den lichtexponierten Arealen wie Gesichtsbereich, Dekolleté, dem Rücken oder gar der gesamten Kopfhaut weiter aus.

Trotz des meist langsamen Wachstums dieser Hauttumore sollten diese ernst genommen und adäquat behandelt werden, da die Tumorzellen nicht nur horizontal sondern auch vertikal in die tieferen Hautschichten vordringen. Im schlimmsten Falle führt dies zu invasiv wachsenden, metastasierenden Plattenepithelzellkarzinomen oder ulzerierenden Basalzellkarzinomen.

Früher waren die operative Exzision oder die Kryochirurgie als ablativ Maßnahmen die Therapie der Wahl bei aktinischen Keratosen. Durch die Laserchirurgie wurde dieses Feld noch erweitert. Jedoch kann jede dieser Maßnahmen zu Narbenbildung führen. Gerade in den für die Entstehung von hellem Hautkrebs prädisponierten lichtexponierten Arealen sind schonende und narbenfreie Therapien gewünscht. Aus diesem Grund haben sich in den letzten Jahren Verfahren wie die photodynamische Therapie bewährt, da großflächige, lichtgeschädigte Areale nicht nur in einer Sitzung, sondern auch narbenfrei und mit exzellenten kosmetischen Ergebnissen behandelt werden können.

Die photodynamische Therapie ist nur eine Option. Alternativ dazu hat sich das Spektrum der topischen Therapeutika um ein Vielfaches erweitert.

Gerade für ältere Patienten, die selbst nicht mehr fahren können, ist dies wichtig, da die Behandlung alleine oder unter Mithilfe der Familie zu Hause durchgeführt werden kann. Da es sich bei aktinischen Keratosen um eine chronisch-rezidivierende Hauterkrankung handelt, die meist mehrerer Behandlungen bedarf, ist dies ein wichtiger Aspekt bei der Therapieentscheidung.

Lokale Therapeutika mit Diclofenac oder 5-Fluorouracil haben sich seit vielen Jahren durch ihre relativ leichte Anwendbarkeit im häuslichen Bereich bewährt, jedoch gehen diese Therapien häufig mit mangelnder Therapietreue seitens des Patienten (Patientenadhärenz) einher. Diese Präparate müssen regelmäßig ein bis zweimal täglich auf alle

betroffenen Stellen aufgetragen werden und dies in einem Zeitraum von über 12 Wochen und teilweise noch darüber hinaus als Dauertherapie. Bei den festgelegten Kontrollen des Therapieerfolges spricht die Abheilungsrate nicht für eine konsequente oder überzeugende Anwendung durch den Patienten. Eine kürzere Therapiedauer ist somit nicht nur für den Patienten, sondern auch für den Arzt wünschenswert und für ein adäquates und zufriedenstellendes Behandlungsergebnis entscheidend.

Eine Gruppe australischer Forscher aus Brisbane hat vor einigen Jahren einen Wirkstoff aus der australischen Wolfsmilchpflanze *Euphorbia peplus* isoliert und zur Behandlung von nicht-melanozytären Hauttumoren erprobt – mit erstaunlichen Ergebnissen.

Euphorbia peplus gilt seit Jahrhunderten bei den Aborigines und in der volksmedizinischen Tradition vieler anderer Länder – wie beispielsweise auch das Schöllkraut – als natürliches Heilmittel bei Warzen. Zudem ist darin die Substanz Ingenolmebutat enthalten, welche nachweislich Tumorzellen zerstört. Dieser Wirkstoff ist nun auch auf dem deutschen Arzneimittelmarkt zugelassen.

Ingenolmebutat weist einen dualen Wirkmechanismus auf. Der erste Schritt spielt sich innerhalb weniger Stunden vor allem in den Zellen der oberen Epidermis ab. Dort wird im endoplasmatischen Retikulum der proliferierenden Keratinozyten und den karzinomatösen Zellen vermehrt Kalzium freigesetzt. Dies führt zu einem Anschwellen und Platzen der Mitochondrien und konsekutiv zur Zellnekrose vorwiegend transformierter und proliferierender Keratinozyten. In einem zweiten Schritt führt Ingenolmebutat nach ca. 24 Stunden über die Aktivierung der Proteinkinase C delta zu einer Freisetzung bestimmter Zytokine (IL-8) und Endotheladhäsionsmoleküle, was zu einer Infiltration von Neutrophilen führt. Diese Aktivierung des Immunsystems erfolgt unabhängig von einer spezifischen Vermittlung über T-Lymphozyten und wird über die Ausschüttung von Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) durch nicht geschädigte Zellen noch verstärkt.

Durch die ablaufenden biochemischen Reaktionen erweist sich der Naturstoff als ein sehr potentes und zudem auch sehr schnell wirkendes Therapeutikum bei der Behandlung von aktinischen Keratosen. Je nach Lokalisation und Wirkstoffkonzen-

tration reicht eine Therapie von zwei (am Stamm und den Extremitäten) bzw. drei (am Kopf und im Gesicht) Tagen aus, um die gewünschte Abheilung zu erreichen. Dies macht Ingenolmebutat zu einer sowohl für den Arzt als auch den Patienten zeitlich überschaubaren und gut planbaren Behandlung. Wie Studienergebnisse belegen, kann die Patientenadhärenz hierdurch auf 98% gesteigert werden. Dies entspricht durchaus auch der Erfahrung im Praxisalltag.

Die mediane prozentuale Reduktion der Hautläsionen und somit die Wirksamkeit von Ingenolmebutat ist trotz der kurzen Anwendungsdauer vergleichbar mit anderen topischen Therapien bei aktinischen Keratosen. In zwei doppelt verblindeten Zulassungsstudien konnte nach einer dreitägigen Behandlung an Kopf und Gesicht nach circa 2 Monaten eine Reduktion der präkanzerösen Läsionen von 83% gegenüber der Baseline festgestellt werden. Nach weiteren 12 Monaten lag diese – bezogen auf die Anzahl der Läsionen – bei 87,2% in der Gruppe der Patienten, die nach 2 Monaten läsionsfrei waren, was für die nachhaltige Wirksamkeit des Wirkstoffes spricht. Bei einer Therapiedauer von zwei Tagen an Stamm und Extremitäten liegt diese – ebenso auf die Anzahl der vorliegenden aktinischen Keratosen bezogen – vergleichsweise bei 75% nach ca. 2 Monaten und entsprechend nach 12 Monaten bei 86,8%.

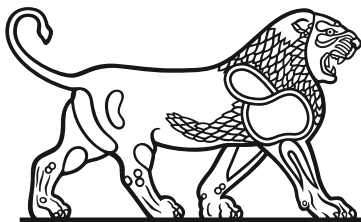
Ingenolmebutat erweist sich somit als sehr potente und effiziente, einfache und schnelle aber auch gut kombinierbare – z.B. bei therapieresistenten und nicht-konventionell ansprechenden Läsionen – Alternative bei der Behandlung von nicht-

hyperkeratotischen und nicht-hypertrophen aktinischen Keratosen.

Darüberhinaus kann Ingenolmebutat in Kombination mit anderen konventionellen Verfahren die Behandlungsergebnisse bestimmter Läsionen verbessern. Gerade weil bekannt ist, dass manche Hautläsionen therapieresistenter sind als andere, einige vermehrt zu lokalen Rezidiven neigen aber auch einige Körperstellen wie beispielsweise der Handrücken schlechter auf die konventionellen Methoden ansprechen, ist eine vorangehende oder nachfolgende ergänzende Anwendung des Präparates von Vorteil. Dadurch könnte ein optimiertes Abheilungsergebnis erreicht werden und auch die Rezidivrate signifikant gesenkt werden, wie neueste Studienergebnisse zeigen.

Trotz dieser zusätzlichen Therapieoption spielt die Prävention und die Früherkennung von Hauttumoren und deren Vorstufen eine entscheidende Rolle in der Dermatoonkologie. Eine regelmäßige Hautkrebsvorsorge verbessert die Prognose und vermeidet unnötige Operationen, welche bei fortgeschrittenen Stadien unumgänglich sind und die Kosten für das Gesundheitssystem erheblich steigern.

Laut Studienergebnissen von EPIDERM (Europäische Initiative zur Prävention von Hautkrebskrankungen) ist die Inzidenz an hellem Hautkrebs rund 30% höher als bisher angenommen, womit auch die Belastung des Gesundheitssystems extrem unterschätzt wird. Durch Leitlinien zur Behandlung von aktinischen Keratosen, der Entwicklung von adäquaten Lichtschutzempfehlungen, neuer diagnostischer Maßnahmen aber auch die Früherkennung und eine Risikominderung durch Aufklärung und die Optimierung von Therapieoptionen ist die Grundlage für eine kompetente und erfolgreiche Behandlung von Hautkrebs gelegt.



LEO

PRESSEINFORMATION

Der Wirkstoff Ingenolmebutat wird aus dem Saft der Garten-Wolfsmilch (*Euphorbia peplus*) gewonnen. Der Wirkmechanismus ist wie bei vielen natürlichen Substanzen noch nicht im Detail geklärt.

Einerseits wirkt es lokal direkt zytotoxisch und führt somit zum vorwiegend proliferierender Keratinozyten. Andererseits wird durch Ingenolmebutat eine Entzündungsreaktion in der Epidermis sowie in der oberen Dermis der therapierten Hautareale hervorgerufen. Diese Hautreaktionen auf Ingenolmebutat heilen in der Regel innerhalb von zwei bis vier Wochen ab. Eine systemische Resorption des Wirkstoffs findet nicht statt.

Der besondere Vorteil der lokalen Therapie mit Ingenolmebutat liegt in der sehr kurzen Anwendungsdauer von zwei bzw. drei Tagen. Andere Behandlungsoptionen müssen dagegen zum Teil über Wochen oder Monate angewendet werden. Ein weiterer Vorteil liegt darin, dass Ingenolmebutat kein erhöhtes Potential für photoirritative oder phototoxische Effekte besitzt – es ist somit keine Sommerpause in der Behandlung der aktinischen Keratose erforderlich.



Informationen

■ Dermatologisches Zentrum Bonn

Dr. med. Christina Kellner
Prof. Dr. med. Uwe Reinhold
Friedensplatz 16, 53111 Bonn
Fon: 0228 / 227 20 9 – 200
Fax: 0228 / 227 20 9 – 116
<http://www.derma-bonn.de>

■ Patientenbroschüre



■ Anwendungsvideo www.leo-video.de

■ Fachkreise: www.picato.de

■ Patienten: www.lass-dich-nicht-rösten.de

Eine neue Option in der Therapie der tiefen Venenthrombose



Jährlich erkranken in Deutschland mehr als 100.000 Menschen an einer tiefen Venenthrombose. Dabei kommt es zu einer teilweisen oder kompletten Verlegung einer Leitvene im Bereich der Becken- und/oder Beinvenen durch ein Blutgerinnsel. Seltener können auch Armvenen betroffen sein. Wenngleich insbesondere oberflächlich verlaufende Venen viele Verbindungen untereinander aufweisen, ist das tiefe Venensystem im Wesentlichen für den Rückstrom des Blutes zum Herzen verantwortlich.

lich verlaufende Venen viele Verbindungen untereinander aufweisen, ist das tiefe Venensystem im Wesentlichen für den Rückstrom des Blutes zum Herzen verantwortlich.

Eine tiefe Becken- oder Beinvenenthrombose führt somit zu einer Abstrombehinderung aus der betroffenen Extremität mit Rückstau des Blutes und damit zu der klinischen Beschwerdesymptomatik wie Schwellung, Schmerzen, Spannungsgefühl, Verfärbung und eine verstärkte Venenzeichnung. Diese Beschwerden können aber je nach der Lokalisation des Gerinnsels, einem nur teilweisen Verschluss und der Existenz eines Umgehungskreislaufs auch nur sehr milde oder gar nicht auftreten. Dies macht eine tiefe Venenthrombose zu einer gefährlichen Erkrankung: Wird sie nämlich nicht rechtzeitig behandelt, kann sich thrombotisches Material losreißen, mit dem Blutstrom in die Lungenschlagader verschleppt (embolisiert) werden und dort zu einer mitunter tödlich verlaufenden Lungenarterienembolie führen.

Andererseits entwickeln etwa ein Viertel bis die Hälfte aller Patienten mit einer tiefen Beinvenenthrombose ein sogenanntes postthrombotisches Syndrom. Dabei bedingt die anhaltende Verlegung der tiefen Venen oder die Zerstörung von Venenklappen eine chronische Abflußbehinderung des Blutes aus dem betroffenen Bein mit einer dauerhaften Druckerhöhung in den Venen des Fußes. Dies führt langfristig zur Schwellung (Ödemen) des Unterschenkels und der Knöchel, zu einem Schwere- und Spannungsgefühl sowie Schmerzen. Da das Blut nun wesentlich über erweiterte oberflächliche Venen aus dem Bein zurückfließt kommt es zu der Entstehung von sekundären Krampfadern. Weil deren Venenklappen nicht länger dicht schließen können, nimmt die Druckerhöhung in den Venen des

Fußes weiter zu. Durch das Abpressen von Flüssigkeit und Eiweißen in das Gewebe entstehen Ernährungsstörungen der Haut mit Braunfärbung (durch Ablagerung von Eisenpigment) des betroffenen Unterschenkels sowie im Verlauf zu strukturellen Hautschäden (weißen Flecken, sogenannte Atrophie blanche). Infolge dieser Hautschädigung entwickelt sich dann oft ein chronisches Unterschenkelgeschwür (Ulcus cruris venosum).

Die Standardtherapie der tiefen Venenthrombose ist die Hemmung der Blutgerinnbarkeit mit Heparin (in der Akutphase) sowie langfristig Coumarin (in Deutschland Markumar®, Falithrom®) oder einem der neuen Antikoagulantien (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran) um das Auftreten einer Lungenembolie und das weitere Wachstum der Thrombose zu verhindern.

Grundsätzlich ist der Körper zwar in der Lage, kleinere Gerinnsel wieder aufzulösen – etwa 5 Prozent der Patienten mit tiefer Becken-/Beinvenenthrombose zeigen eine spontane vollständige Beseitigung des Thrombus nach 10 Tagen – allerdings bestehen bei 95 Prozent aller Patienten mit proximaler Thrombose, die nur mit Gerinnungshemmern behandelt wurden, nach 5 Jahren bedeutsame Zeichen einer fortbestehenden Abflußbehinderung.

Die frühzeitige Entfernung des Gerinnsels könnte hingegen zu einer deutlichen Reduktion von Langzeitfolgen der tiefen Beinvenenthrombose führen. Um dies zu erreichen hat man früher versucht, den Thrombus operativ zu entfernen. Hierzu wird die Vene in der Leiste eröffnet und der Throm-



Priv.-Doz. Dr. med. Michael Laule

bus abgesaugt oder mit einem Ballonkatheter herausgezogen. Weil thrombotisches Material meist sehr fest an der Venenwand haftet, gelingt die Entfernung oftmals nur unvollständig und das Risiko der Entstehung eines neuen Thrombus ist durch die Verletzung der Vene hoch. Zusätzlich besteht selbstverständlich ein gewisses Operationsrisiko, der Eingriff wird daher heute nur noch in Ausnahmefällen durchgeführt.

Eine weitere Option besteht darin, das Gerinnsel aufzulösen, gewissermaßen zu verdauen. Hierbei werden Medikamente eingesetzt, die entweder das körpereigene System der Fibrinolyse (Thrombusauflösung) unterstützen oder die direkte Wirkungen haben. Trotz dem diese Medikamente seit mehreren Jahrzehnten bei der Lungenarterienembolie oder dem Myokardinfarkt erfolgreich eingesetzt werden, ist die Datenlage bezüglich der tiefen Becken-/ Beinvenenthrombose nicht so eindeutig. Zwar kann bei einer systemischen Anwendung (in die Vene injiziert) das Gerinnsel viermal häufiger entfernt werden, das Risiko von schwerwiegenden bis lebensbedrohlichen Blutungen steigt aber um den Faktor drei an. Diese Form der Therapie wird daher heute so gut wie nicht mehr angewendet.

Mit der zunehmenden Entwicklung und Erfahrung von katheterbasierter Therapie am Herzen, lag es nahe, zu untersuchen, ob durch die Applikation von fibrinolytisch wirksamen Medikamenten direkt im Thrombus nicht eine höhere Offenheitsrate bei niedrigeren Blutungsrisiken zu erreichen ist. Dabei wird ein dünner Katheter (Schlauch) nach der Punktion der Vene in das Gerinnsel unter Röntgenansicht vorgeschoben und ein Lysemedikament über kleine Löcher direkt vor Ort also lokal eingebracht. Somit wird der Wirkstoff nicht in den Gesamtkreislauf abgegeben. Erste Erfahrungen zeigen gute Ergebnisse dieser lokalen katheterunterstützten Therapie. Eine Studie aus Norwegen bei gut 200 Patienten konnte sicher belegen, dass mehr Thrombosen beseitigt werden können und ein postthrombotisches Syndrom seltener auftritt. Allerdings konnte nur bei etwa der Hälfte der Patienten das Gerinnsel komplett aufgelöst werden.

Aus diesem Grund wurde das Konzept der pharmako-mechanischen Thrombektomie entwickelt. Hierbei wird mit Hilfe von speziell entwickelten Kathetern nicht nur ein Fibrinolytikum in den Thrombus gegeben sondern dieser auch mechanisch aufgebrochen.

Das hierfür entwickelte und kürzlich in Deutschland zugelassene Trellis® System ist ein besonderes Kathetersystem.

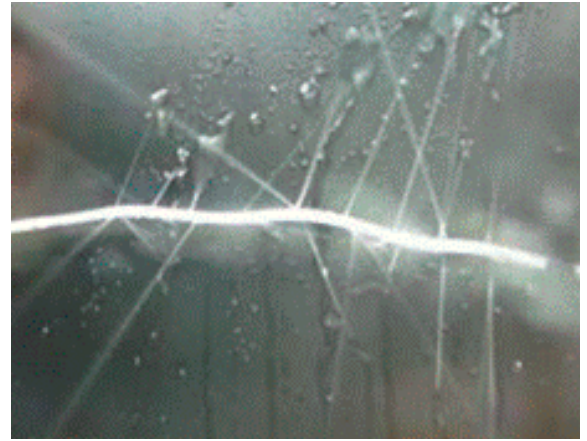
An der Spitze und in 15 bis 30 cm Abstand von der Spitze befinden sich zwei Ballons und dazwischen mehrere Löcher, durch die einmal Medikament eingebracht und auch thrombotisches Material abgesaugt werden kann. In den Katheter kann ein sinusförmig gebogener Draht vorgeschoben werden, der – von einem Motor mit 500 bis 3000 Umdrehungen in Rotation versetzt – den Katheter zu einer Art Rührbewegung bewegt und somit den Thrombus fragmentiert. Nachdem die Ballons ge-

blockt wurden und somit der Abstrom des Medikaments aus dem behandelten Segment verhindert wird erfolgt die repetitive Gabe eines Fibrinolytikums und die Schwingung des Katheters wird mit einem Maximum der Auslenkung abwechselnd an dem einen und dem anderen Ballon initiiert. Die Anwendungszeit beträgt nur etwa 10 Minuten. Danach wird die Mischung aus Fibrinolytikum und thrombotischem Material abgesaugt und das behandelte Segment mit Kontrastmittel dargestellt. Dies wird solange durchgeführt, bis das Gerinnsel komplett entfernt wurde. Danach werden anschließende Segmente in gleicher Weise behandelt. Gelegentlich ist es notwendig zusätzlich eine PTA der Vene (Dehnung mit einem Ballonkatheter) oder auch bei Kompression von außen einen Stent zu implantieren.

Diese Form der Behandlung bietet mehrere Vorteile: Zum einen kann die Konzentration des Lysemedikaments deutlich erhöht werden, da dieses nach der Blockung durch die beiden Ballons sich nur in dem behandelten Segment befindet und nicht in den Körperkreislauf abfließt. Zum anderen führt die mechanische Fragmentation des Gerinnsels zu einer deutlichen Vergrößerung der Oberfläche, an dem das Medikament ansetzen kann. Eine möglichst komplette Lyse ist somit in deutlich kürzerer Zeit zu erzielen und die Rate der Blutungskomplikationen deutlich niedriger gegenüber der systemischen Lyse.

Fallbeispiel

Die Prozedur soll an folgendem Fall dargestellt werden: Es stellt sich eine 28-jährige Patientin mit einer postpartalen (im Wochenbett aufgetretenen) Thrombose der linken Beckenvenen und der tiefen Venen des linken Oberschenkels und Knies vor. Die



Simulierte Medikamentengabe außerhalb des menschlichen Körpers.

Ursachen für eine Thrombose:

- Immobilisierung (nach Operation, Bettlägerigkeit)
- Internistische Erkrankungen
- Medikamente (z.B. Diuretika, Kontrazeptiva, Neuroleptika etc.)
- Gefäßveränderung
- Verletzungen, Operationen
- Erbliche (z.B. APC-Resistenz, Prothrombinmutation G20210A) oder erworbene Veränderungen von Gerinnungsfaktoren (z.B. Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom)
- Störungen der Blutbildung (z.B. Polycythaemia vera, Essentielle Thrombozythämie)
- Dehydratation
- Schwangerschaft und Postpartal-Phase

Die tiefen venösen Extremitäten-thrombosen

1. distale Thrombosen, die nach proximal wachsen (am häufigsten),
2. proximale Thrombosen, die nach distal wachsen (hohes Embolierisiko)
3. Thrombosen, die von der Oberfläche über Venae perforantes in die Tiefe wachsen.



Abb. 2



Abb. 3



Abb. 4



Abb. 5



Abb. 6

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Michael Laule
Klinik für Kardiologie und Angiologie,
Charité CC11, Campus Mitte
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel. +49 30 450-01 Zentrale
www.charite.de

■ Covidien GmbH (ehemals EV3)
Siegfriedstr. 28
53179 Bonn
Tel. 0228.52883-10
Fax 0228.52883-60
www.covidien.com

Anwenderbroschüre:



Thrombose ist etwa 14 Tage alt und die Patientin hat einen hohen Leidensdruck mit dem Wunsch, ein postthrombotisches Syndrom möglichst zu vermeiden. Für eine systemische Lyse ist die Thrombose schon zu alt, daher haben wir uns zu der Anwendung des Trellis Systems entschlossen. Die Patientin wird in Bauchlage auf dem Kathetertisch gelagert. Dann wird die Vena poplitea mittels Duplexultraschall dargestellt und unter Sicht mit einer Hohnadel punktiert. Durch die Nadel wird ein Führungsdraht eingebracht, die Nadel entfernt und eine 8F Schleuse platziert. Über die Schleuse erfolgt eine Phlebographie. Diese zeigt eine ausgeprägte Thrombose (Abb. 2). Anschließend wird ein gleitbeschichteter Draht bis in die Vena cava (untere Hohlvene) vorsichtig vorgeschoben und darüber der Trellis Katheter in das verschlossene Segment eingebracht. Dann werden die Ballons aufgepumpt, der Draht eingebracht und in Rotation versetzt (Abb. 3). Es erfolgen repetitive Gaben von Actilyse über 10 Minuten. Da der Thrombus noch nicht

komplett entfernt wurde, wurde die Prozedur wiederholt. Nach der Aspiration der Mischung aus aufgelöstem Gerinnsel und Medikament stellte sich die Vene komplett offen dar (Abb. 4). Nun wurde der Katheter in das nächste Segment vorgebracht und die Prozedur erneut gestartet. In den Beckenvenen war zusätzlich eine Ballondilatation erforderlich (Abb. 5), auf eine Stentimplantation wurde bei der jungen Patientin verzichtet. Es verblieb noch ein umspülter Thrombusrest an der Mündung in die Vena cava (Abb. 6), der sich aber unter oraler Antikoagulation erfahrungsgemäß spontan lysiert. In den Kontrolluntersuchungen nach nunmehr einem Jahr stellen sich die Venen unverändert offen dar und die Funktion der Venenklappen ist intakt. Klinisch bestehen keine Zeichen einer chronisch venösen Insuffizienz.

Insgesamt stellt die interventionelle Thrombektomie mit Trellis eine wenig belastende, hoch effiziente und risikoarme Methode zur Behandlung der tiefen Becken- und Beinvenenthrombose dar.

Clostridium difficile-Infektionen

– Erreger der antibiotika-assoziierten Diarrhoe

Eine schwere Durchfallerkrankung

Clostridium difficile sind nur unter Ausschluss von Sauerstoff wachsende (anaerobe) gram-positive Stäbchenbakterien und haben im Gegensatz zu vielen anderen Bakterien die Fähigkeit, Dauerformen, sogenannte Sporen, zu bilden. Diese Eigenschaft macht die Bakterien robuster und erschwert auch die Behandlung einer Infektion. Die Bakterien können weiterhin Toxine (Zellgifte) produzieren, mit denen sie die Darmschleimhaut schädigen; dies führt schließlich zu Durchfällen und in seltenen Fällen auch zu besonders schweren Formen einer Darmentzündung, den sog. pseudomembranösen Kolitiden. Dass Letztere antibiotika-assoziiert sind und als Folge einer Infektion mit *C. difficile* entstehen können, wurde erstmals in den 1970ern beschrieben. *C. difficile* assoziierte Diarrhöen (CDAD) treten insbesondere bei Patienten auf, welchen Breitbandantibiotika wie Cephalosporine, Clindamycin oder Fluorchinolone verabreicht wurden. *C. difficile* ist der wichtigste Erreger von im Krankenhaus erworbenen (nosokomialen) Durchfallerkrankungen, kann aber auch bei ambulanten Patienten auftreten, z. B. während der antibiotischen Behandlung von Infektionen im Zahn-Mund-Kiefer Bereich. Durch die Therapie mit solchen Breitbandantibiotika kommt es zu einer Störung der physiologischen Bakterienflora im Dickdarm: Sinnvolle Bakterien, die dort üblicherweise siedeln, werden abgetötet, das dort herrschende Gleichgewicht geht verloren und erleichtert so eine Infektion und Vermehrung von *C. difficile*.

Weltweit kommt es zu einem Anstieg der Infektionen mit zunehmend schwereren Verläufen, und dies betrifft nicht nur Patienten im Krankenhaus, sondern auch im ambulanten Bereich. In den letzten Jahren hat das Forschungsinteresse an *C. difficile* einen enormen Aufschwung erfahren, was nicht nur am Auftreten besonders gefährlicher Varianten (beispielsweise *C. difficile* vom Ribotyp 027) liegt, sondern auch an den zu erwartenden zunehmenden Kosten für an einer *C. difficile* Infektion (CDI) erkrankte Patienten. So gibt es Schätzun-

gen, dass in Zukunft europaweit jährliche Kosten von 3 Milliarden Euro allein für das klinische Management von CDI aufgewendet werden müssen.

Infektionswege

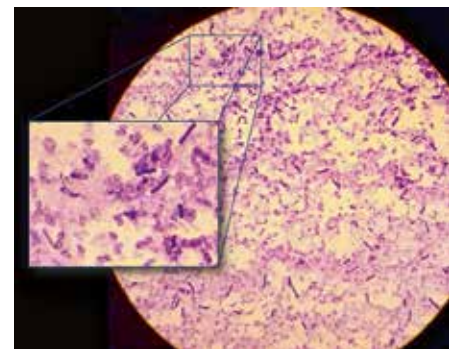
Zunächst ist es wichtig, eine Besiedelung ohne klinische Symptomatik von einer Infektion zu unterscheiden. Man schätzt, dass etwa 3% der gesunden Bevölkerung Träger von *C. difficile* sind. Nach Aufnahme in ein Krankenhaus werden etwa 20-30% aller Patienten schon innerhalb kurzer Zeit mit *C. difficile* besiedelt; dies geschieht durch Aufnahme von Sporen von Mensch zu Mensch, entweder direkt oder über kontaminierte Flächen. Auch eine Übertragung von Sporen aus dem Umfeld symptomatischer Patienten spielt eine Rolle, weswegen akut erkrankte Patienten auf Krankenhausstationen isoliert werden sollten. Natürlich erkrankt längst nicht jeder der mit *C. difficile* in Kontakt gekommenen Patienten. Es gibt begünstigende Faktoren (Risikofaktoren), die die Wahrscheinlichkeit einer Infektion erhöhen. Dazu gehören das Alter (>65 Jahre), gastroenterologische Grunderkrankungen, Sondenernährung, Intensivtherapien und Immunsuppression. Neben diesen Wirtsfaktoren spielt auch die Art der eine Infektion hervorrufenden *C. difficile* Bakterien eine Rolle. So ist bekannt, dass bestimmte Varianten, die man anhand sog. Ribotypen voneinander unterscheiden kann, mit wesentlich schwerwiegenderen Krankheitsverläufen assoziiert sind. Darunter fällt auch der Ribotyp 027, der dadurch charakterisiert ist, dass er eine vielfach höhere Toxinproduktion aufweist als andere Ribotypen.

Von den Risikofaktoren für eine Infektion sind die Risikofaktoren für eine Kolonisation, also eine asymptomatische Besiedelung, wie beispielsweise Chemotherapie oder die Einnahme von Protonenpumpenhemmern oder H2-Blocker, zu unterscheiden. Eine solche asymptomatische Besiedelung mit *C. difficile* kann unter Umständen zur fehlerhaften Diagnose einer *C. difficile* Infektion führen: *C. dif-*



Anaerobe Kultur. Charakteristisch ist neben einem typischen Geruch auch das typische Wachstum mit ausgefransten Kolonien.

© Konsiliarlabor *C. difficile*, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg/Saar, Universitätsklinikum des Saarlandes.



Mikroskopisches Bild (Gram-Präparat): In diesem Präparat sind alle Wachstumsformen nachweisbar; gut gefärbte, bambusförmige Stäbchenbakterien (vegetative Wachstumsformen), Stäbchenbakterien mit verschiedenen Stadien der Endosporenbildung und zahlreichen Sporen, die kaum angefärbt werden können.

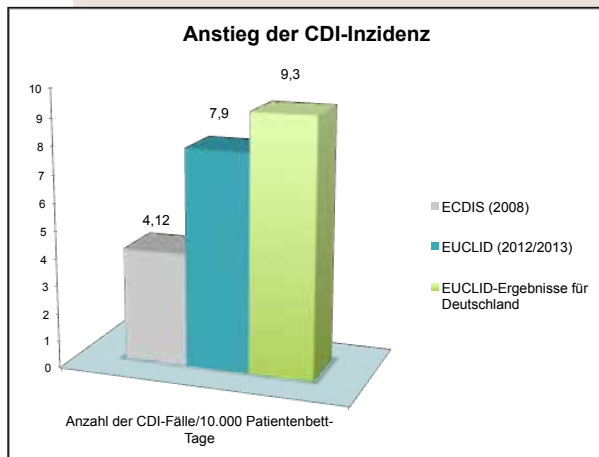
© Konsiliarlabor *C. difficile*, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Homburg/Saar, Universitätsklinikum des Saarlandes.



PD Dr. med. E.-O. Glocker

EU-Prävalenzstudie zu CDI – jährlich 39.000 Infektionen unerkannt

Clostridium difficile zählt europaweit zu den gefährlichsten Krankenhausregern, sagte Prof. Mark Wilcox, Mikrobiologe an der Universität Leeds, Vereinigtes Königreich, anlässlich des diesjährigen European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) in Barcelona. Das zeigt auch das Ergebnis einer zweijährigen europäischen, multizentrischen, prospektiven Punktprävalenzstudie namens EUCLID, die im Rahmen des Kongresses präsentiert wurde. Von 2008 bis 2012/2013 stieg die CDI-Inzidenz demnach von



4,12 auf durchschnittlich 7,9 CDI-Fälle je 10.000 Patientenbett-Tage. Dabei liegt Deutschland mit ca. 9,3 (+/-4,6) CDI-Fällen über dem Durchschnitt. Diesen raschen Anstieg belegt auch das Bundesamt für Statistik, wonach es jährlich etwa 100.000 CDI-Behandlungen in deutschen Krankenhäusern gibt. Der EUCLID-Studie zufolge bleiben zudem an einem Tag europaweit im Durchschnitt 109 und im

Laufe eines Jahres mehr als 39.000 CDI unerkannt. Hierfür machen die Autoren der Studie eine zu geringe Testfrequenz auf CDI und unzureichende Labortests verantwortlich.

Darüber hinaus präsentierte Dr. Tim Planche, Berater für Mikrobiologie des St. George's Hospital in London, Daten, die zeigen, dass Fidaxomicin die Anzahl der Rezidive verringert und Kosten einspart: Innerhalb eines Untersuchungszeitraums von 12 Monaten erhielten 62 CDI-Patienten als First-Line-Therapie Fidaxomicin. Verglichen mit einer retrospektiven Kohorte, die im Jahr zuvor mit Metronidazol oder Vancomycin behandelt wurde, verringerte Fidaxomicin auch hier erfolgreich Rezidive (20 Prozent versus 6 Prozent). Zudem ergaben sich Kosteneinsparungen von mehr als 48.000 Pfund für das Nationale Gesundheitssystem (NHS) des Vereinigten Königreichs.

ficile wird nachgewiesen, ist aber nicht ursächlich für die Durchfälle des Patienten.

Bei allen Patienten, die während ihres Krankenhausaufenthalts Durchfälle entwickeln und insbesondere bei solchen Patienten, denen Breitbandantibiotika verabreicht werden, muss an eine Infektion mit *C. difficile* gedacht werden. Das Spektrum der Symptome ist breit; die Durchfälle sind zumeist wässrig und übelriechend, manchmal auch blutig und schleimig und werden meist von Bauchschmerzen und Tenesmen, manchmal auch Fieber, begleitet. Die Durchfälle können sehr häufig (mehr als zehnmal täglich) auftreten und bis zur Exsikkose (Austrocknung) führen. Glücklicherweise kommt es nur sehr selten zu lebensbedrohlichen Krankheitsbildern wie einer pseudomembranösen Kolitis mit oder ohne Darmperforationen, Darmverschlüssen und toxischem Megakolon (etwa 1%). Die Letalität der pseudomembranösen Kolitis ist äußerst hoch (bis zu 30%).

Diagnose einer *C. difficile* Infektion

Bei Verdacht auf eine Infektion mit *C. difficile* sollte umgehend eine Untersuchung der Stuhlprobe in einem mikrobiologischen Labor veranlasst werden. Dabei ist sicher zu stellen, dass die Probe möglichst zeitnah versandt und dem Labor die Verdachtsdiagnose mitgeteilt wird. Dem mikrobiologischen Labor stehen verschiedene Testmethoden zum schnellen Nachweis der Infektion zur Verfügung. Mittels eines „Screening“ Tests, dem sogenannten Glutamatdehydrogenase (GDH) Test, kann sehr schnell innerhalb von etwa zwei Stunden der Verdacht auf eine Infektion erhärtet oder ausgeschlossen werden. Bei allen GDH-Test-negativen Proben kann eine Infektion fast sicher ausgeschlossen werden, GDH-positive Stuhlproben sollten weiter auf das Vorhandensein der *C. difficile* Toxine A/B untersucht werden. Der Nachweis der Toxine ist essentiell und kann beispielsweise mittels ELISA direkt aus der Stuhlprobe (Achtung: geringe Sensitivität) oder aus kulturell angezüchteten *C. difficile* durchgeführt werden. Der Nachweis aus der Bakterienkultur ist zwar hochsensitiv, dauert aber etwa zwei Tage. Inzwischen sind etliche modernere und schnellere Verfahren verfügbar, darunter auch kombinierte Schnelltests zum Nachweis von Toxin und GDH (Zeitaufwand etwa 30 Minuten) sowie PCR Methoden, die zum Teil direkt aus der Stuhlprobe durchgeführt werden können.

In wenigen Labors wird darüber hinaus noch ein Zytotoxizitätstest auf Basis von Zellkulturen durchgeführt. Dabei wird die Wirkung der *C. difficile* Toxine auf Zellen direkt unter dem Mikroskop sichtbar gemacht. Dieser Test ist zwar hochsensitiv und hochspezifisch, erfordert aber erfahrene Untersucher und ist zeit- und kostenaufwendig.

Es sollte immer daran gedacht werden, keine normalen, also nicht durchfälligen Stuhlproben auf *C. difficile* zu untersuchen; der Nachweis von *C. difficile* in solchen Proben hat keinerlei Bedeutung. Gleiches gilt auch für die Untersuchung von Stuhlproben im Rahmen einer Verlaufskontrolle. Als Verlaufparameter gilt alleine der klinische Verlauf. Nach Sistieren der Durchfälle ist eine Kontrolluntersuchung auf *C. difficile* nicht indiziert. Bei schweren Verläufen mit dem Krankheitsbild der pseudomembranösen Kolitis sollte immer eine Untersuchung des Ribotyps angestrebt werden, um möglicherweise einen hypervirulenten Stamm zu detektieren. Die Detektion eines Ribotyps O27 bei einem Patienten mit schwer verlaufender Infektion ist gemäß §6 Infektionsschutzgesetz durch den behandelnden Arzt meldepflichtig. Des Weiteren sind Patienten mit *C. difficile* Infektion und pseudomembranöser Kolitis oder Durchfall oder toxischem Megakolon meldepflichtig, die mindestens eines der folgenden vier Kriterien für einen schweren Verlauf erfüllen:

- Notwendigkeit einer Wiederaufnahme aufgrund einer rekurrenten Infektion
- Verlegung auf eine Intensivstation zur Behandlung der *C. difficile* assoziierten Diarrhoe

- oder der dadurch bedingten Komplikationen
- chirurgischer Eingriff (Kolektomie) aufgrund von Megakolon, Perforation oder refraktärer Kolitis
- Tod < 30 Tage nach Diagnosestellung und C. difficile Infektion als Ursache oder zum Tode beitragende Erkrankung

(Kriterien nach Empfehlungen des Robert Koch-Instituts)

Therapie der Infektion

Auch hier gilt, dass asymptomatische Patienten keinesfalls therapiert werden. Bei leichten Formen ist es oft schon ausreichend, falls es der Gesundheitszustand des Patienten zulässt, eventuelle Antibiotikagaben einzustellen, falls diese als Mitverursacher der Infektion identifiziert wurden. Wenn dies nicht ohne weiteres machbar ist oder der Verlauf der Infektion mittelschwer bis schwer ist, so sollte neben Flüssigkeitsersatz und/oder Elektrolytgabe eine antibiotische Chemotherapie angesetzt werden. Bei sehr schwer verlaufenden Infektionen, die mit konservativer Antibiotikatherapie alleine nicht beherrschbar sind, kann auch ein chirurgischer Eingriff indiziert sein (Kolektomie, subtotale Kolektomie).

Bei leichten und mittelschweren Infektionen ist Metronidazol das Mittel der Wahl. Das Medikament kann oral verabreicht werden und ist sehr gut wirksam. Eine Therapie sollte über 7 bis 10 Tage durchgeführt werden. Bei schweren Erkrankungen, bei einem Versagen der Metronidazoltherapie, bei Unverträglichkeit von Metronidazol oder bei Schwangeren kann eine Therapie mit Vancomycin erforderlich werden. Dabei wird Vancomycin entweder oral oder über eine Darmspülung verabreicht. Eine intravenöse Gabe von Vancomycin ist bei der C. difficile assoziierten Kolitis wirkungslos.

Ein neues und sehr vielversprechendes Medikament, das speziell für die Therapie von C. difficile Infektionen entwickelt worden ist, ist Fidaxomicin (Dificlir™). Fidaxomicin ist ein makrocyclisches Antibiotikum, kann oral eingenommen werden, ist lokal im Darm wirksam und wird dort kaum resorbiert. Dabei verhindert Fidaxomicin nicht nur die Vermehrung von C. difficile Bakterien und die Bildung von deren Toxinen, sondern auch die Bildung von Sporen. Das Wirkungsspektrum von Fidaxomicin ist im Gegensatz zu Metronidazol und Vancomycin sehr schmal und schont so die physiologische Bakterienflora des Darms; auf diese Weise wird auch die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs verringert. Ein zusätzlicher Vorteil ist, dass Fidaxomicin in in-vitro Modellen eine höhere antibakterielle Wirkung und auch einen verlängerten post-antibiotischen Effekt als beispielsweise Vancomycin zeigte. Klinische Studien konnten belegen, dass nach Therapie mit Fidaxomicin im Gegensatz zu Vancomycin weniger Rückfälle auftraten. Insbesondere schwer erkrankte Patienten, die wegen anderer Infektionen noch andere Antibiotika einnehmen mussten, profitierten von einer Fidaxomicin-Therapie.

Weitere andere therapeutische Optionen sind beispielsweise Rifaximin, andere orale Glykopeptidantibiotika (nicht Vancomycin), oder Nitazoxanid. Allerdings gibt es mit diesen Substanzen nur wenig Erfahrungen und nur kleinere Studien mit Patienten mit eher weniger schweren Krankheitsverläufen.

Bei Rezidiven der Infektion kann erneut eine Therapie durchgeführt werden. Bei wiederholten Rezidiven sollte dann entweder auf Vancomycin oder auf Fidaxomicin zurückgegriffen werden. Wichtig ist zu wissen, dass nach klinischer Verbesserung die Gabe von Vancomycin nicht einfach gestoppt, sondern langsam ausgeschlichen werden sollte. Die gleichzeitige Gabe von Probiotika (z. B. Saccharomyces boulardii) kann den Heilungsprozess unterstützen. Auch die Gabe von Antikörpern gegen das Toxin von C. difficile wurde als Therapieoption diskutiert.

Sehr häufig wird immer wieder auch eine sogenannte Stuhltransplantation als mögliche therapeutische Intervention erwähnt. Die Idee dieser nicht neuen therapeutischen Option ist der Ersatz der massiv geschädigten Darmflora bei Patienten mit schwerer C. difficile Infektion durch die Darmflora eines Gesunden. Es gibt mehrere Fallberichte, in denen der Benefit einer solchen Therapie gezeigt wurde und die betroffenen Patienten dauerhaft geheilt wurden. Allerdings fehlen bislang umfangreiche Studiendaten dazu.

Was kann getan werden, um C. difficile Infektionen zu verhindern?

Patienten, die an einer C. difficile Infektion erkrankt sind, sollten isoliert werden, um eine Weiterverbreitung der Keime und insbesondere der Sporen einzudämmen. Patientennahe Flächen sollten desinfiziert werden und der Patient falls möglich im Einzelzimmer unter Einhaltung händehygienischer Maßnahmen (Handschuhe, Händedesinfektion und vor allem Händewaschen mit Wasser und Seife), gepflegt werden. Das Tragen von Schutzkitteln mit Bündchen und Handschuhen für die ärztliche Untersuchung bzw. Pflegetätigkeit sowie das unmittelbare Ablegen der Schutzkleidung danach hat sich ebenso bewährt wie die Wischdesinfektion diagnostischer Geräte (z. B. des Stethoskops) nach Gebrauch.

48 Stunden nach Ende der klinischen Symptome kann die Isolierung des Patienten gemäß Empfehlung des Robert Koch-Instituts wieder aufgehoben werden.

Insbesondere in Krankenhäusern ist eine der wichtigsten Maßnahmen zur Senkung der Infektionshäufigkeit die sinnvolle und vernünftige Verordnung von Antibiotika. Das schließt insbesondere eine Reduktion des Verbrauchs von Breitbandantibiotika wie Cephalosporinen und Fluorchinolonen ein. So führt beispielsweise der Ersatz von Breitband Cephalosporinen wie Ceftriaxon oder Cefotaxim durch Breitspektrum-Penicilline/Beta-Laktamase Inhibitoren wie Piperacillin/Tazobactam zu einer Senkung der Inzidenz von C. difficile Infektionen.



Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg

Informationen

■ Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der Universität Freiburg
PD Dr. med. Erik-Oliver Glocker
Hermann-Herder-Str. 11
D - 79104 Freiburg
www.uniklinik-freiburg.de

■ Universitätsklinikum des Saarlandes
Konsiliarlaboratorium für Clostridium difficile
PD Dr. med. Lutz von Müller
Kirrberger Str., Gebäude 43
66421 Homburg/Saar



Präzision am Auge

Einsatz von Femtosekundenlasern in der Kataraktchirurgie

Die Operation des Grauen Stars (= Trübung der Augenlinse = Katarakt) gehört seit über 3000 Jahren zum Kulturgut der Menschheit. Bereits in der Antike gab es sogenannte „Starstecher“, die die getrübbte Augenlinse aufstachen bzw. mit einem speziellen Messer ins Auge drückten.

Etwa 2900 Jahre hat sich daran nicht viel geändert, bis Ende des vorletzten Jahrhunderts neue Techniken eingeführt wurden. Erst seit knapp 50 Jahren konnte Patienten mit Hilfe der sog. Phakoemulsifikation (Zerkleinern und Absaugen des Linsenkerns mittels einer besonderen Kanüle) geholfen werden.

Die Phakoemulsifikation ist die derzeit gängige Technik der chirurgischen Behandlung des Grauen Stars. Mit geschätzten 600 000–800 000 Operationen im Jahr 2008 in Deutschland gilt sie als eine der am häufigsten durchgeführten Operationen.

Bei der Phakoemulsifikation wird die Linse mit einer kleinen schwingenden „Phakonadel“ mittels Ultraschall zerkleinert und gleichzeitig abgesaugt. Diese medizintechnischen Geräte sind heutzutage hochkomplex und erlauben eine Vielzahl unterschiedlicher Augenoperationen.

Über die letzten 3 Jahrzehnte bemühten sich Wissenschaftler und Chirurgen, den „Starschnitt“ so klein wie möglich zu halten, um schonend und minimal-invasiv operieren zu können. So begann der Wettlauf nach der kleinsten Inzision, dem kleinsten Messer, der dünnsten Phakonadel sowie der weichsten und optimalen Kunstlinse.

Inzwischen arbeiten Augenmediziner ohne Messer, mit weniger Feinwerkzeug und dank Ultraschall mit höchster Präzision.

Der sogenannte Femtosekundenlaser ermöglicht dem Operateur wichtige Schritte präziser und si-

cherer durchzuführen - wie etwa die Eröffnung der Linsenkapsel und die Zerkleinerung des Linsenkerns. Zudem schon das Gerät das Augengewebe, da beim Schneiden keine Wärme erzeugt wird. Der Laserpuls bearbeitet die getrübbte Linse rasend schnell im Bereich von Femtosekunden. Das entspricht 0,000000000000001 Sekunden, also zehn Billionstel Sekunden.

Dass der Laser genauer schneidet als jegliches mikrochirurgische OP-Messer wurde bereits in Studien nachgewiesen. Die Linsenkapsel kann mit einer Genauigkeit von 10 bis 15 Mikrometern (tausendstel Millimeter) geschnitten werden. Sie bleibt dadurch reißfester als bei allen anderen herkömmlichen Techniken. Aus diesem Grund eignet sich diese Technologie auch besser zum Einsetzen von Speziallinsen.



Die einzelnen Operationsschritte

Bildgebungsgeführte minimal-invasive Mikro-Chirurgie

Operationen des Grauen Stars erfolgen unter Vergrößerung mit dem OP-Mikroskop. Die meisten Schritte erfolgen manuell und hängen von Erfahrung, Geschick und Verfassung des Chirurgen ab.

Mit der Anwendung des Femtosekundenlasers ist die Anwendung mit hochpräzisen Bildgebungsverfahren verknüpft. Mit einem sogenannten OCT (Optischer Kohärenztomograph) werden im Auflösungsbereich von Mikrometern die Strukturen des vorderen Augenabschnittes (Hornhaut, Regenbo-



Prof. Dr. med. G. U. Auffarth,
FEBO

genhaut, Linse) dargestellt und die Lasereinwirkung haargenau aufgrund dieser Informationen geführt. Dies ist um ein vielfaches präziser und sicherer als manuelle Verfahren.

Korneale (Hornhaut-) Inzisionen

Um den Grauen Star zu entfernen wird in die Hornhaut (Kornea) des Auges mit einem feinen Skalpell eingeschnitten (Inzision). Diese kornealen Inzisionen können mit dem Femtosekundenlaser extrem präzise und mehrstufig durchgeführt werden, wie es in dieser Genauigkeit keine menschliche Hand kann. Der Vorteil liegt auf der Hand: Mit dem Laser können standardisierte und reproduzierbare Inzisionen erzeugt werden.

Bogenförmige korneale Inzisionen

Die bogenförmigen kornealen Inzisionen zur Korrektur von Hornhautverkrümmungen sind sehr präzise und gut planbar. Sie können sogar in den inneren Hornhautschichten angelegt werden, ohne das Auge zu eröffnen.

Eröffnung der vorderen Linsenkapsel

Der Hauptvorteil der Femtosekundenlaser-assistierten Kataraktchirurgie ist die perfekte Linsenkapseleröffnung (Kapsulorhexis). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass diese der manuellen Kataraktchirurgie deutlich überlegen ist. Sie ist unübertroffen hinsichtlich Zentrierung, Gleichförmigkeit, Wiederholbarkeit des Durchmessers und sogar noch stabiler.

Die Lage der Intraokularlinse (IOL) bestimmt kurz- und langfristig die Qualität des Sehvermögens – besonders bei speziellen, sogenannten Premiumlinsen. Die perfekte Positionierung der IOL ist hierfür ausschlaggebend.¹⁾

Vorfragmentierung des Grauen Stars

Ist die Linsenkapsel eröffnet wird das harte, getrübbte Linsenmaterial entfernt. Dies muss mit der notwendigen Energie erfolgen, da die Linse sehr hart sein kann, gleichzeitig aber sehr kontrolliert und schonend, da die Linsenkapsel extrem zart und fragil ist, man sie aber später braucht, um dort eine Kunstlinse einzusetzen.

Mit dem Femtosekundenlaser kann man hier eine Vorfragmentierung des Linsenkerns durchführen. Dadurch ist der Graue Star entweder so zerstäubt, dass die Reste nur noch abgesaugt werden müssen oder zumindest soweit zerklei-



nert, dass sie dann anschließend mit dem Ultraschallsystem schneller und schonender entfernt werden können. Mehrere Studien belegen, dass die Kataraktoperation mit dem Femtosekundenlaser dadurch „schonender“ ist.²⁾ Indirekte Parameter wie postoperative Hornhautschwellung und geringere Schäden am sogenannten Hornhautendothel (=Innenauskleidung der Hornhaut) unterstützen diese Aussage. So wird die Anwendung des Femtosekundenlasers von einigen Autoren besonders für Patienten mit Hornhautendothelproblematik wie zum Beispiel einer „Cornea guttata“ empfohlen.³⁾



LenSx® Laser von Alcon®

1) Nagy et al., JRS 2009; Friedman et al., JCRS 2011

2) Mayer et al., AJO 2014

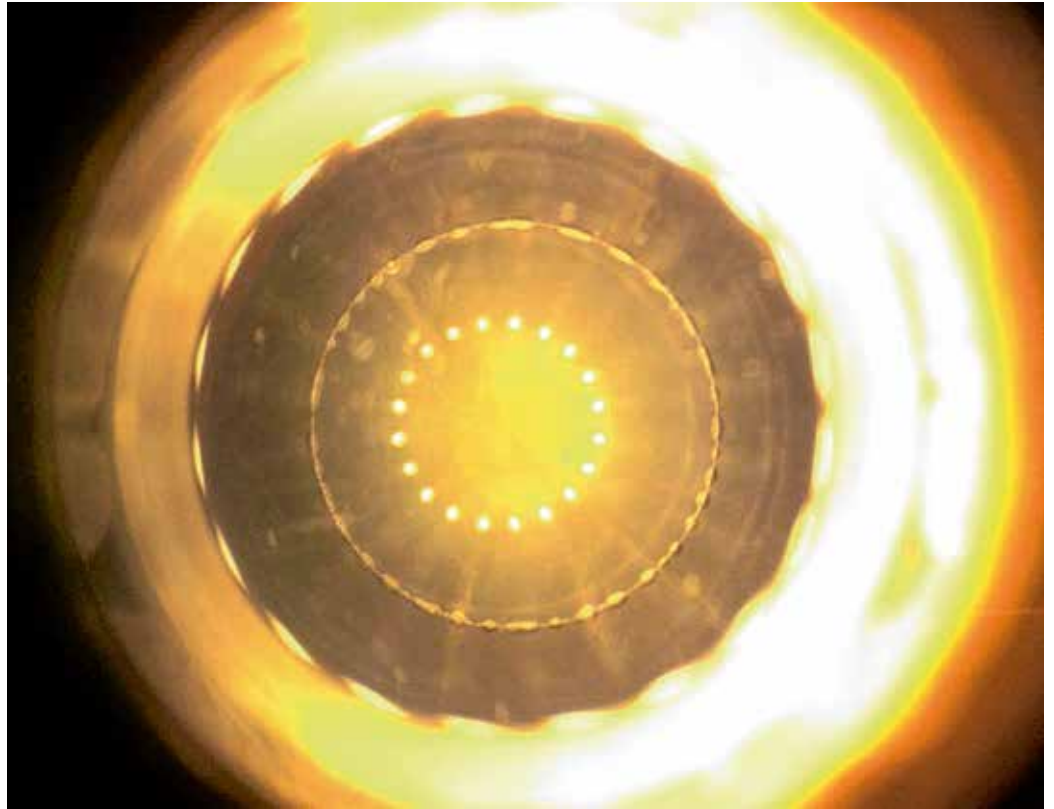
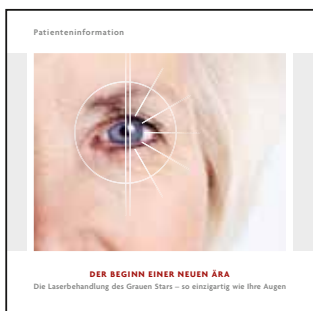
3) Takács et al., JRS 2012

Informationen

■ **Universitäts-Klinikum Heidelberg**
Augenklinik mit Poliklinik
Prof. Dr. med. G. U. Auffarth, F.E.B.O.
Ärztlicher Direktor
Universitäts-Augenklinik
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
Tel. 06221.56-6669 (Zentrale)
augenklinik@med.uni-heidelberg.de
Privatsprechstunde
Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth, F.E.B.O.
Terminvereinbarung
MO - FR 9-12 Uhr,
MO/MI/DO 13-16 Uhr.
Anmeldung: 06221/56-6604
Die Augenklinik der Universität
Heidelberg zählt zu den modernsten
Kliniken des Landes und verfügt
über alle Voraussetzungen der
konservativen und operativen
Therapien einschließlich neuester
Geräte für die Laserchirurgie.

■ **Alcon Pharma GmbH**
Blankreutestraße 1
79108 Freiburg im Breisgau
Telefon: +49 (0) 761 1304-400
Telefax: +49 (0) 761 1304-99380
E-Mail:
Kundenservice.Freiburg@Alcon.com
www.alcon-pharma.de

■ **Patientenbroschüre**
(Art.-Nr. 22113):



Der Femtosekundenlaser aus Patientensicht

Einsatz von Premium/Sonderlinsen

In der modernen Kataraktchirurgie werden neben den Standard-Einstärkenlinsen auch andere Implantate eingesetzt. Heutzutage kann man mit sogenannten torischen Intraokularlinsen zusätzlich eine vorbestehende Hornhautverkrümmung während der Star-OP ausgleichen. Weiterhin gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher sogenannter Multifokallinsen, die ein Sehen ohne Brille in der Ferne und Nähe ermöglichen. Neuerdings werden auch Trifokallinsen implantiert, die neben Ferne und Nähe auch noch den Zwischenbereich (z. B. Computer-Abstand) korrigieren. Diese Linsen gibt es auch in Kombination mit torischen Optiken, so dass man heutzutage die Möglichkeit hat, geeignete Patienten mit Astigmatismus zu einem brillunenabhängigen Leben zu verhelfen. Nicht jeder Patient eignet sich für diese Speziallinsen. Hier sind oft aufwendige Voruntersuchungen etc. notwendig, um die optimale individuelle Kunstlinse zu finden. Der Femtosekundenlaser ermöglicht es uns aber, durch die Vorhersagegenauigkeit der Schnitte und die Reproduzierbarkeit der Anwendung, die Voraussetzungen zu schaffen, diese Implantate mit Erfolg einzusetzen.

Spezielle OP-Situationen

Die hohe Genauigkeit des Lasers und die Tatsache, dass das Auge im eigentlichen Sinne nicht berührt wird haben zur Folge, dass es Situationen gibt, bei denen der Laser deutliche Vorteile gegenüber der manuellen Technik hat.

Bei Augen, die eine Verletzung hatten oder bei denen der Aufhängeapparat der Linse durch andere Faktoren beschädigt oder instabil ist, kann der Laser hochpräzise die Vorderkapseleröffnung durchführen. Das ist manuell oftmals schwierig. Dies trifft auch auf Situationen zu, bei denen die Linse extrem stark eingetrübt ist und der Operateur die Vorderkapsel visuell nur sehr schlecht sehen kann.

Man hat auch schon erste Erfahrungen bei Kindern mit angeborenem Grauem Star gemacht. Hier ist die Operation als solche schon besonders schwierig. Der Laser könnte auch hier von Vorteil sein.

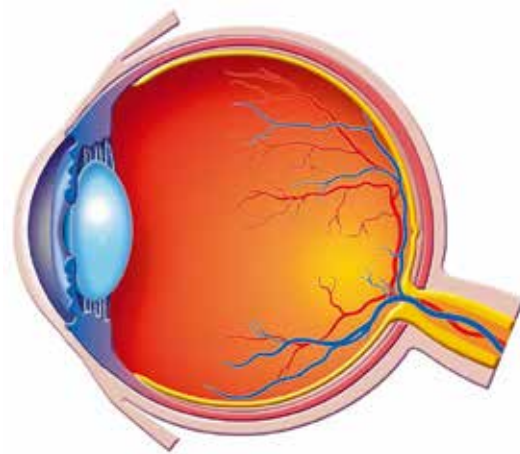
Kritische Stimmen

Im Rahmen der Einführung neuer Technologien, insbesondere wenn sie teuer sind und meist nur privatärztlich abgerechnet werden, wird oft nach dem Mehrwert gefragt und ob dieser in Relation zu den Kosten steht.

„Alte“ Techniken müssen nicht immer schlechter sein und haben als Vorteil die lange Entwicklungs- und Nachbeobachtungszeit der Ergebnisse. Der Femtosekundenlaser muss sich hier noch beweisen und es laufen eine Vielzahl von Studien, um diese Technologien zu evaluieren. Sieht man zurück auf die Erfahrungen der letzten 20 Jahre mit den Entwicklungen unterschiedlicher Lasersysteme in der Augenheilkunde so muss man natürlich erkennen, dass diese Anwendungen sich breit durchgesetzt haben und in vielen Bereichen nicht mehr aus dem Alltag wegzudenken sind.

Augenfolgeerkrankung bei Diabetes – neue Therapiemöglichkeiten bei diabetischem Makulaödem

Weltweit ist aktuell eine dramatische Zunahme von Diabeteserkrankungen insbesondere des Typ 2 Diabetes, des sog. „Altersdiabetes“ zu verzeichnen. Es wird geschätzt, dass aktuell ca. 8 % der Weltbevölkerung davon betroffen sind und dass diese Zahl aufgrund zunehmender Fehlernährung und mangelnder Bewegung in den kommenden Jahren noch deutlich ansteigen wird. Auch in Deutschland ist dieser Trend zu verzeichnen. Infolge einer Diabetes-Erkrankung kann es insbesondere bei schlechter Blutzucker- und Blutdruckeinstellung zu verschiedenen Folgeschäden im Körper kommen. Weniger bekannt als mögliche Folgen der Diabetes-Erkrankung im Herz/Kreislaufsystem (z.B. Arteriosklerose mit erhöhtem Schlaganfall- und Herzinfarktrisiko) und an der Niere sind dabei mögliche Diabetes-Folgeveränderungen am Auge. Insbesondere an der Netzhaut des Auges, der Struktur, die für die Lichtaufnahme im Auge verantwortlich ist (sozusagen der „Film im Kamerasystem Auge“), kommt es dabei oftmals schleichend zu zunehmenden Veränderungen, die das Sehen bedrohen können.



Sehminderung durch Diabetes-bedingte Netzhautschädigung (diabetische Retinopathie) ist die häufigste Ursache einer Sehbeeinträchtigung im Erwerbsalter in der westlichen Welt und somit ein großes Problem. Im Rahmen der Erkrankung kommt es dabei u.a. zu einer zunehmenden Schädigung der Netzhautgefäße. Einerseits können hierbei Verschlüsse kleinster Gefäße zu Minderdurchblutungen der Netzhaut führen, die die Sehfunktion beeinträchtigen – andererseits kommt es zu vermehrter Gefäß-Undichtigkeit, was zu Blutungen und Schwellungen der Netzhaut führen kann, einem sogenannten Ödem. Betrifft diese Netzhautschwellung die Stelle des schärfsten Sehens, also die Makula des Auges, die für das scharfe Sehen, Fixieren und Lesen verantwortlich ist, so spricht man von einem „Makulaödem“. Das Makulaödem ist die häufigste Ursache einer Sehbeeinträchtigung infolge Diabetes. Wird es nicht behandelt, so kann die chronische zentrale Netzhautschwellung zu einer Minderversorgung und zunehmender Zerstörung der normalen Netzhautstruktur führen und somit zu einem unwiederbringlichen Sehverlust.

Vorbeugung einer diabetischen Netzhauterkrankung durch sorgfältige Blutzucker- und Blutdruckeinstellung mit entsprechenden regelmäßigen Kontrollen des HbA1c-Wertes (=Blutzuckerlangzeitwert; Zielwert i.d.R. < 7%) und Blutdruckkontrollen (Zielwert < 140/80mmHg), sowie die Bekämpfung erhöhter Blutfettwerte und ein Nikotinverzicht sind ebenso wichtig, wie regelmäßige augenärztliche Netzhautuntersuchungen. Nur so kann einerseits durch die Risikofaktor-Minimierung das Auftreten einer diabetischen Netzhauterkrankung evtl. verhindert oder zumindest verlang-

samt werden und andererseits durch eine regelmäßige Augenuntersuchung ggf. eine diabetische Retinopathie bzw. ein diabetisches Makulaödem möglichst frühzeitig erkannt und behandelt werden, zumal die Netzhautveränderungen anfänglich für den Patienten völlig unbemerkt auftreten können. In diesem für den Patienten noch asymptomatischen, frühen Stadium kann aber der Augenarzt durch eine einfache Netzhautuntersuchung mit weitgestellter Pupille die Diagnose bereits stellen und ggf. eine Therapie einleiten. Aus diesem Grunde werden allgemein regelmäßige, zumindest jährliche, Netzhaut-Screening-Untersuchungen bei Diabetes empfohlen. Wenn es bereits zu subjektiven Sehminderungen gekommen ist, so sind leider oftmals bereits deutliche Netzhautveränderungen mit Blutungen oder Makulaödembildung eingetreten.

Glücklicherweise gibt es aktuell nun deutliche Fortschritte in der Behandlung auch solcher fortgeschrittener diabetischer Netzhauterkrankungen, die allen Betroffenen Hoffnung machen – dies gilt insbesondere für die Behandlung des diabetischen Makulaödems.

Während bis vor wenigen Jahren einzig die Laserbehandlung zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungskomplikationen der diabetischen Retinopathie, wie auch zur Behandlung des diabetischen Makulaödems eingesetzt werden konnte, wurden seit 2011 nun bereits mehrere unterschiedlich wirkende Therapieformen gegen das diabetische Makulaödem zugelassen. Es handelt sich bei allen diesen neuen Therapeutika um Medikamente, die in das Auge injiziert werden müssen. Die Zulassungsstudien dieser Präparate zeigten jeweils, dass bei bereits eingetretener Ödem-be-



Dr. med. Georg Spital



dingter Sehinderung unter Therapie mit den neuen Präparaten überwiegend eine Sehverbesserung und ein Rückgang oder komplettes Verschwinden des Ödems erreicht werden konnte, während eine klassische Laserbehandlung im Vergleich dazu jeweils einen deutlich schwächeren Effekt hatte.

Auch wenn die Laserbehandlung weiter einen Stellenwert in der Makulaödembehandlung behält, ist sie daher in vielen Fällen nicht mehr die Therapie der ersten Wahl, sondern wird oft ergänzend eingesetzt, z.B. um eine bessere Befundstabilisierung mit weniger Medikamenteninjektionen zu erreichen.

Aktuelle augenärztlichen Behandlungsoptionen eines diabetischen Makulaödems im Überblick

Lasertherapie: Bei der Laserbehandlung eines Makulaödems werden in einem ambulanten ca. 5-10 minütigem Eingriff an einer Spaltlampe durch ein auf die Hornhaut aufgesetztes -Kontaktglases kleine, 100-200µm große, nicht schmerzhaft Laserrefekte im Bereich des Ödemes gesetzt. Dadurch wird oft eine Abdichtung der Gefäße und ein Rückgang des Ödemes innerhalb von Monaten erreicht, während das Sehvermögen, wie beschrieben, leider mit Lasertherapie meist nur stabilisiert werden kann. Sollte ein Ödem nach der Behandlung persistieren, so kann die Laserbehandlung in 3-4 monatigem Abstand ggf. wiederholt werden. Die Laserbehandlung ist einfach durchführbar und der Stabilisierungseffekt auf das Ödem recht gut anhaltend. Ein Nachteil der Laserbehandlung ist, dass notwendigerweise kleine Narben an der Netzhaut als Folge des Eingriffes dauerhaft verbleiben, die sich gelegentlich über Jahre etwas vergrößern können, auch wenn dadurch nur selten eine merkliche Sehbeeinträchtigung hervorgerufen wird.

Intravitreale operative Medikamentenapplikation: Bei diesem Verfahren werden ambulant in einem operativen Eingriffsraum - nach vorangegangener Anwendung betäubender Tropfen und unter Einhaltung entsprechender antimikrobieller Maßnahmen- bestimmte Medikamente in das Auge injiziert. Die Medikamente gelangen dabei in den sogenannten Glaskörper, eine durchsichtige Gel-artige Substanz, die das Augeninnere zwischen Linse und Netzhaut ausfüllt. Dadurch dient der Glaskörper sozusagen als Medikamenten-Depot, von dem aus die Wirkstoffe direkt an ihren vorgesehen Wirkort, die Netzhaut penetrieren können, um z.B. eine Abschwellung des Makulaödems zu bewirken. Ein solches Vorgehen hat sich mittlerweile zur Therapie verschiedenster Netzhauterkrankungen, wie z. B. der „feuchten“ altersabhängigen Makuladegeneration, Netzhautvenenverschlüssen usw. bewährt (wobei mehrere unterschiedliche Präparate eingesetzt werden können). Die Injektion selbst ist aufgrund der Betäubungs-

tropfen dabei nicht schmerzhaft und Injektionsbedingte mögliche Komplikationen, wie Netzhautablösung, Linsenverletzung, Blutungen oder schwere Entzündungen des Auges durch Keimverschleppung in das Auge sind bei korrekter Durchführung sehr selten. Das Risiko solcher Komplikationen liegt im Promille-Bereich, so dass man bei der operativen Medikamenteninjektion in das Auge von einem sicheren Verfahren sprechen kann - gleichwohl gilt es, sich insbesondere im Falle plötzlicher Schmerzen oder Sehstörungen nach einem solchen Eingriff rasch einen Augenarzt aufzusuchen, um eine mögliche seltene Komplikation rechtzeitig zu entdecken und zu behandeln.

Der Vorteil der in das Auge injizierten Medikamente liegt in der gegenüber einer Lasertherapie viel rascheren und ausgeprägteren Wirkung auf das Makulaödem, die oft schon nach Tagen nachweisbar ist und in der Tatsache, dass keine Netzhautdestruktion durch Narben, wie bei der Laseranwendung nötig ist. Der Nachteil liegt allerdings darin, dass die Wirkdauer begrenzt ist und daher je nach Medikament unterschiedlich häufig Reinjektionen nötig werden. Grundsätzlich sind 2 unterschiedliche Medikamentengruppen zu differenzieren, die für die Injektion zur Makulaödemtherapie zugelassen sind und die sich in Wirkmechanismus, Wirkdauer und möglichen Nebenwirkungen unterscheiden:

A) Bei der ersten Gruppe handelt es sich um Antikörper-artig wirkende Substanzen, die einen in der Entstehung der diabetischen Netzhautveränderungen und des Makulaödems wesentlich involvierten Wachstumsfaktor im Auge binden und dessen Wirkung dadurch vorübergehend ausschalten. Dieser Wachstumsfaktor, der sog. Vascular endothelial growth factor (VEGF), spielt sowohl eine Rolle bei der Entwicklung von Gefäßwucherungen und Blutungen bei der diabetischen Netzhauterkrankung, als auch in der Entstehung der Gefäßundichtigkeiten, die zum diabetischen Makulaödem führen. Es sind 2 Medikamente aus dieser Gruppe zugelassen, die durch Bindung dieses Wachstumsfaktors wirken. Wirkmechanismus und Wirkstärke sowie Wirkdauer sind sehr ähnlich. Bei beiden Substanzen muss zunächst eine Art Aufsättigung mit 3-5 monatlichen Injektionen erfolgen, bis dann über weitere Reinjektionen entsprechend dem Therapie-Ansprechen in zunächst monatlichen Kontrollen jeweils entschieden wird oder weiter bis zu einem Jahr 2-monatlich in einem fixen Schema reinjiziert wird. Bei den monatlichen Kontrollen des Therapieansprechens zur Frage der Reinjektion wird einerseits die Netzhautdicke im Bereich der Makula mit einerseits speziellen Gerät, -dem sogenannten Optischen Kohärenztomographiegerät (OCT) vermessen und außerdem die Netzhaut angesehen und die Sehschärfe geprüft. Die Effektivität dieses Therapieverfahrens ist unbestritten und die meisten Makulaödeme sprechen auf die Therapie an, jedoch ist der Aufwand sehr hoch, da durchschnittlich im ersten Jahr 8-9 Injektionen nötig sind und die monatlichen Kontrolluntersuchungen,



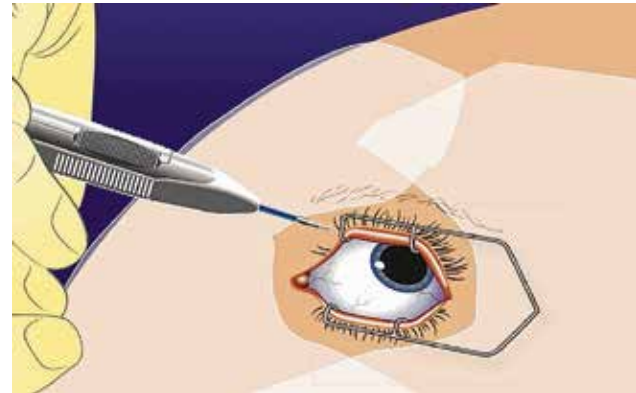
sowie die Post-Injektionskontrollen(1- 2 Tage nach der Injektion) hinzuzurechnen sind, so dass die Therapiebedingte Belastung der Patienten zumindest im ersten Jahr sehr hoch ist. Im 2. und 3. Injektionsjahr sinkt glücklicherweise meist die Injektionsnotwendigkeit. Neben der Belastung durch Injektionen und Untersuchungen ist leider noch zu erwähnen, dass derzeit die Kostenübernahme für die bei der Therapie-Kontrolle wichtigen OCT-Untersuchungen zur Vermessung der Makulaödemdicke nicht regelhaft durch die Krankenkasse erfolgt, da es noch keine Abrechnungsziffer hierzu gibt, so dass auch finanziell hierdurch meist zusätzliche Belastungen für die Patienten entstehen.

B) Bei der 2. Gruppe aktuell zugelassener Medikamente, die gegen ein diabetisches Makulaödem in das Auge injiziert werden können, handelt es sich um Kortisonpräparate, bei denen jeweils ein hochwirksames Kortison aus einem Medikamententräger, der in das Auge injiziert wird, der dort langsam freigesetzt wird, so dass mithilfe dieser „slow release Systeme“ eine Wirkung über deutlich längere Zeiträume mit einer Injektion erreicht wird, als bei den VEGF-hemmenden Substanzen. Kortison wirkt dabei sowohl antientzündlich gegen die entzündlichen Komponenten, die bei der diabetischen Netzhauterkrankung eine Rolle spielen, als auch Gefäß-abdichtend und Ödem-reduzierend. Dadurch kann man auch mit diesen Präparaten eine ebenfalls dem Laser deutlich überlegene Wirkung auf ein Seh-beeinträchtigendes Makulaödem erreichen und hat gleichzeitig einen anderen Wirkansatz als mit „VEGF-Hemmern“, so dass bei Therapieversagen ein Wechsel der Substanzgruppe möglich ist. Dies erhöht die Erfolgchancen im Kampf gegen das diabetische Makulaödem weiter. Vorteil der Kortisonderivate ist neben ihrer langen Wirkdauer die Tatsache, dass keinerlei systemische Nebenwirkung zu befürchten ist, während bei der Anti-VEGF-Therapie durch Übertritt kleiner Mengen der Substanzen in den Körper zumindest theoretisch das Risiko einer Förderung u.a. thromboembolischer Erkrankungen besteht, weshalb ihr Einsatz bei Patienten z.B. kurz nach einem Herzinfarkt oder Schlaganfall gut zu überlegen ist. Dagegen haben jedoch die Kortisonpräparate am Auge den möglichen Nachteil, dass es bei ca. 20-30% der Patienten zu meist vorübergehenden Augendruckanstieg kommen kann, der meist mit einer Tropfenbehandlung gut beherrschbar ist, so dass entsprechende Augendruckkontrollen wichtig sind und ein Einsatz dieser Präparate im Falle eines grünen Stares (Glaukom) besonders zu überlegen ist. Ferner wird die natürliche Entwicklung eines grauen Stares, also einer Linsentrübung, durch Kortison beschleunigt, so dass entsprechend früher mit einer Operation des grauen Stars zu rechnen ist. Es sind 2 Kortisonpräparate gegen das diabetische Makulaödem verfügbar. Das eine Präparat besteht aus einer nicht auflösbaren kleinen Plastikhülle, aus der über 1-3 Jahre Fluocinolon in das Auge freigesetzt wird und entsprechend ein sehr langer Wirkeffekt mit nur 1 In-

jektion erreicht werden kann. Aufgrund der Tatsache, dass insbesondere schwere Augendruck erhöhungen, die sogar operative Intervention erfordern, bei 4-5% der Patienten mit diesem Präparat zu erwarten sind, ist es jedoch nur als „second line Präparat“, also Therapie der 2. Wahl, gegen das diabetische Makulaödem zugelassen, d.h. es kann eingesetzt werden, wenn andere Therapien nicht ausreichend wirken. Für diesem Fall ist es jedoch eine wertvolle langwirksame neue Option.

Mit einem Dexamethason-Implantat ist dagegen ein kürzer wirksames Kortison-slow release System seit kurzem ebenfalls gegen diabetisches Makulaödem zugelassen, bei dem der Wirkstoff Dexamethason aus einer Trägersubstanz freigesetzt wird, die sich Restfrei komplett im Auge auflöst und eine Wirkung immerhin über 4-6 Monate erlaubt. Da sehr schwere operationspflichtige Augendruck erhöhungen hier auch nach mehreren Injektionen nur bei sehr wenigen Patienten beobachtet wurden, ist das Dexamethason-Implantat auch als Alternative zu VEGF-Hemmern bei Seh-minderndem diabetischem Makulaödem einzusetzen, insbesondere wenn bereits der graue Star operiert wurde oder wenn z.B. andere Überlegungen für den primären Einsatz sprechen, z.B. bei erhöhtem Risiko thromboembolischer Erkrankungen (nach Schlaganfall etc.). Auch wenn natürlich zusätzliche Augendruckkontrollen danach wichtig sind, so ist doch bei dieser Therapie als Vorteil gegenüber der Anti-VEGF-Therapie die längere Wirkdauer zu nennen, so dass deutlich weniger Injektionen gerade in den ersten 2 Therapie-Jahren nötig sind, was die praktische Umsetzbarkeit deutlich einfacher und weniger belastend für den Patienten macht, als die Behandlung mit VEGF-Hemmern. Ein direkter Wirkvergleich zwischen Kortisonpräparaten und VEGF-Therapeutika in großen multizentrischen Studien ist noch nicht erfolgt, aber die gute Wirksamkeit beider Substanzgruppen ist unbestritten.

Durch die beschriebenen neu zugelassenen medikamentösen Therapiemöglichkeiten erhöht sich die Chance eines Diabetikers auch bei bereits bestehendem Makulaödem auf eine Sehverbesserung dramatisch gegenüber der Zeit, in der nur eine Lasertherapie zur Verfügung stand. Durch sorgfältige Auswahl der im Einzelfall besten Therapie, also eine individualisierte Therapie, sowie die Möglichkeit eines Therapiewechsels oder einer Kombination z.B. mit Lasertherapie kann die Behandlung nun dem einzelnen Patienten optimal angepasst werden, so dass das Risiko schwerer Sehbeeinträchtigung durch ein diabetisches Makulaödem in Zukunft deutlich abnehmen dürfte. Die neuen Präparate erhöhen also die Chancen im Kampf gegen ein diabetisches Makulaödem erheblich.

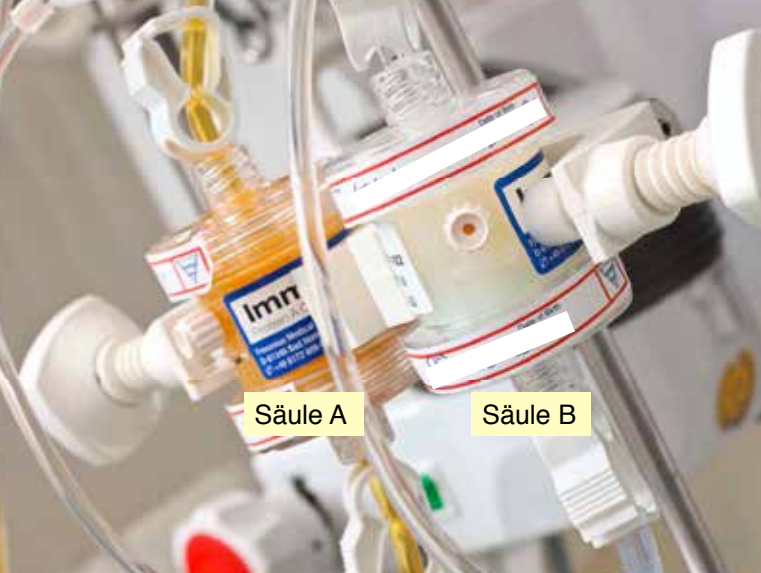


Informationen

■ **Dr. med. Georg Spital**
Augenabteilung
am St. Franziskus Hospital Münster
Hohenzollernring 74
48145 Münster
Tel.: 0251 9352711
www.augen-franziskus.de

■ **Deutscher Diabetiker Bund e.V.**
Käthe-Niederkirchner-Str. 16
10407 Berlin
Tel.: 030 / 420 824 980
Fax: 030 / 420 824 9820
E-Mail: info@diabetikerbund.de

■ **Initiativgruppe zur Früherkennung diabetischer Augenerkrankungen (IFDA)**
Mathildenstr. 8, 80336 München
1. Vorsitzender: Prof Dr M. Ulbig
Tel.: 089 / 51603027
www.diabetes-auge.de



Immunadsorption als Therapieverfahren der dilatativen Kardiomyopathie

Abb. 1:

Damit die Immunadsorption ununterbrochen durchgeführt werden kann, wird das aus dem Patientenblut gewonnene Plasma, das die Antikörper enthält, alternierend in eine von zwei Immunadsorptions-säulen geleitet. Die linke Säule (Säule A) wird mit Patientenplasma beladen und adsorbiert (bindet) die Antikörper. Gleichzeitig wird die rechte Säule (Säule B) regeneriert: Eine Spüllösung entfernt die Antikörper aus der Säule. Anschließend kann die Säule wieder für einen neuen Beladungszyklus verwendet werden und die linke Säule wird wieder gereinigt.

Quelle: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Bernhard P. ist 34 Jahre alt und hat vor vier Monaten einen schweren grippalen Infekt durchgemacht, von dem er sich nicht mehr richtig erholt hatte. Wenn er sich körperlich anstrengt, kommt er leicht außer Atem. Die Luftnot verschlechtert sich von Woche zu Woche. Der Hausarzt überweist ihn zum Kardiologen, der eine verringerte Pumpleistung des Herzens feststellt und ihn daraufhin zur weiteren Abklärung stationär in eine kardiologische Klinik einweist. Dort wird eine Herzmuskelerkrankung, die dilatative Kardiomyopathie (DCM) diagnostiziert.

Trotz Erfolge der medikamentösen Therapie der DCM ist ihre Prognose auch heute noch ernst. Bei erfolgloser medikamentöser Therapie der Herzinsuffizienz kann den betroffenen Patienten oftmals als einzige Therapieoption lediglich die Herztransplantation angeboten werden. Insofern sind alternative Therapiestrategien zur Behandlung der DCM von besonderem Interesse. Eine davon ist die Immunadsorption. Seit Jahren werden in der Kardiologie der Universitätsmedizin Greifswald Patienten im Rahmen einer größeren multizentrischen Studie mit dieser Methode behandelt.

Die DCM ist eine Herzmuskelerkrankung, die sich in einer wachsenden Größenzunahme beider Herzkammern und in einer kontinuierlichen Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion manifestiert. Nach der koronaren Herzkrankheit ist die DCM die häufigste Ursache der terminalen Herzinsuffizienz. Neuere Daten lassen eine hohe Prävalenz der DCM vermuten: Bei ca. 10 - 20% der Patienten, die wegen Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Pumpfunktion der linken Herzkammer in Therapiestudien eingeschlossen wurden, kann eine DCM als Ursache der Herzmuskelschwäche festgestellt werden.

Störungen des zellulären und humoralen Immunsystems bei dilatativer Kardiomyopathie

Die Ätiologie der DCM bleibt in vielen Fällen nach Ausschluss einer koronaren Herzkrankheit, einer hypertensiven Herzkrankheit, eines Herzklappenfehlers und eines chronischen übermäßigen Alkoholkonsums ungeklärt. Nach neueren Literaturan-

gaben werden ungefähr 30% der Fälle einer DCM durch genetische Faktoren, z. B. Mutationen und Polymorphismen in Genen für Struktur- und Membranproteinen des Herzmuskels verursacht. Bei der Mehrzahl der betroffenen Patienten wird jedoch angenommen, dass sich die Herzmuskelschwäche auf dem Boden eines Virusinfektes entwickelt. Kardiotrope Viren (Viren, die den Herzmuskel befallen) nisten sich im Herzmuskel ein und induzieren dort eine akute Myokarditis (Herzmuskelentzündung). Meist gelingt es dem Immunsystem, die schädlichen Viren zu beseitigen und die Myokarditis heilt aus. In einigen Fällen werden die Viren jedoch nicht vollständig entfernt und die Myokarditis schwellt weiter fort, oder aber die Myokarditis dauert an – trotz erfolgreicher Viruselimination. Im weiteren Verlauf chronifiziert dann die Myokarditis mit der Folge einer progredienten Schädigung des Myokardgewebes, die sich im Endstadium als DCM manifestiert. Hier wird angenommen, dass der initiale Virusinfekt eine Fehlregulation des Immunsystems verursacht. Neueren Befunden zufolge spielen Störungen des zellulären Immunsystems bei der Pathogenese der DCM eine entscheidende Rolle. Immunhistologische Untersuchungen (feingewebliche Untersuchungen) von Myokardbiopsien (Herzmuskelproben) haben gezeigt, dass in vielen Fällen einer DCM eine Inflammation (Entzündung) des Myokardgewebes (Herzmuskelgewebe) vorliegt. Im Myokardgewebe von Patienten mit DCM kann häufig immunhistologisch eine lympho- und monozytäre Inflammation (Entzündung mit Lymphozyten und Monozyten [Untergruppe weißer Blutzellen]) nachgewiesen werden. Diesen Befunden zufolge ist nicht nur bei



Prof. Dr. med. Stephan Felix



munsystems mit Bildung kardialer Autoantikörper diagnostiziert. Die Antikörper binden nicht an fremde Antigene, sondern an körpereigene Antigene (in diesem Falle Eiweißstrukturen des Herzens). Es handelt sich hierbei um Antikörper gegen unterschiedliche kardiale Zielstrukturen. Die funktionelle Bedeutung dieser kardialen Autoantikörper bei der DCM ist noch nicht eindeutig geklärt. Nach Myokardnekrosen können auch sog. Abräumantikörper gebildet werden, die gegen Proteinstrukturen abgestorbener Kardiomyozyten gerichtet sind. Folglich könnten kardiale Antikörper auch als ein Epiphänomen angesehen werden. Andererseits könnte kardialen Antikörpern auch eine kausale Rolle bei der Pathogenese dieser Myokardenerkrankung zukommen. Bei Patienten mit chronischer Myokarditis und DCM besteht eine Assoziation zwischen der Prävalenz von Autoantikörpern gegen kardiale Strukturen und einer Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion. Auch tierexperimentelle Befunde haben gezeigt, dass kardiale Antikörper eine Herzschädigung verursachen: Eine Immunisierung von Nagetieren gegen Eiweißstoffe der Zellmembran von Herzmuskelzellen induziert morphologische Veränderungen im Myokardgewebe, die einer DCM gleichen.



Prof. Felix während der Visite.
Quelle: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

einer chronischen Myokarditis, sondern auch bei einer DCM der Immunprozess noch aktiv. Es ist daher anzunehmen, dass sich die DCM auf dem Boden einer chronischen Myokarditis entwickelt hat und folglich die Myokarditis und die DCM unterschiedliche Stadien der gleichen Grunderkrankung darstellen: Die DCM ist das Endstadium der chronischen Myokarditis. Konsequenterweise wurde bei der Klassifikation der Kardiomyopathien der Begriff „inflammatorische Kardiomyopathie“ eingeführt, der das Krankheitsbild in seiner Kausalität besser beschreibt.

Auch das humorale Immunsystem spielt bei der Entstehung einer DCM eine Rolle. Das humorale Immunsystem ist für die Produktion von Antikörpern (Eiweißstoffe) zuständig. Diese Antikörper werden von Plasmazellen (spezialisierte weiße Blutzellen) gebildet. Die Antikörper binden sich an fremde Antigene (z. B. Oberflächenstrukturen von Viren und Bakterien) und unterstützen dadurch die Infektionsabwehr.

Bei Patienten mit Myokarditis und DCM werden in vielen Fällen auch Störungen des humoralen Im-

munsystems mit Bildung kardialer Autoantikörper diagnostiziert. Die Antikörper binden nicht an fremde Antigene, sondern an körpereigene Antigene (in diesem Falle Eiweißstrukturen des Herzens). Es handelt sich hierbei um Antikörper gegen unterschiedliche kardiale Zielstrukturen. Die funktionelle Bedeutung dieser kardialen Autoantikörper bei der DCM ist noch nicht eindeutig geklärt. Nach Myokardnekrosen können auch sog. Abräumantikörper gebildet werden, die gegen Proteinstrukturen abgestorbener Kardiomyozyten gerichtet sind. Folglich könnten kardiale Antikörper auch als ein Epiphänomen angesehen werden. Andererseits könnte kardialen Antikörpern auch eine kausale Rolle bei der Pathogenese dieser Myokardenerkrankung zukommen. Bei Patienten mit chronischer Myokarditis und DCM besteht eine Assoziation zwischen der Prävalenz von Autoantikörpern gegen kardiale Strukturen und einer Verschlechterung der kardialen Pumpfunktion. Auch tierexperimentelle Befunde haben gezeigt, dass kardiale Antikörper eine Herzschädigung verursachen: Eine Immunisierung von Nagetieren gegen Eiweißstoffe der Zellmembran von Herzmuskelzellen induziert morphologische Veränderungen im Myokardgewebe, die einer DCM gleichen.

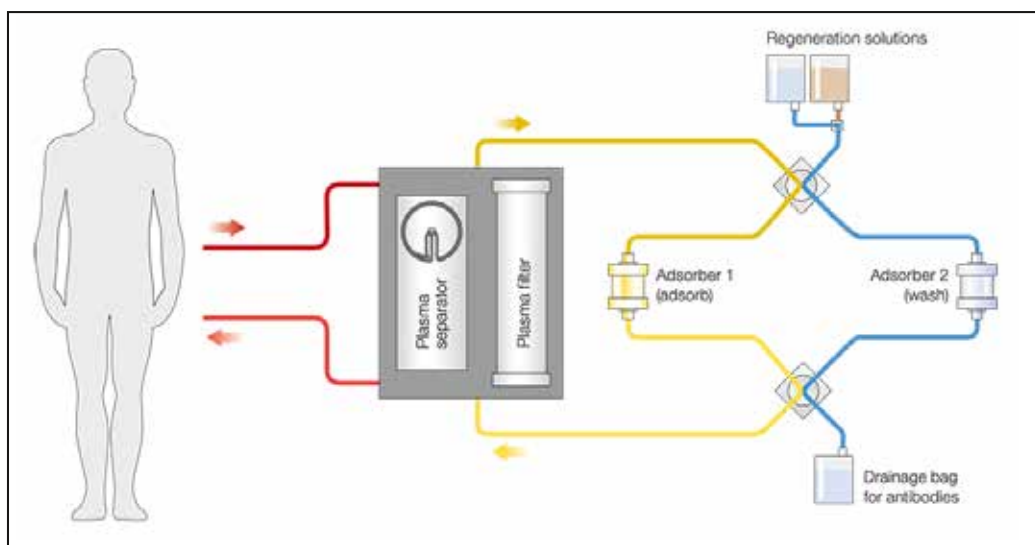
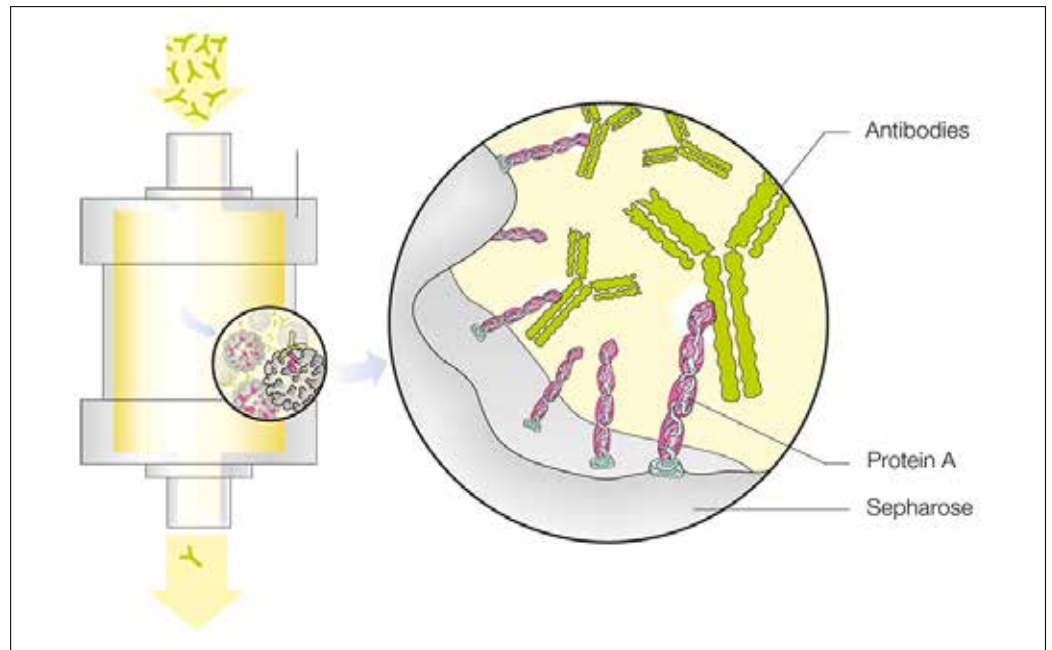


Abb. 2: Schematische Darstellung der Immunadsorption. Plasma wird mit einer Maschine vom Patientenblut getrennt und dann zur Entfernung von Antikörpern alternierend in zwei Immunadsorptionssäulen geleitet. Die Säulen entfernen selektiv Antikörper aus dem Plasma. Das so behandelte Plasma wird wieder in eine Vene des Patienten zurückgegeben.

Abb. 3 zeigt eine schematische Darstellung einer Immunadsorptions-säule, die mit Protein A gefüllt ist, das selektiv Antikörper aus dem Plasma bindet und dadurch entfernt.



sich in einer myokardialen Inflammation und in einer Produktion kardialer Autoantikörper manifestiert.

Die Immunadsorption als ein neues Therapieprinzip zur Behandlung der dilatativen Kardiomyopathie

Zirkulierende Antikörper können mit einer Immunadsorptionstherapie, einer Art Blutwäsche, aus dem Serum von Patienten mit Autoimmunerkrankungen entfernt werden. Hierfür nutzt man spezielle Adsorptionssäulen (Abbildung 1). Zunächst wird Patientenblut von einer Vene entnommen, und eine spezielle Maschine trennt das Plasma von den Blutzellen. Das Plasma wird dann alternierend in eine von zwei Immunadsorptionssäulen geleitet. Die eine Säule wird zur Adsorption (Bindung) der Antikörper mit Patientenplasma beladen (Abbildung 2). Die Immunadsorptionssäulen enthalten spezielle Moleküle (z. B. Protein A), welche die Antikörper selektiv binden und aus dem Plasma entfernen (Abbildung 3). Nach Entfernung der Antikörper wird das gereinigte Plasma wieder zusammen mit den getrennten Blutzellen in eine Vene zurück infundiert. Gleichzeitig wird die andere Säule regeneriert: eine Spüllösung entfernt die Antikörper. Anschließend kann die Säule wieder für einen neuen Beladungszyklus verwendet werden (Abbildung 1, 2).

Die Immunadsorption wird bei unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. dem Goodpasture-Syndrom, eine Nierenerkrankung oder dem Lupus erythematodes, eine Autoimmunerkrankung, die viele Organe befällt, eingesetzt. Wenn kardiale Autoantikörper bei der DCM eine funktionelle Bedeutung haben, müsste eine Immunadsorption folglich die Pumpfunktion von Patienten mit DCM günstig beeinflussen. Tatsächlich konnte in einer Pilotstudie erstmals gezeigt werden, dass bei Patienten mit

DCM und schwerer Herzinsuffizienz trotz optimal eingestellter Herzinsuffizienzmedikation eine zusätzliche Immunadsorptionsbehandlung, durchgeführt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen, zu einer signifikanten Besserung der kardialen Pumpfunktion führen kann. Diese Befunde konnten durch weitere kleinere offen kontrollierte Studien bestätigt werden. Weiteren Befunden zufolge kann eine Immunadsorption auch zu einer Besserung der Herzmuskulenzündung von Patienten mit Myokarditis bzw. inflammatorischer Kardiomyopathie führen.

Auch aufgrund dieser ersten klinischen Interventionsstudien ist anzunehmen, dass bei DCM-Patienten Störungen des humoralen Immunsystems mit Produktion kardialer Autoantikörper eine funktionell relevante Rolle spielen.

Fazit für die Praxis

Angesichts der bisher publizierten günstigen Effekte einer Immunadsorptionstherapie bei Patienten mit DCM, muss die Wirksamkeit dieses Therapieverfahrens wissenschaftlich durch eine prospektive multizentrische Studie weiter validiert werden, um die Ergebnisse der bisher durchgeführten kleineren Studien zu bestätigen. Aktuell wird deutschlandweit eine solche multizentrische Studie durchgeführt. Das leitende Studienzentrum ist die kardiologische Klinik der Universitätsmedizin Greifswald. Mit dieser kontrollierten Studie soll untersucht werden, ob bei einer DCM eine Immunadsorptionstherapie zu einer messbaren und relevanten Besserung der Pumpfunktion führt. In die Studie werden Patienten mit Herzinsuffizienz und DCM sowie schwerer Pumpfunktionsstörung der linken Herzkammer eingeschlossen. Erst nach erfolgreicher Durchführung einer solchen Studie kann eine allgemeine Empfehlung zur Behandlung von DCM-Patienten mit diesem Therapieverfahren diskutiert werden.

Informationen

■ Korrespondenzautor:

Prof. Dr. med. Stephan Felix
Klinik und Poliklinik für Innere
Medizin B
Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald
Sauberbruchstraße
17475 Greifswald
Tel: 03834- 86 – 0 Zentrale
Fax: 03834 86 80502

■ Sekretariat Kardiologie

Frau Mandy Kaatz
InnereB@uni-greifswald.de

■ Fresenius Medical Care Deutschland GmbH

61346 Bad Homburg v. d. H.
Else-Kröner-Straße 1
Telefon: +49 (0) 6172-609-0
Fax : +49 (0) 6172-609-2191
www.fmc-deutschland.com

Stammzelltransplantation – eine erfolgversprechende Therapieform

Chancen und Risiken

Bei einer Knochenmarktransplantation wird das Knochenmark des Empfängers mit dem Knochenmark des Spenders ersetzt. Dabei kommen heute vorwiegend Stammzellen aus dem Blut zum Einsatz, die nach Stimulation mit Wachstumsfaktoren wie bei einer Dialyse entnommen werden können.

Autologe und allogene Stammzelltransplantation

Die Knochenmarktransplantation ist eine Therapieform, die für viele Patienten eine gute Aussicht auf Heilung der Erkrankung bietet. Heutzutage wird die Knochenmarktransplantation meistens als Stammzelltransplantation durchgeführt. Das heißt, dass die Stammzellen aus dem Blut des Spenders genommen werden und keine operative Knochenmarkentnahme notwendig ist. Man unterscheidet die Stammzelltransplantation, bei der Stammzellen des eigenen Spenders zurückgegeben werden, von der, bei der Stammzellen eines anderen Menschen benutzt werden. Die Stammzelltransplantation mit eigenen Zellen (autologe Transplantation) wird vor allem bei multiplem Myelom und Lymphdrüsenkrebserkrankungen sowie seltener bei Hodentumoren eingesetzt. Hier geht es vor allem darum, eine hochdosierte Chemotherapie zu ermöglichen, die ohne Gabe von Stammzellen keine Erholung des Blutbildes zuließe. Bei der Transplantation mit Zellen eines anderen Menschen (allogene Stammzelltransplantation) bekommt der Patient ein neues Immunsystem, das zusätzlich zur vorbereitenden Chemotherapie und / oder Strahlentherapie gegen die Erkrankung wirkt. Daher kommen vor allem bösartige Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems also Leukämien sowie deren Vorstufen wie Myelodysplastische Syndrome für Transplantationen in Betracht. Auch gutartige Erkrankungen, die zu Problemen der Blutbildung führen, können entsprechend behandelt werden.

Vorbereitung und Durchführung

Die vorbereitende Therapie vor der eigentlichen Transplantation (Konditionierung) dient sowohl zur Behandlung der Erkrankung als auch zur Schaffung von Platz im Knochenmark für die Stammzellen des



Spenders. Stammzellen des Spenders können auf verschiedene Arten gewonnen werden. Früher wurde unter Narkose eine Knochenmarkentnahme durchgeführt. Heute werden meistens Blutstammzellen entnommen. Hierbei bekommt der Spender für mehrere Tage vorbereitende Spritzen mit einem Wachstumsfaktor für weiße Blutkörperchen. Diese Behandlung führt dazu, dass die blutbildenden Stammzellen aus dem Knochenmark ins Blut ausgeschwemmt (mobilisiert) werden. Sobald genügend Stammzellen im Blut vorhanden sind, was täglich gemessen wird, können diese mit einer Art Blutwäsche herausgefiltert werden. Die so gewonnenen Stammzellen können entweder sofort verwendet oder auch eingefroren werden, um später genutzt zu werden. Nach der Vorbereitung des Empfängers (Konditionierung) werden die Stammzellen des Spenders wie eine Bluttransfusion dem Empfänger übertragen. Wichtig ist, dass die Gewebemerkmale des Spenders zu den Gewebemerkmale des Empfängers passen. Dies wird durch umfangreiche Untersuchungen festgestellt. Bei Geschwistern liegt die Chance, passender Familienspender zu sein, bei 25 %. Für weiter entfernte Verwandtschaft, einschließlich Eltern, Kinder und Neffen, ist die Chance sehr gering. In Fällen ohne Familienspender wird heute in der Regel ein unverwandter Spender gesucht. Hierzu gibt es große Knochenmarkspenderdateien, die viele tausend freiwillige Spender führen. In Deutschland ist es damit für die meisten Patienten möglich, einen

Stammzellen werden wie eine Blutübertragung transfundiert, allerdings unter sterilen Bedingungen.



Prof. Dr. med. C. Müller-Tidow

nicht verwandten Spender zu finden. Für den Erfolg der Transplantation ist es heutzutage nicht ausschlaggebend, ob Familienspender oder nicht verwandte Spender genutzt werden. In seltenen Fällen kann auch eine Transplantation mit Stammzellen aus Nabelschnurblut oder von einem nicht gut passenden Familienmitglied durchgeführt werden.



Nach der Stammzelltransplantation erfolgen regelmäßige Untersuchungen, um eventuelle Komplikationen schnell erkennen zu können.

Mögliche Komplikationen

Durch die vorbereitende Therapie wird die Blutbildung des Empfängers komplett ausgeschaltet. Daher fallen die Blutzellen stark ab und es besteht die Gefahr, dass Infektionen und Blutungen auftreten. Nach der Infusion des Knochenmarks bzw. der Stammzellen dauert es ca. zwei bis drei Wochen, bis die Zellen angewachsen sind und genügend Blut produzieren können. Die Gabe einer Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation kann neben dem Verlust der eigenen Blutbildung auch zu Schädigungen anderer Organe wie Lunge, Leber, Niere und Herz führen. Daher werden die Patienten in der Zeit nach der Transplantation in besonderen Patientenzimmern mit Luftfilterung genau überwacht. Besonders Infektionen können in dieser Zeit bedrohlich sein und müssen frühzeitig erkannt werden. Hier gibt es eine ganze Reihe von Infektionen, die dem Patienten gefährlich werden können. Zu möglichen bakteriellen Infektionen können auch Pilze und Viren als Erreger in Frage kommen. Bereits bei Verdacht wird eine entsprechende Diagnostik und gegebenenfalls Therapie durchgeführt. Allerdings treten auch Komplikationen auf, die sonst sehr selten sind. Ein Teil dieser Probleme kann sich aus den unterschiedlichen Blutgruppen von Spender und Empfänger ergeben. Zusätzlich kommt es bei einigen Patienten auch zu Schädigungen der Gefäße in den verschiedenen Organen. Besonders in der Leber werden sowohl die Zellen der Gefäße als auch die Leberzellen selbst geschädigt, was zu einem seltenen aber gefährlichen Krankheitsbild führt, das als VOD (veno-occlusive disease) bezeichnet wird. Infolge dessen

klagen Patienten über Bauchschmerzen verbunden mit erhöhten Leberwerten (Bilirubin) sowie druckschmerzhafter Leber und Flüssigkeit im Bauchraum (Aszites) mit generell vermehrter Flüssigkeitseinlagerung im Körper. Dieses gefährliche Krankheitsbild muss rasch erkannt werden. Die Behandlung erfolgt mit einem kürzlich zugelassenem Medikament (Defibrotid). Hierdurch wird effektiv die Entzündung bekämpft, so dass die kleinen Gefäße in der Leber wieder durchgängig werden. Bei rechtzeitigem Einsatz des Medikamentes kann die Überlebensrate bei schwerer VOD erhöht werden.

Die venöse okklusive Leberkrankheit / VOD (auch hepatic sinusoidal obstruction syndrome, SOS) genannt, ist eine sehr seltene Erkrankung und die Folge eines Verschlusses der kleinen Lebervenen. Sie zeigt sich ähnlich einem Leberversagen mit Aszites, Lebervergrößerung und Anstieg des Bilirubinspiegels.

Die Erkrankung tritt als Komplikation nach Stammzelltransplantation oder bei hoch dosierter Chemotherapie auf. Weitere potentielle Auslöser können eine Bestrahlung der Leber, Lebertransplantation oder pflanzliche Alkaloide sein. Ferner gibt es eine seltene angeborene Erkrankung die sog. „hepatic veno-occlusive disease with immunodeficiency“.

Bei Kindern mit Stammzelltransplantation liegt die Häufigkeit bei 5 bis zu 60 Prozent, ist aber nicht auf diese Patientengruppe beschränkt. Die schwere Komplikation kann auch unter der Behandlung von Tumoren auftreten.

Nach erfolgreicher Transplantation – therapeutische Maßnahmen

Nach dem Anwachsen des Knochenmarks verändert sich auch das Abwehrsystem des Patienten. Dieses neue Abwehrsystem erkennt den Körper des Empfängers aber als „fremd“, so dass es für einige Monate medikamentös durch Immunsuppressiva unterdrückt werden muss. Nach einiger Zeit wird das neue Abwehrsystem aber tolerant gegenüber den Empfängerorganen. Daher können die Medikamente, die zur Unterdrückung des Immunsystems eingesetzt werden in der Regel nach einigen Monaten abgesetzt werden. Hier unterscheidet sich die allogene Stammzelltransplantation von der Transplantation von soliden Organen wie Herz, Niere, Leber und Lunge – bei diesen Patienten ist eine medikamentöse Unterdrückung des Abwehrsystems meistens lebenslang notwendig. Aufgrund der Immunsuppression und der nur zögerlichen Regeneration des Immunsystems besteht daher auch noch Monate nach Transplantation ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Hierfür werden die Patienten weiter engmaschig untersucht und bereits bei Verdacht auf eine Infektion behandelt. Trotz der medikamentösen Unterdrückung kann es zu einer Ab-

wehrrreaktion „Transplantat gegen Empfänger“ oder auf Englisch „graft versus host disease“ (GVHD) kommen. Hier sind meist Haut, Leber und Darm betroffen, obwohl prinzipiell alle Organe beeinträchtigt werden können. Durch weitere Therapiemaßnahmen wie fortgesetzte Immunsuppression kann diese „Transplantat gegen Empfänger“-Krankheit behandelt werden. Falls diese überschießende Abwehrreaktion chronisch wird, ist meist eine jahrelange medikamentöse Immunsuppression notwendig. Diese chronische GVHD ist die gefürchtetste Langzeitkomplikation nach allogener Stammzelltransplantation und ist bei schweren Verläufen auch heute nur unzureichend behandelbar. Diese GVHD kann Lebensqualität und Lebenserwartung nach allogener Stammzelltransplantation massiv beeinträchtigen. Andererseits hat diese „Transplantat gegen Empfänger“-Reaktion auch eine positive Seite, denn sie begünstigt eine besonders starke Reaktion gegen die ursprünglichen Leukämiezellen. Patienten mit GVHD erleiden daher wesentlich seltener ein Rezidiv der Erkrankung. Dies ist der eigentliche Grund weshalb zum Beispiel bei einer akuten Myeloischen Leukämie die Heilungsraten durch eine allogene Stammzelltransplantation gesteigert werden können.

Diese Transplantationsform wird daher heutzutage vor allem bei Patienten mit akuten Leukämien eingesetzt. Hier sind die Heilungsraten höher als bei Patienten, die nur mit Chemotherapie behandelt werden. Bei einem Rückfall (Rezidiv) von akuten Leukämien bietet die Stammzelltransplantation die beste Aussicht auf Heilung. Bei der chronischen myeloischen Leukämie wird nur selten zu dieser Maßnahme gegriffen. Sie kommt nur in Frage, wenn es zu einem Fortschreiten der CML in eine akute Leukämie / Blastenkrise gekommen ist oder wenn die ansonsten gut wirksamen Medikamente bei einzelnen Patienten nicht wirken. Bei der CLL (chronischen lymphatischen Leukämie) ist bei den meisten Patienten diese Therapieform nicht erforderlich. Die Stammzelltransplantation hat sich in den letzten Jahren deutlich weiter entwickelt. Die



Auch ein Trainingsprogramm gehört dazu, um die körperliche Fitness zu stärken.

Gefahren sind deutlich vermindert worden und die Wirksamkeit hat sich verbessert. Noch vor einigen Jahren wurden nur Menschen allogene transplantiert, die jünger als 50 Jahre alt waren. Problematisch hierbei ist, dass die meisten Patienten mit Leukämien deutlich älter als 50 Jahre sind. Das durchschnittliche Alter bei Akuter Myeloischer Leukämie liegt sogar bei 70 Jahren. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass auch eine weniger toxische (vorbereitende) Strahlen- und Chemotherapie ausreicht, damit die Stammzellen beim Empfänger anwachsen und trotzdem einen Transplantat gegen Leukämie-Effekt auslösen. Es hat sich gezeigt, dass es keine absolute Altersgrenze gibt, sondern dass das individuelle Risiko und das biologische Alter des einzelnen Patienten entscheidend ist. Daher ist die Stammzelltransplantation inzwischen auch für ältere Menschen eine wichtige Behandlungsoption bei Leukämien geworden.

In den letzten Jahren hat sich die allogene Stammzelltransplantation rapide weiter entwickelt. Die Therapie wird immer besser verträglich und erfolgreicher. Ein Ende dieser Entwicklung ist noch nicht abzusehen. Zukünftig wird es die Möglichkeit einer gezielten Beeinflussung der blutbildenden Zellen geben. So werden Leukämiezellen vom Immunsystem als fremd erkannt aber nicht die anderen Zellen des Empfängers. Durch Isolierung von Stammzellen wird es auch möglich sein, die verschiedenen Zelltypen im Transplantat gezielt zu beeinflussen.

Zusammengefasst handelt es sich bei der allogenen Stammzelltransplantation um eine moderne Therapiemethode, die für viele Patienten mit Leukämien und Lymphomen die einzige Aussicht auf Heilung darstellt. Chancen und Risiken müssen gemeinsam mit dem Patienten individuell besprochen und abgewogen werden.



Im Landeszentrum für Zell- und Gentherapie des Universitätsklinikums Halle (Saale) werden Stammzelltransplantationen durchgeführt.

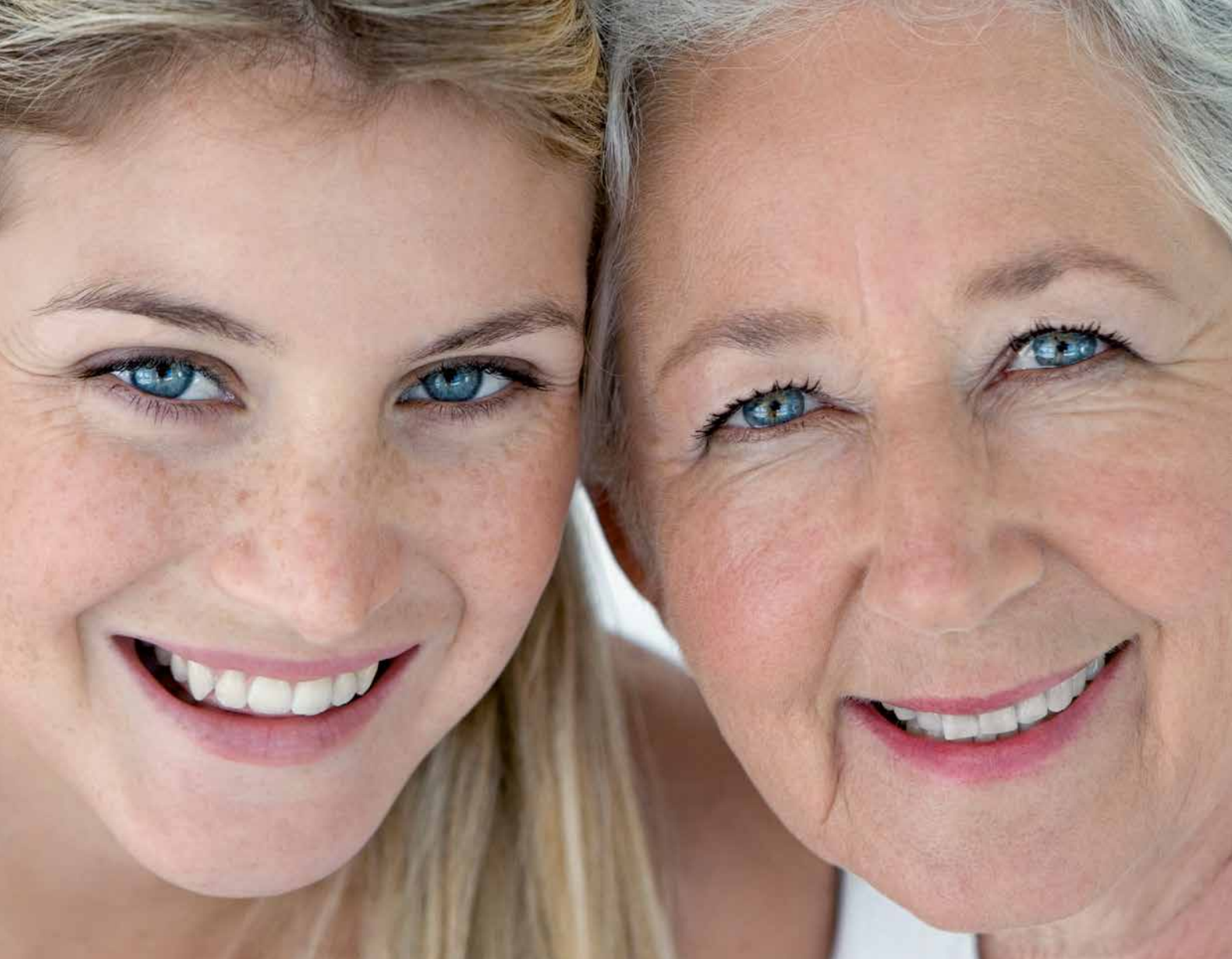
Informationen

■ **Prof. Dr. med. C. Müller-Tidow**
 Universitätsklinikum Halle (Saale)
 Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV
 Hämatologie und Onkologie
 Ernst-Grube-Str. 40
 06120 Halle (Saale)
 Telefon (0345) 557 - 2924
 Fax (0345) 557 2950
 innere4@uk-halle.de
 www.medizin.uni-halle.de/onkologie
 Fachkreise 24h Facharzt hotline
 unter: 0345-557-2925

■ **EUSA Pharma GmbH**
 Grillparzerstr. 18
 D-81675 München
 089 41109660
 www.eusapharma.com
 DEF/DEU/0042/1014
 DEF/AUT/0034/1014

■ **Berg und Tal e. V.**
 c/o Universitätsklinikum Essen,
 Westdeutsches Tumorzentrum (WTZ)
 KMT-Ambulanz
 Hufelandstr. 55, 45122 Essen
 Telefon: + 49 (0) 152 25773464
 (Anrufbeantworter)
 E-Mail: info@bergundtal-ev.de

■ **DKMS Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige Gesellschaft mbH**
 Kressbach 1
 72072 Tübingen
 T 07071 943-0
 F 07071 943-1499
 post@dkms.de



ASPIRIN[®] PROTECT



Wenn Ihr Herz besonderen Schutz braucht:

Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker!

Aspirin[®] protect 100mg / Aspirin[®] protect 300mg. Wirkstoff: Acetylsalicylsäure. **Anwendungsgebiete:** Aspirin protect 100mg: instabile Angina pectoris (Herzschmerzen aufgrund von Durchblutungsstörungen in den Herzkranzgefäßen) – als Teil der Standardtherapie; akuter Herzinfarkt – als Teil der Standardtherapie; zur Vorbeugung eines weiteren Herzinfarktes nach erstem Herzinfarkt (Reinfarktprophylaxe); nach Operationen oder anderen Eingriffen an arteriellen Blutgefäßen (nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen, z.B. nach aortokoronarem Venen-Bypass [ACVB], bei perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie [PTCA]); zur Vorbeugung von vorübergehender Mangel durchblutung im Gehirn (TIA: transitorisch ischämische Attacken) und Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien (z.B. vorübergehende Lähmungserscheinungen im Gesicht oder der Armmuskulatur oder vorübergehender Sehverlust) aufgetreten sind. Kawasaki-Syndrom – zur Entzündungshemmung für die Dauer der Fieber-Phase, - zur Vorbeugung gegen Blutgerinnsel bei Wandveränderungen der Herzkranzgefäße (prophylaktische Thrombozytenaggregationshemmung bei koronararteriellen Aneurismen). Aspirin protect 300mg: zur Vorbeugung eines weiteren Herzinfarktes nach erstem Herzinfarkt (Reinfarktprophylaxe). **Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.** Bayer Vital GmbH, 51368 Leverkusen, Deutschland, Stand: 10/2013



Bayer HealthCare
Bayer Vital