

# Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

2. Ausgabe 2018  
3,50 Euro

## Autoimmunerkrankungen

### Hashimoto-Thyreoiditis

Privat-Dozent Dr. med.  
Joachim Feldkamp



■ Chronisches Erschöpfungssyndrom  
Belastung mit endogenen Toxinen



■ Neuropathischer Schmerz  
Neuromodulation



■ Morbus Gaucher  
Eine lysosomale Speicherkrankheit

- 03 ■ **Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) aus Sicht des niedergelassenen Pneumologen**  
Sven Albrecht
- 06 ■ **Webbasierte Optimierung und Personalisierung der Hämophilie A-Therapie**  
Dr. med. Georg Goldmann  
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
- 09 ■ **Das Glaukom – Minimal- und mikroinvasive Chirurgieverfahren**  
Prof. Dr. Dr. med. Fritz Hengerer
- 12 ■ **Das Müdigkeits- und Erschöpfungssyndrom Eine Belastung mit endogenen Toxinen**  
Dr. med. Dirk Wiechert
- 15 ■ **Bladder pain syndrome Interstitielle Zystitis – Die grausame Unbekannte**  
Prof. Dr. med. Andreas Wiedemann
- 18 ■ **Rheumatoide Arthritis (RA) Leitsymptome, Diagnostik und Therapieprinzipien**  
Dr. med. Karolina Benesova  
Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz
- 21 ■ **Hashimoto-Thyreoiditis – eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse**  
PD Dr. med. Joachim Feldkamp
- 24 ■ **Herzinsuffizienz – eine Übersicht**  
Prof. Dr. med. Gülmisal Güder  
Prof. Dr. med. Georg Ertl
- 27 ■ **Morbus Gaucher – eine lysosomale Speicherkrankheit**  
Dr. med. Eugen Mengel
- 30 ■ **Neuromodulation – Schmerztherapie durch sanfte Stromimpulse**  
Mark Peczkowski  
Dr. Arnd Göppfarth
- 33 ■ **Moderne Gerinnungsfaktoren im Alltag**  
PD Dr. med. Mario von Depka Prondzinski  
Dr. med. Cornelia Wermes
- 36 ■ **Multiple Sklerose – eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems Zulassung von Ocrelizumab**  
Dr. med. Gisa Ellrichmann  
Prof. Dr. med. Ralf Gold
- 39 ■ **Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)**  
Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg



## Liebe Leser,

Bei einer sogenannten Autoimmunerkrankung (altgr. autós = selbst) richtet sich das Immunsystem gegen körpereigene Strukturen, die infolge einer Fehlregulation als körperfremd erkannt werden. Die ausgelöste Immunreaktion richtet sich somit gegen das eigene System, bestimmte Zellen, Organe oder Gewebe. Die betroffenen Patienten leiden unter massiven Krankheitssymptomen – meistens jedoch ohne gesicherte Diagnosestellung.

Autoimmune Erkrankungen sind vielfältig. Die bekanntesten Vertreter: Psoriasis, rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose und Typ-I-Diabetes mellitus werden sicher diagnostiziert und sind gut zu therapieren. Seltene Formen wie ein Systemischer Lupus erythematoses (SLE) oder eine Autoimmunenzephalitis werden oftmals fehlinterpretiert. Den betroffenen Patienten bleibt nur zu wünschen, dass in eine universitäre Spezialambulanz überwiesen wird. Der Kenntnisstand über verschiedene Autoimmunerkrankungen ist bislang noch immer mangelhaft.

Als Auslöser einiger Autoimmunerkrankungen werden unterschiedliche Viren diskutiert. Im Fokus: das Spektrum der Herpesviren. Selbst das chronische Erschöpfungssyndrom (CFS) ist mit einer viralen Infektion assoziiert. An der Charité laufen entsprechende Studien, die diesen Zusammenhang eindeutig belegen. Auch die autoimmun bedingte Hashimoto-Thyreoiditis, die im Verlauf zu einer chronischen Entzündung der Schilddrüse führt, ist keine seltene Autoimmunerkrankung und ursächlich für schwere Schilddrüsenunterfunktionsstörungen sowie ein endokrinologisches Ungleichgewicht. Die Variabilität der Symptomatik und der schleichende Verlauf erfordern eine Vorstellung beim Endokrinologen, der sich auf diese besondere Autoimmunerkrankung spezialisiert hat und eine geeignete Therapie im Sinne des betroffenen Patienten einleiten wird.

B. Reckendorf  
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben  
alkoholfrei und klimaneutral drucken.  
Unsere Druckverfahren halten  
qualitätsgeprüfte Standards ein.  
Durch die Kombination von neuester Technik  
und ökologischen Materialien sowie dem  
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate  
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-  
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.  
[www.bonifatius.de](http://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  
[www.forum-sanitas.com](http://www.forum-sanitas.com)  
[info@forum-sanitas.com](mailto:info@forum-sanitas.com)

**Redaktionelle Leitung**  
Birgit Reckendorf

**Redaktionelle Mitarbeit**  
S. Albrecht, Dr. med. K. Benesova  
PD Dr. med. M. von Depka Prondzinski  
Dr. med. G. Ellrichmann, Prof. Dr. med. G. Ertl  
PD Dr. med. J. Feldkamp, Prof. Dr. med. D. Felsenberg  
Dr. med. A. Göppfarth, Prof. Dr. med. R. Gold  
Dr. med. G. Goldmann, Prof. Dr. med. G. Güder  
Prof. Dr. Dr. med. F. Hengerer  
Prof. Dr. med. H.- M. Lorenz, Dr. med. K.- E. Mengel  
M. Peczkowski, Dr. med. C. Wermes  
Dr. med. D. Wiechert, Prof. Dr. med. A. Wiedemann

**Layout**  
Bonifatius GmbH, Druck|Buch|Verlag, Paderborn  
Elke Brosch, Katharina Witte,  
Michael Meermeyer|prepress  
[forum-sanitas@bonifatius.de](mailto:forum-sanitas@bonifatius.de)

**Bildredaktion|Bildbearbeitung**  
Elke Brosch, Michael Meermeyer

**Webdesign**  
Heiko Garzosch  
**Webmaster|Internetservice**  
Heiko Garzosch, [h.garzosch@forum-sanitas.com](mailto:h.garzosch@forum-sanitas.com)

**Bezug|Verteilung**  
Leserzirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg  
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH,  
[christine.boeddeker@bonifatius.de](mailto:christine.boeddeker@bonifatius.de)

**Titelbild**  
Klinikum Bielefeld-Mitte

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



# Die idiopathische Lungenfibrose (IPF) aus Sicht des niedergelassenen Pneumologen



Die idiopathische Lungenfibrose ist eine schwerwiegende Lungenerkrankung, die chronisch progredient verläuft. Sie gehört zu den seltenen Lungenerkrankungen (Definition maximal 5 von 10000 Menschen sind betroffen), deren Ursache bislang nicht geklärt ist. Sie stellt für den niedergelassenen Pneumologen oftmals eine Herausforderung dar, dies in Bezug auf Diagnose, Therapie und Verlaufsbeurteilung /-begleitung.

Das ambulante Lungenzentrum in Essen ist ein Zusammenschluss des MVZ Ruhrlandklinik gGmbH mit drei niedergelassenen Pneumologen. Durch den Zusammenschluss mit der Ruhrlandklinik in Essen sowie der Tätigkeit von 5 Pneumologen ist das Erkrankungsbild der IPF vergleichend zu anderen Praxen häufiger vorkommend.

## Einleitung

Die idiopathische Lungenfibrose gehört zur Gruppe der interstitiellen Lungenerkrankungen. Dies sind Erkrankungen, bei denen vornehmlich das Lungengewebe (Interstitium) und die Lungenbläschen betroffen sind. Es kommt zu einer Art Vernarbung des Lungengewebes und dies geht einher mit einem Dehnbarkeitsverlust der Lunge. „Das Wort „Lungenfibrose“ ist ein Oberbegriff für verschiedene Formen dieser Krankheitsgruppe. In etwa 50 % der Fälle bleibt der Auslöser für diese Erkrankung unbekannt. Man spricht von einer idiopathischen Lungenfibrose (IPF). Im Gegensatz zur rheumatischen Lungenfibrose ist die IPF nicht heilbar und zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur zwei Medikamente, um die Erkrankung zu verlangsamen. Folge der Erkrankung ist eine Behinderung des Übertritts von Sauerstoff aus den Lungenbläschen in das Blut. Charakteristisch ist ein progredienter Verlust an Lungenvolumen im Verlauf. Der Verlust an Lungenvolumen (FVC) ist mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert. Die Erkrankung führt häufig, insbesondere für unbehandelte Patienten, innerhalb von 2-4 Jahren zum Tod. Seit dem Jahr 2011 steht eine medikamentöse Therapie unter der Gabe von Pirfenidon (für die leichte und mittelschwere Form der Erkrankung) und seit dem Jahr 2015 unter der Gabe von Nintedanib (für die leichte, mittelschwere und schwere Form der Erkrankung) zur Verfügung. Für geeignete Patienten stellt die Lungentransplantation die letzte Möglichkeit der Therapie dar.

Die IPF ist eine seltene Erkrankung. Die Prävalenz dieser Erkrankung liegt bei 4 bis 29 Patienten pro 100000 Personen. Genauere Zahlen hierzu sind nur unzureichend bekannt. Obwohl die Ursache der Erkrankung nach wie vor unbekannt ist, kennen wir Risikofaktoren, die das Auftreten der Erkrankung begünstigen. Betroffen sind häufiger das männliche Geschlecht und das höhere Alter. Die gastroösophageale Refluxerkrankung, Rauchen, eine Exposition gegenüber Metall-, Holz-, Tier- und Pflanzenstäuben scheinen die Erkrankung zu begünstigen. Darüber hinaus werden genetische Faktoren diskutiert.

## Symptomatik der IPF

Der niedergelassene Pneumologe steht häufig als erster Ansprechpartner und Diagnostiker für symptomatische Patienten zur Verfügung. Patienten mit dieser Erkrankung bemerken eine oftmals über Wochen bis Monate fortschreitende Belastungsluftnot sowie einen trockenen Husten, der die Lebensqualität einschränkt. Da dies uncharakteristische Symptome sind und andere Erkrankungen zu ähnlichen Symptomen führen, wird die Diagnose der Erkrankung häufig verzögert. Ab Einsetzen der ersten Symptome bis zur sicheren Diagnose der Erkrankung vergehen durchschnittlich 1-2 Jahre – und dies mit dem Wissen, dass ein früher Therapiebeginn den Verlauf der Erkrankung verlangsamt. Es werden oftmals mehrere Ärzte kontaktiert, bis die Diagnose gestellt wird. Ein häufiger Grund für den ersten Besuch beim Pneumologen ist die Vorstellung des Patienten zur weitergehenden Abklärung einer Belastungsdyspnoe bzw. eines trockenen, persistierenden Hustens. Ein anderer Weg des pneumologischen Erstkontaktes ist, dass oftmals Vorbefunde existieren, die den Hausarzt zu einer weitergehenden Abklärung veranlassen. Dies kann ein radiologischer Befund einer computertomographischen Untersuchung, die eine Lungenfibrose be-



Sven Albrecht

Der niedermolekulare Tyrosinkinase-Inhibitor „Nintedanib“ steht für Erwachsene zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF) zur Verfügung und wird 2 x täglich als Weichkapsel mit der Standarddosis 150 mg eingenommen. Nintedanib ist eine der beiden von der Leitlinien-Kommission empfohlenen antifibrotischen Therapien für IPF. Der Wirkstoff reduziert signifikant die FVC-Abnahme und das unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung sowie dem Nachweis von Honigwabern in der hochauflösenden Computertomographie. (BR)

schreibt oder ein Krankenhausbericht sein, der nebenbefundlich eine Lungenfibrose nennt, obwohl der Krankenhausaufenthalt aus einem anderen Grunde erfolgt ist. Dies sind Zufallsbefunde, die zu einer weitergehenden Diagnostik führen. In unserem Zentrum findet darüber hinaus gehäuft auch ein Kontakt nach Diagnosesicherung zur weitergehenden Betreuung des Erkrankten statt.

### Diagnostik und Differentialdiagnostik

Wie bei allen Arztkontakten steht am Anfang der Diagnose neben der gezielten Anamnese die körperliche Untersuchung des Patienten. Hier kann ein sehr typischer Befund erhoben werden. Es imponiert der Auskultationsbefund einer Lungenfibrose, das basal betonte Knisterrasseln bei der Inspiration. Andere Zeichen der Erkrankung können die Lippenzyanose, Uhrglasnägel oder Trommelschlegelfinger sein, die auf eine chronische Hypoxämie zurückzuführen sind. Die Anamnese dient auch der ersten Abgrenzung von Differentialdiagnosen anderer Arten der Lungenfibrose, wie die der exogen allergischen Alveolitis, Lungenbeteiligungen bei rheumatischen Erkrankungen, einer arbeitsplatzbezogenen Anamnese, der Abfrage medikamentös toxischer Substanzen, aber auch z.B. einer Herzinsuffizienz, die einen ähnlichen Auskultationsbefund bieten kann.

Die ersten Befunde zur Diagnose einer Lungenfibrose können prinzipiell auch durch den Hausarzt gestellt werden. Spätestens dann ist der niedergelassene Pneumologe oder eine klinische Fachambulanz zu konsultieren. Neben der gezielten Anamnese, die in dieser Form vom Hausarzt nicht mehr geleistet werden kann, müssen lungenfunktionsanalytische Untersuchungen durchgeführt werden. Hier stellen die Ganzkörperplethysmographie sowie die Messung der Diffusionskapazität neben der Schweregradabschätzung und der Verlaufsbeurteilung wichtige Kriterien der Diagnostik dar. Der typische Befund einer Lungenfibrose ist die restriktive Ventilationsstörung (Dehnbarkeitsstörung der Lunge) sowie eine Erniedrigung der Diffusionskapazität, die schon in frühen Stadien der Erkrankung reduziert ist. Zur Abklärung einer respiratorischen Insuffizienz in Ruhe bzw. bei Belastung wird die Blutgasanalyse benötigt.

Eine weitergehende Diagnostik ist nach Ersterhebung der Befunde dann unumgänglich.

Benötigt wird zur Diagnose einer IPF eine Computertomographie in HR Technik (ohne Kontrastmittel). Hier ist ein interdisziplinärer Austausch des niedergelassenen Pneumologen mit einem erfahrenen Radiologen notwendig. Radiologisch findet sich bei der IPF ein UIP Muster mit einer subpleural basal betonten Fibrose, einer retikulären Zeichungsvermehrung, erweiterten Bronchien (Traktionsbronchien) sowie oft ein Honigwabernmuster (honey combing). Fehlen diese Zeichen in einem CT der Lunge ist eine Lungenfibrose vom Typ einer IPF dennoch nicht auszuschließen und bedarf einer weitergehenden Differentialdiagnostik.

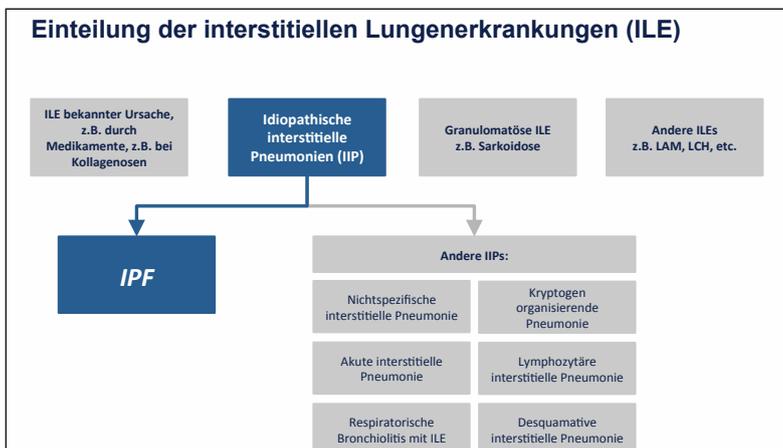
### Interdisziplinäre Zusammenarbeit im Sinne des Patienten

Die Diagnose einer IPF ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Der niedergelassene Pneumologe benötigt an dieser Stelle eine Zusammenarbeit mit einer pneumologischen Fachklinik bzw. einem Fibroseboard (multidisziplinäre Fallkonferenz). An dieser Stelle ist häufig auch eine Einweisung des Patienten zur weitergehenden Diagnostik (Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage, ggf. mit Kryobiopsie, laborchemische Untersuchungen z. B. auf rheumatische Erkrankungen) dringend notwendig.

Am Ende des Diagnoseweges sollte eine Vorstellung des Patienten, wie oben bereits erwähnt, in einem Fibroseboard stehen. Hier wird der einzelne Fall multidisziplinär diskutiert. Das Fibroseboard setzt sich aus einem Pneumologen, Radiologen, Pathologen sowie einem Thoraxchirurgen zusammen. Aus der Falldiskussion geht eine sichere Therapieentscheidung hervor. Der niedergelassene Pneumologe ist für die Umsetzung der Therapieentscheidung des Fibroseboards, für die Verlaufskontrolle, die Behandlung von Komplikationen sowie die Kontrolle der Therapie und der Erkrankung verantwortlich. Bei unklaren Fällen ist im Verlauf die Diagnose der Erkrankung kritisch zu überprüfen.

### Leitliniengerechte Therapieempfehlungen

2017 wurde ein Update zur medikamentösen Therapie der IPF im Sinne einer S2k Leitlinie veröffentlicht. Die Therapie der IPF hat sich innerhalb der letzten Jahre wesentlich im Sinne der Betroffenen verändert. Es stehen nunmehr zwei potente Medikamente zur Verfügung. Diese werden in dem Update zur Behandlung der IPF (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1-a) empfohlen. Nintedanib ein Tyrosinkinaseinhibitor, der die Wachstumsfaktoren VEGF, FGF und PDGF hemmt sowie Pirfenidon, dessen Wirkmechanismus nicht bekannt ist. Diese Substanzen führen zu einer verminderten Bildung von Kollagenfibrillen und verhindern hiermit ein Fortschreiten der Fibrose. Alte Regime (z.B. Triple Therapie), die lange Zeit die Standardtherapie darstellten, werden nicht mehr empfohlen. Hierzu ist die Datenlage eindeutig. Unsicherheiten bzw. keine



UIP-Befundmuster im HRCT

Retikuläre Veränderungen  
Fehlen bzw. nur geringe Milchglasstrübungen und auf andere Erkrankungen hinweisende Muster

Traktionsbronchiektasen

Honigwaben  
subpleurale, basale Prädominanz



Abbildung modifiziert nach Behr J et al. Pneumologie 2013; 67: 83-111.

klare Studienlage gibt es zu den Antazida (Wirkstoffe, die die Magensäure neutralisieren), insbesondere bei Erkrankungsbildern ohne Anzeichen von Reflux. Symptomatische Patienten sollen laut Empfehlung ab dato der Diagnosestellung antifibrotisch behandelt werden. Nur in besonderen Fällen ist laut der Empfehlung (genannt werden hier z.B. fehlende funktionelle Einschränkung oder aus anderen Gründen gestellte Diagnose durch Lungenresektat) ein Abwarten gerechtfertigt.

Dies erfordert aber eine engmaschige Kontrolle des Patienten, die quartalsmäßig erfolgen sollte. Unsicherheiten bestehen hinsichtlich der Patienten, die wir schon lange in einem stabilen Verlauf kennen und kontrollieren. Hierbei stellt sich die Frage, was wir mit den Patienten machen, die nach einem alten Schema (z.B. dem Triple Schema) behandelt werden und stabil sind. Unklarheiten bestehen auch, wann ein Therapiewechsel oder gar eine Beendigung der antifibrotischen Therapie erfolgen sollte, die zunächst als zeitlich unbegrenzt anzusehen ist. In der Leitlinie ist formuliert, dass die Entscheidung des Therapieabbruchs in Abstimmung mit dem Patienten getroffen werden soll. Die Wirkstoffauswahl ist unter Berücksichtigung des Schweregrades, des Nebenwirkungsprofils, der Komorbidität sowie der Komedikation in Abstimmung mit dem Patienten zu treffen. Dieses erfordert einen mündigen bzw. optimal „aufgeklärten“ Patienten.

Der klinische Verlauf der Lungenfibrose vom Typ einer IPF kann individuell variieren. Wir kennen Patienten, die sich im Verlauf langsam progredient verschlechtern, aber auch Patienten, die über Jahre stabil sind, Patienten, die sich schnell progredient verschlechtern und Patienten die durch Exazerbationen gefährdet sind. Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie kann der Verlauf im Einzelnen nicht vorausgesagt werden. Die Überlebenszeit des Patienten ist im Durchschnitt mit 2-4 Jahren stark verkürzt. Neben Fragen zur Therapiemöglichkeit und der etwaigen auftretenden Nebenwirkungen der Therapie quälen den Patienten Fragen der Zukunft: Wann benötige ich Sauerstoff, werde ich meine Arbeit weiter ausüben können, kann ich meine Familie in Zukunft versorgen oder bin ich im Verlauf auf fremde Hilfe angewiesen?

Für den niedergelassenen Pneumologen bedeutet diese Erkrankung engmaschige klinische sowie diagnostische Verlaufsbeurteilungen, laborchemische Kontrollen, ausführliche Gespräche mit Patienten sowie deren Angehörigen.

**Ergänzende Therapievorschläge**

Arztkontakte, die häufig nicht nur quartalsmäßig erfolgen, sondern zum Teil insbesondere bei klinischem Verdacht einer Verschlechterung (Exazerbationen, bronchopulmonale Infekte) kurzfristig notwendig sind, nehmen im Verlauf der Erkrankung zu. Die Industrie hat hierauf reagiert und bietet begleitend zu der medikamentösen Therapie eine Unterstützung des Patienten durch speziell geschultes Personal (Krankenschwestern) in einem sogenann-

ten „IPF care Programm“ an. Hier finden Patienten neben dem ärztlichen Gespräch Ratschläge, Unterstützung und Informationen zu Ihrer Erkrankung.

Neben der medikamentösen Therapie spielt auch die nicht-medikamentöse Therapie eine wichtige Rolle in der Behandlung der IPF. Ein Nikotinkonsum muss eingestellt, eine gastroösophageale Refluxerkrankung behandelt und eine Gewichtsabnahme bei Adipositas angestrebt werden. Aufgrund des Verlaufs der Erkrankung ist eine reaktive Depression häufig. Empfohlen ist die Einleitung einer stationären Rehabilitationsmaßnahme, die jedoch häufig nicht durch die zuständige Krankenkasse bewilligt wird. Der Heilmittelverordnungs-katalog sieht derzeit entgegen der schweren chronisch obstruktiven Bronchitis (FEV < 50%) noch keine Möglichkeit der Verordnung einer Atemphysiotherapie vor.

Da die Erkrankung im Verlauf fortschreitend ist, stellt sich die Frage der Therapieumstellung. In der S2k Leitlinie zur Behandlung der Lungenfibrose vom Typ einer IPF werden zwei wirksame Therapiealternativen genannt, die den Verlauf der Erkrankung begünstigen. Bei Fortschreiten der Erkrankung ist die Frage der Therapieumstellung zu diskutieren. Die Entscheidung über Umstellung bzw. Therapieabbruch stellt sich als schwierig dar, weil keine klare Definition für das Vorliegen des Krankheitsprogresses bzw. der Therapieeffektivität existiert.

Die Frage der Therapieumstellung ist unbedingt in Zusammenarbeit mit der klinischen Fachambulanz zu klären und erweist sich oftmals als einfacher, wenn der Patient bereits in einem Zentrum bekannt ist. Bei fortschreitender Erkrankung ist auch die Möglichkeit einer Lungentransplantation zu diskutieren. Bei einer „wahrscheinlichen“ oder „möglichen“ IPF ist dieses Vorgehen aus meiner Sicht heraus um so wichtiger, da der Krankheitsverlauf noch weniger vorhersagbar ist und ggf. im Verlauf eine Therapie eingeleitet werden bzw. abgeändert werden muss.

**Fazit**

Die idiopathische Lungenfibrose stellt eine interdisziplinäre Herausforderung sowohl in der Diagnostik als auch in der Therapie dar, der nur in konsequenter Zusammenarbeit von niedergelassenen Pneumologen und klinischen Fachambulanzen im Sinne der Patienten begegnet werden kann.

Moderne Wirkstoffe und Therapieansätze verlangsamen die Progression der idiopathischen Lungenfibrose, ermöglichen eine Verlängerung der Lebenszeit und eine Verbesserung der Lebensqualität der betroffenen Patienten.

**Informationen**

■ **Sven Albrecht**  
Ambulantes Lungenzentrum Essen  
Am Handelshof 1  
45127 Essen  
Tel.: +49-201-8217470  
Fax: +49-201-8217479  
www.ambulantes-lungenzentrum-essen.de  
info@ambulantes-lungenzentrum-essen.de

■ **Lungenfibrose e. V.**  
Dagmar Kauschka 1. Vorsitzende  
Kupferdreher Str. 114  
45257 Essen  
Tel.: 0201 – 48 89 90  
www.lungenfibrose.de

# Webbasierte Optimierung und Personalisierung der Hämophilie A-Therapie



Moderne Medikamente und neue Technologien haben die Behandlung von Blutgerinnungsstörungen in den letzten Jahren optimiert.

Die Hämophilie oder auch Bluterkrankheit genannt, ist eine angeborene, vererbte Blutgerinnungsstörung, bei der lebenslang ein Gerinnungsfaktor der zur Blutstillung notwendig ist im Blut fehlt. Die Hämophilie gehört zu den seltenen Erkrankungen. Sie tritt bei einem von etwa 5000 bis 8000 männlichen Neugeborenen auf. Beim unbehandelten Hämophilen ist die Blutstillung verzögert und unvollständig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen. Die Blutungen betreffen vorwiegend Muskeln, Gelenke und Haut, seltener innere Organe. In den 1950er-Jahren gelang die Unterscheidung zwischen Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) und B (Faktor-IX-Mangel) durch Biggs sowie 1984 die Klonierung der Gene F8 und F9 durch

Gitschier. Mit der Entwicklung moderner, lagerbarer und schnell zu applizierender Gerinnungskonzentrate und der Einführung des sogenannten „Home Treatment“ in den USA bzw. der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung in Deutschland durch Egli und Brackmann in den 1970er-Jahren gelang es, die Therapie für die betroffenen Patienten deutlich zu vereinfachen bei gleichzeitiger Steigerung der Effizienz.

Bei der klassischen Hämophilie unterscheidet man zwei Formen:

- die Hämophilie A, bei der der (Gerinnungs-) Faktor VIII und
- die Hämophilie B, bei der der Faktor IX fehlt.

Beide Bluterkrankheiten können in verschiedenen Schweregraden auftreten, wobei nur bei der schweren Hämophilie mit dem Auftreten von spontanen Blutungen (ohne äußere Einwirkung) zu rechnen ist.

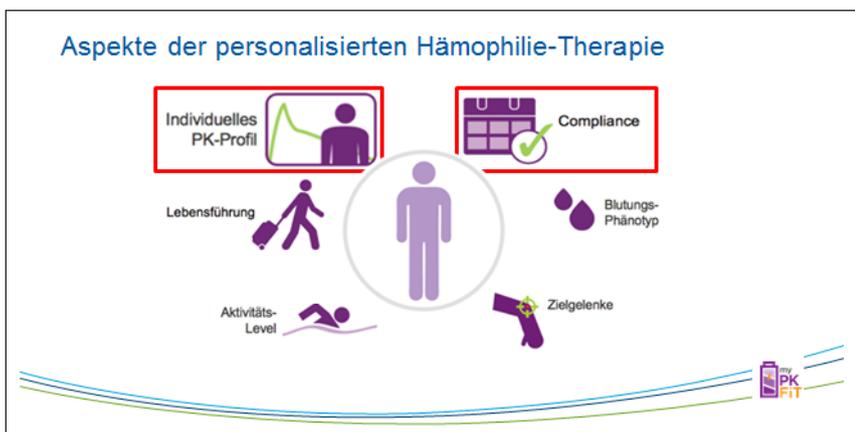
Die Hämophilie ist nicht heilbar, aber mit speziellen Medikamenten (Faktorkonzentraten), die den

fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzen, erfolgreich zu behandeln.

Ein Ziel der Forschung zu neuen Medikamenten für Bluter ist es, dieses Zeitintervall zu verlängern, oder vielleicht zukünftig sogar ohne intravenöse Injektion auszukommen.

Durch prophylaktische Injektionen von Faktor VIII(FVIII)-Präparaten, die heute in der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Hämophilie-Patienten durchgeführt werden können, lassen sich bei Patienten mit Hämophilie A Blutungen und einhergehende hämophile Arthropathien weitestgehend vermeiden. Bei der hämophilen Arthropathie handelt es sich um eine degenerative Veränderung der Gelenke verursacht durch wiederholte Einblutungen und einer daraus resultierenden chronischen Entzündung der Gelenkschleimhaut. Dies ist die häufigste klinische Manifestation der Hämophilie und betrifft vor allem das Ellenbogen-, Knie- und obere Sprunggelenk.

Derzeit übliche Prophylaxe-Regime zielen in der Regel darauf ab, dass die FVIII-Aktivität im Blut bei schwerer Hämophilie nicht unter 1% sinkt. Liegt der Wert darunter, besteht ein erhöhtes Risiko von Einblutungen in die Gelenke. Die Dauer zwischen Injektion und Erreichen des Talspiegels, bei dem eine erneute Injektion notwendig wird, hängt unter anderem von der Dosierung und der individuellen

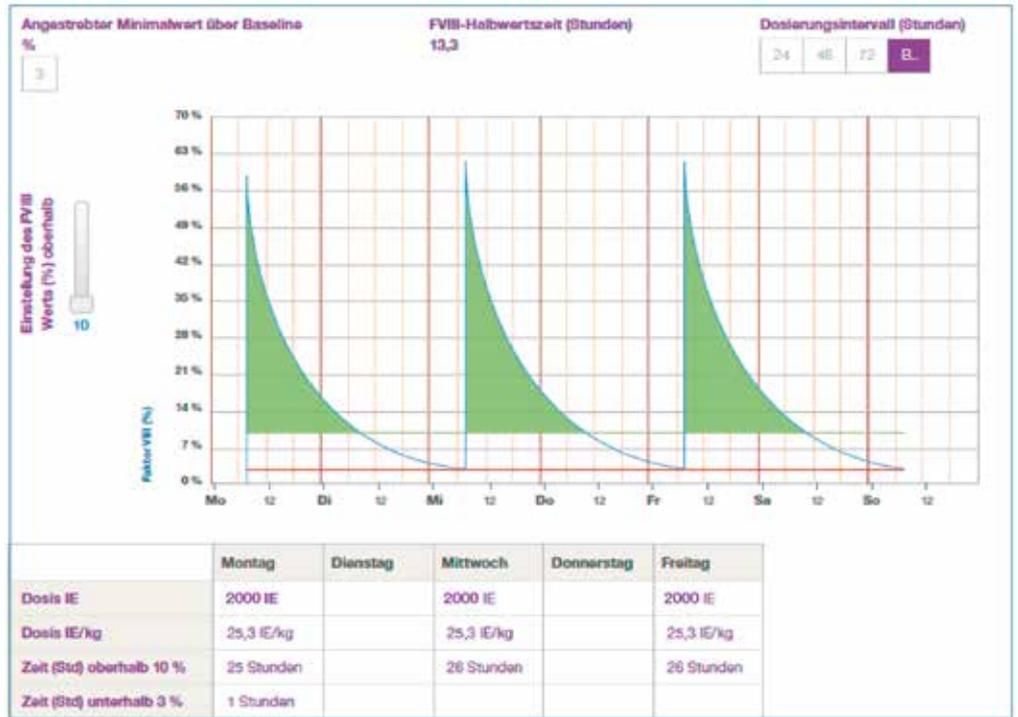


Halbwertszeit ab. Die Dosierung orientierte sich bislang meist ausschließlich am Körpergewicht des jeweiligen Patienten – doch inzwischen ist bekannt, dass unterschiedliche Faktoren Einfluss auf die FVIII-Halbwertszeit nehmen:

Die körperliche Aktivität des Patienten, die persönliche Lebensführung, die Zielgelenke und der Blutungsphänotyp sind entscheidend bei der individuellen Therapiesteuerung. Diese relevanten Parameter erschweren die persönliche Bewertung und Einschätzung durch den Patienten, ob seine aktuelle FVIII-Aktivität ausreichend ist, insbesondere bei Verletzungen oder sportlicher Aktivität.

### Das patientenspezifische Pharmakokinetik(PK)-Profil

Ein patientengerechtes, CE-zertifiziertes, webbasiertes Medizinprodukt zur Bestimmung des patientenspezifischen Pharmakokinetik(PK)-Profils (myPKFiT) ermöglicht in diesem Zusammenhang eine zuverlässige Unterstützung und Kontrolle. Es wurde speziell für Hämophilie A-Patienten entwickelt, die mit einem rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII-(rFVIII) behandelt werden und soll auch zukünftig für andere neue rFVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit verfügbar sein. „myPKFiT“ ermöglicht die Individualisierung der prophylaktischen Therapie und liefert ein umfassendes Konzept zur Ermittlung und zum Monitoring des Faktor VIII-Spiegels. Das System besteht aus zwei Komponenten: Einer umfangreichen webbasierten Anwendung für den Arzt und aus einer praktischen Patienten-App.



Simulation einer dreimal wöchentlichen Substitution mit einem rFVIII Präparat.

Die für die gezeigte Faktoraktivität benötigte Dosis beträgt bei diesem Patienten 2000 Internationale Einheiten (I.E.).

### Erstellung eines individuellen Pharmakokinetik-Profiles

Mit Hilfe der webbasierten Anwendung können Ärzte auf Basis von nur zwei Blutproben Informationen über die individuelle Halbwertszeit des rekombinanten Blutgerinnungsfaktors VIII (Octocog alfa /Advate®) bei Patienten mit Hämophilie A ermitteln.

Standardverfahren benötigen hierfür bis zu elf Blutproben. Mit myPKFiT lassen sich individuelle Behandlungspläne simulieren und visualisieren, was die Abstimmung zwischen Arzt und Patient fördert, und das Verständnis des Patienten um seine Erkrankung und der entsprechenden Therapie unterstützt. Damit kann die Wirksamkeit der Behandlung verbessert und Injektionsintervalle angepasst werden. Das bedeutet mehr Lebensqualität, eine erleichterte Therapiesteuerung und verbesserte Compliance.

Die Patienten-Application ermöglicht es betroffenen Patienten, ihren individuell berechneten Faktorspiegel jederzeit abzurufen und mit dieser mobilen Sicherheit ihren Alltag zu gestalten.

Die Aktivierung erfolgt mit einem QR-Code, der alle wichtigen Daten und Details zur individuellen Prophylaxe überträgt und vom Arzt zur Verfügung gestellt wird. Patienten haben mit Unterstützung dieser neuen Anwendung jederzeit einen Überblick über den aktuellen FVIII-Spiegel. Darüber hinaus kann der Faktorspiegel für einige Stunden im Voraus kalkuliert und berechnet werden, um beispielsweise anstehende körperliche Aktivitäten optimal eingestellt realisieren zu können. Wichtige Ereignisse wie Blutungen oder Injektionen werden mithilfe der integrierten Kalenderfunktion zuverlässig dokumentiert – und auch die jährliche Blutungsrate lässt sich mit myPKFiT darstellen.

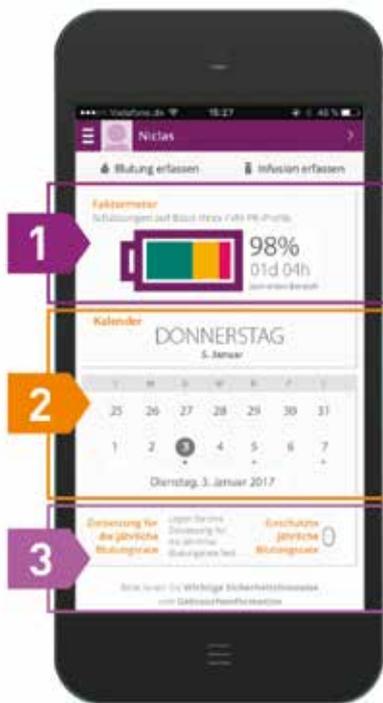


Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Bonn

Röntgenbilder: a. + b.) eines Kniegelenkes mit fortgeschrittener hämophiler Arthropathie



Dr. med. Georg Goldmann, Institut für experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Bonn



**1** **FAKTORMETER**  
Geschätzter FVIII-Spiegel  
(Faktor-VIII-Spiegel)

**2** **ABLÄUFE UND TAGEBUCH**  
Kalender für Zeitpläne und  
Dokumentation ihrer Infusionen/  
Blutungen

**3** **BLUTUNGSZÄHLER**  
Anzeige der angestrebten und  
geschätzten jährlichen Blutungsrate

Mit Unterstützung der myPKFiT App können Patienten den Status ihrer Prophylaxe mit einem rekombinanten FVIII Präparat jederzeit zuverlässig kontrollieren. Behandelnde Ärzte können individuelle Patienteneinstellungen vornehmen; Patienten bietet die App ein hohes Maß an Mitbestimmung und Sicherheit

## Das Hämophiliezentrum Bonn

Das Hämophiliezentrum Bonn ist seit über 40 Jahren eines der größten Hämophiliezentren weltweit. Jährlich werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von 30% ausmachen. Jährlich werden circa 200 Hämophiliepatienten operiert und durch die verschiedenen Kliniken der Universitätsklinik Bonn interdisziplinär betreut. Alle Abläufe und Organisationsstrukturen sind hier für die Hämophiliebehandlung optimiert. Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept. Viele Patienten fahren über 100 km zu ihrem Behandlungszentrum. Das Bonner Hämophiliezentrum behandelt derzeit etwa 20% aller schwer betroffenen Hämophilie A-Patienten in Deutschland. Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Herrn Dr. Hans Hermann Brackmann bereits in den frühen 70er Jahren eingeführte Konzept der ärztlich kontrollierten (Heim-)Selbstbehandlung der Hämophilie. Dabei erhalten Patienten Faktorkonzentrate und werden angeleitet sich selbstständig eine bestimmte Menge in einem bestimmten Intervall (z.B. 2-3 / Woche) in die Vene zu applizieren. Dieses hat den Vorteil spontanen Blutungen vorzubeugen und damit Blutungskomplikationen und das Entwickeln von Gelenkschäden zu verhindern.

Das Hämophiliezentrum verfügt für ambulante und stationäre Patienten - zudem über einen rund um die Uhr besetzten ärztlichen Notdienst sowie eine eigene psychosoziale Betreuung der Patienten und ihrer Angehörigen über eine angegliederte psychologische Beratungsstelle.

Ergänzend gehört zum Hämophiliezentrum ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapie relevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden/7 Tage) durchgeführt werden.

Ein weiterer Grund für die überregionale Bekanntheit des Hämophiliezenters Bonn, ist die seit über 40 Jahren bestehende enge Kooperation mit den ärztlichen Kollegen aus der Orthopädie in Form einer ausschließlich für Patienten mit angeborenen Blutungsleiden bestehenden wöchentlichen Spezialprechstunde. Durch diese hämostaseologisch-orthopädische Spezialprechstunde und die entsprechende perioperative Betreuung bieten wir Patienten

mit Gerinnungsstörungen die Möglichkeit elektive Operationen sicher durchführen zu lassen.

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



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg  
Institutsdirektor

## Informationen

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

■ Shire Deutschland GmbH  
Friedrichstraße 149  
10117 Berlin  
Telefon +49 (0) 30 206 582 – 0  
www.shire.de/com  
www.myPKFiT.de  
Email: info.de@shire.com

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.  
Bundesgeschäftsstelle  
Remmingsheimer Str. 3D  
72108 Rottenburg am Neckar  
Telefon: +49 (0) 2224 980 5988  
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

Desweiteren finden Patienten auf der entsprechenden Website online alle relevanten Informationen zum Gebrauch der Applikation. Unter anderem wird die komplexe Bestimmung der individuellen FVIII-Halbwertzeit leicht verständlich dargestellt. Alle Informationen darüber, wie myPKFiT das Leben mit Hämophilie A erleichtern kann, werden auf der Website verständlich und patientengerecht bereitgestellt. Im Fokus steht dabei eine Videosequenz, in der die wichtigsten Fragen und Fakten nutzerfreundlich thematisiert werden.

### Eine optimierte Hämophilie A-Therapie

Die neue mobile Anwendung intensiviert die Abstimmung zwischen Arzt und Patient – eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung für Hämophile. Zusätzlich erhöht diese Form der online-Kontrolle die persönliche Sicherheit bezüglich der Blutungsprophylaxe und erlaubt eine individuelle und damit genauere Bestimmung der Dosierung sowie des Injektionsintervalls. Sie kann dazu beitragen, die Wirksamkeit der Therapie zu verbessern, ggf. Injektionsintervalle anzupassen und damit in einigen Fällen Injektionen reduzieren. Darüber hinaus trägt die bildliche Darstellung des berechneten Faktorspiegels zu einer Verbesserung der Compliance bei. Nach bisherigen Erfahrungen ist die Bedienung der App unkompliziert; die neue Technologie wird von den meisten Patienten sehr gut angenommen und erfolgreich Therapie-begleitend eingesetzt.

# Das Glaukom

## Minimal- und mikroinvasive Chirurgieverfahren

**Der Begriff „Glaukom“ (umgangssprachlich „Grüner Star“) fasst unterschiedliche Augenerkrankungen zusammen. Allen gemein ist eine Schädigung des Sehnervs, was mittel- bis langfristig eine Einschränkung des Sehvermögens bedeutet.**

Im Gegensatz zum Grauen Star (der Eintrübung der Augenlinse) wird der Grüne Star von den Betroffenen oft nicht bemerkt, da die Erkrankung schleichend verläuft. Dabei ist das Glaukom die zweithäufigste Ursache für eine Erblindung. Jeder Mensch ab 40 Jahren trägt ein gewisses Risiko, an einem Glaukom zu erkranken. In Deutschland sind etwa 50 Millionen Menschen älter als 40 Jahre; 5 Millionen Patienten leiden unter einem erhöhten Augeninnendruck, dem Hauptrisikofaktor, um ein Glaukom zu entwickeln.

Aktuell sind rund 800.000 Menschen an einem Glaukom erkrankt, und vermutlich gibt es weitere 500.000 Betroffene, denen ihre Erkrankung weder bewusst noch bekannt ist.

Im Auge wird von einem bestimmten Gewebe, dem sog. „Ziliarkörper“ das Kammerwasser gebildet, welches mit einem erhöhten Augeninnendruck in Zusammenhang steht. Diese besondere Flüssigkeit enthält essentielle Nährstoffe für das Auge und leitet gleichzeitig Stoffwechsel-Abbauprodukte aus. Bei gesunden Augen besteht eine ausgewogene Balance zwischen der Produktion und dem Abfluss des Kammerwassers. Bei erhöhtem Augeninnendruck ist in der Regel der Abfluss des Kammerwassers gestört. Dieses sollte überwiegend über ein schwammartiges Gewebe (das Trabekelmaschenwerk) über den Kammerwinkel in den sogenannten Schlemmkanal und dann in das normale Blutgefäßsystem abfließen. Ist die Durchlässigkeit dieses Gewebes gestört, kommt es zu einem Rückstau des Kammerwassers im Auge und damit zu einer Druckerhöhung. Im Bereich der empfindlichen Nervenfaserschicht der Netzhaut bewirkt dies eine Druckbelastung, die bei anhaltend zu hohem Augeninnendruck zum Absterben von Nervenzellen führen kann.

### **Glaukome unterschiedlicher Genese**

#### **Risikofaktoren**

Die am weitesten verbreitete Glaukomform ist das sogenannte „Offenwinkelglaukom“.

Normalerweise liegt der Normwert für den Augeninnendruck bei 15-22 mmHg, aber auch ein

Druck von 20 mmHg kann für einige Patienten schon individuell zu hoch und somit folgenschwer sein. Wichtig ist es daher, regelmäßig beim Augenmediziner vorstellig zu werden. Mindestens ab dem 40. Lebensjahr ist eine regelmäßige Kontrolle des Augeninnendrucks und des Augenhintergrundes dringend erforderlich.

Liegen entsprechende Risikofaktoren vor, dann sollte die Glaukom-Früherkennung bereits ab dem 35. Lebensjahr erfolgen.

Die Häufigkeit der Glaukomerkrankung steigt signifikant mit dem Alter. Mit jeder Altersdekade steigt das Glaukomrisiko um den Faktor 1,73, also um 73 Prozent. Ein erhöhter Augeninnendruck stellt den Hauptrisikofaktor beim Glaukom dar, aber es gibt auch Glaukomformen, wie das Normaldruck-Glaukom, bei denen der Augendruck nicht erhöht ist.

Zu den weiteren wichtigsten Risikofaktoren zählen eine genetische Disposition, Kurzsichtigkeit, Gefäßerkrankungen, Diabetes und Schwankungen des Blutdrucks.

Die Untersuchungen für die Glaukom-Früherkennung gehören nicht zu den kostenlosen Vorsorgeuntersuchungen, sondern müssen im Rahmen der individuellen Gesundheitsleistungen (IGeL) vom Patienten selbst bezahlt werden.

Zur weiteren Differentialdiagnostik sind eine Gesichtsfeldmessung, eine Betrachtung des Sehnervenkopfes und das Erfassen der Nervenfaserschichtdicke der Netzhaut indiziert. Diese Untersuchungen geben darüber Aufschluss, ob schon Schädigungen vorliegen und dienen gleichzeitig der Verlaufs- und Therapiekontrolle.



*Prof. Dr. med. Gerd Auffarth,  
Ärztlicher Direktor der Klinik,  
im Operationssaal*



*Prof. Dr. Dr. med.  
Fritz Hengerer*



Das kleinste Implantat im menschlichen Körper: der iStent inject®

## Therapieoptionen

Die Therapie einer Glaukomerkrankung besteht nach Festlegung des Zieldrucks in einer konsequenten Senkung des Augeninnendrucks.

Zunächst wird der Augenarzt die Augen gründlich untersuchen und nach einer familiären Vorbelastung und anderen möglichen systemischen Grunderkrankungen fragen. Auf Basis dieser Ergebnisse wird für jedes Auge ein individueller Ziel-Augeninnendruck festgelegt, den es mit der Therapie zu erreichen gilt. Im weiteren Verlauf wird dann regelmäßig ge-

- und ob Schädigungen des Sehnervs auftreten oder zunehmen.

Es stehen unterschiedliche Therapieoptionen und Behandlungsmodelle zur Verfügung. Der Augenmediziner wird in Abstimmung mit seinem Patienten das optimale Therapieregime auswählen und verordnen.

### Augentropfen zur Senkung des Augeninnendrucks

Zunächst kann über die Gabe von speziellen Augentropfen versucht werden, den Zieldruckwert zu erreichen. Drucksenkende Augentropfen verringern entweder die Produktion des Kammerwassers oder sorgen für eine Verbesserung des Abflusses vom Kammerwasser aus dem Auginneren. Dabei werden verschiedene Wirkstoffe schon seit mehreren Jahrzehnten grundsätzlich erfolgreich eingesetzt. Allerdings mangelt es bisweilen an der nötigen Compliance des betroffenen Patienten: Die Augentropfen werden oftmals nicht konsequent und regelmäßig angewendet. Somit ist eine sichere The-

rapie bzw. Augeninnendrucksenkung nicht immer gewährleistet.

Werden unterschiedliche Augentropfen vom Patienten benötigt, so muss ein zeitlicher Abstand von etwa 10 Minuten zwischen den beiden Anwendungen unbedingt beachtet werden. Das ist erfahrungsgemäß für einige Patienten sehr mühsam, die aufgrund ihres Krankheitsbildes auf mehrere Präparate angewiesen sind.

Viele Patienten reagieren auf Augentropfen mit unterschiedlichen Symptomen wie Juckreiz, Brennen, Fremdkörpergefühl und empfinden zusätzlich die tägliche Anwendung der Augentropfen als eine lebenslange Belastung. Andere Patienten haben aufgrund von schweren Erkrankungen Schwierigkeiten die Augentropfen korrekt anzuwenden oder sind überfordert, wenn unterschiedliche Präparate und Medikamente verordnet wurden.

### Glaukom-Operationen – vom Skalpell über den Laser zu minimal-invasiven Eingriffen

Viele der bereits seit Jahrzehnten angewandten großen Glaukomchirurgie-Verfahren (wie z.B. die Trabekulektomie), welche die Bindehaut des Augapfels eröffnen und über eine Fistel einen Abflussweg aus dem Auginneren ermöglichen, lassen leider über die Jahre in ihrer therapeutischen Wirkung nach. Durch Verwachsungen ist sogar in Folge ein erneuter Anstieg des Augeninnendrucks zu erwarten.

Auch die weniger invasiven Laserverfahren wie z.B. die Argonlaser-Trabekuloplastik oder die Selektive Lasertrabekuloplastik führen oft langfristig nicht zum gewünschten Erfolg.

Daher wurden verschiedene neue Therapieansätze diskutiert und entsprechende innovative Operationsverfahren entwickelt, mit dem Ziel, das Operationsrisiko durch einen minimal-invasiven Eingriff zu minimieren.

Der Stent aus Titan ist das kleinste Implantat, das in der Humanmedizin derzeit zur Verfügung steht.

- Die zwei Miniatur Stents werden in einem mikrochirurgischen Eingriff über das Trabekelwerk in den Schlemmschen Kanal eingeführt – auch im Rahmen einer kombinierten Kataraktoperation.
- Die Mikro-Bypass-Technologie stellt den natürlichen Abflussweg des Kammerwassers durch eine dauerhafte Mikro-Öffnung wieder her.
- Ziel ist eine langfristige konstante Drucksenkung. In einer kürzlich veröffentlichten 5-Jahres-Studie waren 42 % der Patienten bei der letzten Untersuchung ohne zusätzliche Glaukommedikation.
- Das Implantat bewahrt dem Augenarzt alle Optionen für spätere ggfs. notwendige weitere therapeutische oder operative Glaukomtherapien.



- Das Material „Titan“ ist für seine gute Körperverträglichkeit bekannt und hat sich in der Chirurgie längst in Bezug auf Biokompatibilität bewährt.

Heutzutage kann durch eine Vielzahl von minimal- oder mikroinvasiven Glaukomchirurgie-Verfahren bei vielen Patienten eine dauerhafte Senkung des Augeninnendrucks erreicht werden. Diese besonderen neuen Formen der Glaukomchirurgie mit Mikroimplantaten wie z.B. dem iStent inject werden in den nächsten Abschnitten näher erläutert. Hierbei handelt es sich um Stents mit einer vergleichbaren Funktion wie bei der Stent-Implantation als Bypass bei Herzerkrankungen. Mit einem Stent-Bypass in der Herzchirurgie soll ein verengtes Gefäß aufgeweitet werden, damit das Blut wieder fließen kann, bei den Glaukom-Stents wie dem iStent inject wird das verlegte oder verstopfte schwammartige Trabekelmaschenwerk überbrückt, so dass das Kammerwasser wieder aus dem Auge abfließen kann.

Die Mikroimplantate senken sehr effektiv den Augeninnendruck und werden entweder im natürlichen Abflusssystem des Augenwinkels (Kammerwinkel) platziert oder eröffnen durch die Verlegung von kleinen Mikroimplantaten aus dem Auginnen unter die Bindehaut einen Abfluss des Kammerwassers. An unserer Universitäts-Augenklinik in Heidelberg werden seit mehreren Jahren sowohl im Rahmen von Studien als auch im Bereich der regulären Krankenversorgung viele Patienten mit diesen Mikroimplantaten erfolgreich versorgt.

Gerade die Mikroimplantate zur Verbesserung des natürlichen Abflusses sind bei vielen Patienten in der Lage, eine deutliche Verminderung des Augeninnendrucks herbeizuführen. Dabei kommt sehr häufig das kleinste im menschlichen Körper einzusetzende Implantat aus Titan zur Anwendung: Der sogenannte "iStent inject" der Firma Glaukos wird während der Operation, welche nur wenige Minuten dauert, direkt in das Trabekelmaschenwerk im Kammerwinkel des Patienten eingesetzt, überbrückt das Gewebe und bietet dem Kammerwasser einen Abfluss in den dahinter gelegenen Schlemmkanal. Somit ist über einen Bypass des Trabekelmaschenwerks, ähnlich wie bei einer Bypass-Operation in der Kardiologie, ein besserer Abfluss des Kammerwassers in den natürlichen Abflussweg dauerhaft hergestellt.

Der minimal-invasive Eingriff kann in Allgemeinnarkose oder örtlicher Betäubung, entsprechend dem Patientenwunsch und dem Allgemeinbefinden, stattfinden.

In den meisten Fällen kann bei den Patienten eine langfristige konstante Drucksenkung beobachtet werden. Größere Studien belegten auch über 5 Jahre eine dauerhafte Drucksenkung – ohne zusätzliche Augentropfen. Dies bedeutet für die Patienten eine deutliche Steigerung an Lebensqualität, da sie meist nicht mehr auf ihre Augentropfen zur Drucksenkung stetig angewiesen sind oder zumindest weniger häufig tropfen müssen.

Die winzigen Titan-Stents sind im menschlichen Körper sehr gut verträglich. Das Material "Titan" hat sich in vielen anderen Bereichen der Chirurgie als absolut zuverlässig und biokompatibel bewährt.

Ein weiterer Vorteil dieser Operationsmethoden, welche den natürlichen Abflussweg des Auges benutzen, stellt die Möglichkeit dar, auch im weiteren Verlauf des Lebens bei einem möglichen Fortschreiten der Erkrankung erneut mikroinvasive Implantate einzusetzen oder auf andere, auch klassische glaukomchirurgische Verfahren zurückzugreifen.

Daher entscheiden sich viele Augenärzte mittlerweile bereits bei der Operation des Grauen Stars (der Trübung der menschlichen Augenlinse) bei gleichzeitig vorliegendem Grünen Star, diese Implantate im Kammerwinkel zu platzieren. Damit kann den Patienten in zweifacher Hinsicht geholfen werden: Zum einen wird die trübe Augenlinse durch eine klare Kunstlinse ersetzt und somit eine Verbesserung der Sehschärfe ermöglicht, zum anderen kann sehr effektiv – im Rahmen nur eines gemeinsamen Eingriffs – auch der Augeninnendruck gesenkt werden. Viele Patienten müssen nach dieser Operation dauerhaft keine Augentropfen mehr zur Drucksenkung anwenden.

Darüber hinaus gibt es noch andere Mikroimplantate im Bereich des Kammerwinkels, welche teilweise noch im Rahmen von Studien erprobt werden.

### **Erfolgsrate**

In vielen Studien konnte die Wirksamkeit des iStent inject über mehrere Jahre erfolgreich bewiesen werden. Auch kürzlich veröffentlichte Ergebnisse einer Multicenter-Studie belegen klar die hohe Erfolgsrate der individuellen Augeninnendrucksenkung. Mehr als 50% der Patienten sind auch nach einem Jahr ohne Augentropfen zur Drucksenkung sicher im Zieldruckbereich angekommen. Dies bedeutet für die Patienten eine wesentliche Steigerung an Lebensqualität. Auch hinsichtlich der Sicherheit der Verfahren zeigt die deutlich geringere Komplikationsrate bei vielen mikroinvasiven Glaukomimplantaten einen deutlichen Vorteil gegenüber den großen Filtrationsoperationen.

Die minimalinvasive Chirurgie mit Mikroimplantaten bietet den Augenärzten neue Möglichkeiten im zeitlichen Verlauf zwischen einer medikamentösen Therapie und einem großen Glaukomeingriff. Zunehmend entscheiden sich daher viele Augenärzte bereits frühzeitig im Rahmen der Glaukomtherapie ihrer Patienten für die Anwendung eines Mikrobypass-Implantates zur dauerhaften und sicheren Drucksenkung.

### **Regelmäßige augenärztliche Kontrolle**

Unabhängig vom angewandten Verfahren stellt das Glaukom eine chronische Erkrankung dar, welche auch nach erfolgreicher operativer Drucksenkung weiterhin unter konsequenter augenärztlicher Behandlung bleiben muss. Die regelmäßigen Kontrollen erlauben dem Augenarzt, frühzeitig glaukomatöse Veränderungen zu erkennen und entsprechende therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

## Informationen

■ **Prof. Dr. Dr. med. Fritz Hengerer**  
Ltd. Oberarzt /Stell. Ärztlicher Direktor  
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

■ **GLAUKOS Germany GmbH**  
Gustav-Stresemann-Ring 1  
D-65189 Wiesbaden  
Tel.: 0611-97774403  
www.glaukos.com www.istent.de  
kontakt@glaukos.com

# Das Müdigkeits- und Erschöpfungssyndrom



*Dr. med. Dirk Wiechert im Patientengespräch.*

## Eine Belastung mit endogenen Toxinen

Das chronische Erschöpfungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) ist ein schwer zu beschreibendes Krankheitsbild, das sich in erster Linie durch eine lang anhaltende enorme mental-kognitive aber auch körperliche Erschöpfung manifestiert. Die Betroffenen finden keine Erklärung für ihren belastenden Zustand, der es nicht mehr erlaubt, ein normales und geregeltes Leben zu führen. Die Symptomatik ist vielfältig (siehe Seite 13). Die meisten der betroffenen Patienten sind mit endogenen Toxinen belastet.

Das CFS Syndrom zeigt sich durch Fehlregulationen unter anderem des Nervensystems, des Immunsystems und des Hormonsystems. Weitere Beschwerden wie Schlafstörungen, Hals- oder Muskelschmerzen sowie Störungen des Gastro-Intestinaltraktes sind obligat. Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Typisch für das chronische Erschöpfungssyndrom ist, dass bereits minimale körperliche oder psychische Belastungen den Zustand zusehends verschlechtern. Dieses tritt nicht unbedingt sofort nach der Belastung auf, sondern kann sich auch mit einer zeitlichen Verzögerung bemerkbar machen. Die Symptomatik ist vielfältig; eine eindeutige Ursache ist oftmals nicht bekannt oder auszumachen. Es werden multiple Auslöser für die Erkrankung diskutiert. Eine endogene oder exogene Intoxikation (Belastung mit Toxinen/Giftstoffen) des Organismus scheint jedoch hierbei eine entscheidende Rolle zu spielen. Eine zuverlässige Diagnostik in Bezug auf die Belastung des Körpers mit zu entgiftenden Stoffwechselprodukten ist bei diesem Krankheitsbild dringend erforderlich.

### **Anamnese und Differentialdiagnostik**

Eine gründliche Anamnese steht im Vordergrund. Gezielte Fragen können die Diagnose einleiten (z.B. Veränderungen in Beruf oder Familie, eine psychische Belastung, Umzug oder Renovierung, Insekten- oder Zeckenstiche, neue Medikamente, Manipulationen an den Zähnen, Fäulnisprozesse, tote wurzelbehandelte Zähne oder Unverträglichkeiten auf dentale Werkstoffe).

Die anschließende körperliche Untersuchung sollte den ganzen Körper erfassen und auch einen

sonographischen Befund der Schilddrüse und des Abdomens beinhalten. Die Analyse der Herzratenvarianz zeigt an, wie modulationsfähig das vegetative Nervensystem ist. Eine beidseitige Blutdruckmessung ist in diesem Zusammenhang unerlässlich.

Bei der Planung der weiteren Diagnostik müssen alle Ergebnisse der Anamnese berücksichtigt werden. Grundsätzlich empfehle ich die zeitgleiche oder zeitnahe Untersuchung, damit man den Einfluss der Situationsvariablen in der Präanalytik minimiert. Da die Einflussgrößen so eines unspezifischen Syndroms vielschichtig sind, sprengt es anfänglich das klassische Laborbudget, ist aber richtungsweisend, wenn man die Zellphysiologie sowie das Erheben behebbarer Therapieerfolgshindernisse als schulmedizinische Grundlage der Entscheidung berücksichtigt.

Sollten die Beschwerden des Patienten ausserhalb der Firma oder ausserhalb der eigenen Räumlichkeiten geringer sein, dann bietet sich eine Giftstoffanalyse aus dem Hausstaub in einem ausgewählten Fachlabor an.



Manifestiert sich jedoch der klinische Verdacht auf eine Intoxikation durch Dentalwerkstoffe oder sonstige dentale Belastungen (Thioether und Mercaptane, Rantes-Wert, ggf. LTT) wären andere Laborparameter anzuordnen.

## Chronic Fatigue Syndrome

- Depressive Verstimmungen
- Konzentrationsstörungen; Gedächtnisstörungen
- Magen-Darm-Beschwerden
- Benommenheit
- Aggressivität
- Muskelschwäche
- Muskelschmerzen
- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerzen
- Halsschmerzen
- Fieber
- Geschwollene Lymphknoten
- Schlafstörungen

Es gibt bei den meisten Patienten immer einen festen Zeitpunkt, an dem die Beschwerden zuerst aufgetreten sind oder zuerst wahrgenommen wurden. Viele Erkrankte leiden im Verlauf auch unter psychischen Beschwerden. Der Zeitpunkt der Erstsymptomatik bedingt eine Verdachtsdiagnose.

## Weitere Organparameter

- Immunsystem: Diff-BB, hsCRP, Ferritin, Ges. Eiweiß und S-Ephorese.
- Elektrolyte im Serum und ggf. im Vollblut (Na, Cl, K, Mg, P, Ca, Zn, Cu, Se, Mn, Cr, B, Fe) Transferrin
- Leber: GLDH,  $\gamma$ GT, DOT, GPT, CHE, AP gesamt plus Isoenzyme, Chol, HDL, LDL, Trigl, Apolipoprotein A1; Bilirubin nur bei gelben Skleren
- Pankreas: Lipase, Amylase, BZ nü, HBA1C, C-Peptid oder Homa-Index
- Niere: Krea, Hst, HS, Cystatin C, eGFR ggf. Säure-Basen-Status nach Sander
- Muskeln: CKnac, CKMB und HBDH oder ggf. LDHges. plus Isoenzyme
- Schilddrüse: TSH, FT3, FT4 und sofern noch nicht bestimmt, TPO-AK, TRAK, Jod im 24-Std-S-Urin
- Körper eigene Fähigkeiten zur Antioxidation: SOD-Aktivität, GST-Aktivität, DAO-Aktivität, antioxidative Kapazität ggf. mit Lipidperoxidation und 8-OH-Desoxyguanosin, Vitamin C, D, A, Holotranscobalamin, Biotin,  $\alpha$ -Tocopherol
- Neurotransmitter: Cortisol-Tagesprofil-Speichel, Melatonin-Nachtprofil-Speichel, aus dem 2. MU Dopamin, Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin, Glutamat, GABA Aminosäurescreen plus ADMA, Kynurenin ist möglich, erübrigt sich bei B3-Ergänzung
- Essentielle Fettsäuren aus der Erythrozytenwand im Profil mit den gesättigten und einfach ungesättigten FS
- Ergänzende mitochondriale Parameter wie Laktat-Pyruvat-Quotient, Carnitin, lipidkorrigiertes

CoQ10, Brennstoffprofil, bioenergetischer Gesundheitsindex, mitochondriale Stressprofile

- Sexualhormonprofile
- Bei multipler chemischer Sensitivität: genetische Leberentgiftungsbatterie der Phase 1-3

## Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Allergien

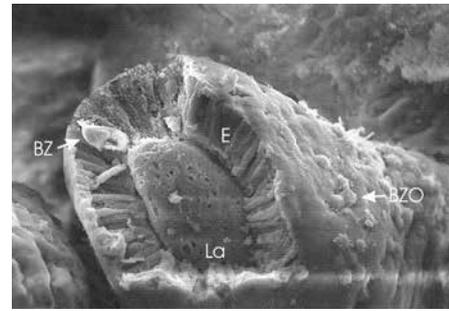
Jedes Lebensmittel sollte nähren und nicht zu einer silenten Inflammation führen. Viele Patienten leiden unter Nahrungsmittelunverträglichkeiten und Allergien, die das Immunsystem massiv belasten können. Daher bietet sich eine gezielte Labordiagnostik auf mögliche Zusammenhänge mit einem Präscreen der IgG1-3, IgG-4-AK, dem ALCAT-Test und dem LTT unbedingt an. Körper eigene Giftstoffe entstehen auch durch Fehlverdauung, so z. B. Ammoniak und biogene Amine. Biogene Amine kommen als Monamine und als Diamine natürlich vor. Diamine sind Fäulnisgifte, aber auch Geschmacks-träger gereifter Produkte. Einschlägige Listen klären hierüber auf. Als Faustregel sollten folgende Lebensmittel nur in geringem Maße und nicht gleichzeitig gegessen werden, wenn eine Histamin-unverträglichkeit besteht: Geräucherte, gereifte, luftgetrocknete, gegorene Speisen, Balsamicoessig, Nüsse, Hefeprodukte und Alkohol, der die Diamino-oxidase hemmt. Diese Lebensmittel verursachen bei einer Histaminunverträglichkeit allergieähnliche Symptome, der behandelnde Arzt findet aber keine Antikörperreaktion; es handelt sich um eine sogenannte „Pseudoallergie“.

Ein wichtiger Aspekt ist in diesem Zusammenhang auch eine Beurteilung des Mikrobioms und weiterhin die Fragen nach der exokrinen Pankreasfunktion, einem Leaky-Gut-Syndrom, dem slgA, einer Entzündung (Calprotectin, Lactoferrin) einer eosinophil vermittelten Immunreaktion (EPX), einer Immunreaktion auf Gluten (Anti-Gliadin und Anti-Transglutaminase-AK), Histamin im Stuhl, den Verdauungsrückständen und bei Flatulenz nach der bakteriellen Spaltungsaktivität für Fruchtzucker und Sorbit, bei Flush und Sodbrennen oder Urtikaria auch das Helicobacter-pylori-Antigen und in entsprechendem Alter die Krebsvorsorge mit M2PK, Hämoglobin und Haptoglobin.

## Die Auswertung der Ergebnisse

Ein Mangel an essentiellen Substanzen und Nährstoffen muss behandelt und entsprechend substituiert werden. Die Ergänzung der essentiellen Substanzen in höherer Konzentration kann zu Magen- oder vegetativen Problemen führen.

Gut kombinieren kann man diese Nahrungsergänzungsmittel mit Faserstoffen – aber nicht mit Phytinsäure, denn hier liegt eine Chelatwirkung vor. Daher finden sich auch bei scheinbar gesund essenden Menschen oftmals Mineralstoffmangelzustände. Gemahlene Flohsamenschalen können hier der gesunden Darmflora den Raum geben, den sie braucht, um zu wachsen. Befinden sich in der



Elektronenmikroskopische Aufnahme einer Darmzotte  
© WH Pharmawerk Weinböhla GmbH

„Höhermolekulare Huminsäuren werden, anders als auf der Haut, im Darm nahezu nicht resorbiert, binden aber Schadstoffe und Gifte, bevor diese in die Blutbahn übertreten. Neben einer Stimulation des Immunsystems der Darmschleimhaut mit antientzündlicher Wirkung binden Sie Viren, Bakterien, Pilze und deren Toxine. Zu diesen Toxinen gehören Organophosphate, z. B. Parathionmethyl, chlororganische Insektizide, Carbaryl, Schwermetalle, Nitrat, Nitrit, Fluorid, aber auch Medikamente wie Warfarin. Daher ist hier immer ein zeitlicher Abstand im Einnahmeplan wichtig. Für einzelne Viren, Pilze und Bakterien ist eine abtötende Wirkung bewiesen.“

Quelle: [www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2006/daz-49-2006/uid-16940](http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2006/daz-49-2006/uid-16940)

## Informationen

■ **Dr. med. Dirk Wiechert**  
Facharzt für Allgemeinmedizin  
Praxis Bremen  
Juiststr. 12  
28217 Bremen  
Telefon 0421 – 395015  
Telefax 0421 – 3961239

■ **Dr. med. Dirk Wiechert**  
Praxis Ritterhude  
Lesumstoteler Str. 65  
27721 Ritterhude  
Telefon 04292-2921  
Telefax 04292-810853  
www.dr-wiechert.com  
info@dr-wiechert.com

■ **WH Pharmawerk Weinböhla GmbH**  
01689 Weinböhla  
Telefon: 0049 35243 387-0  
Telefax: 0049 35243 387-28  
www.pharmawerk-weinboehla.de  
kontakt@pharmawerk-weinboehla.de

In der WH Pharmawerk Weinböhla GmbH werden ausgesuchte Huminsäuren nach festgelegten Spezifikationen verarbeitet. Die besondere unverfälschte Qualität des verwendeten Rohstoffs macht die gewonnenen Huminsäuren WH67®/Activomin® aus. Die hergestellten Arzneimittel und Medizin-Produkte genügen so höchsten Qualitätsansprüchen. Sie erfüllen die Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs und der Europäischen Arzneimittelbehörde. Zahlreiche klinische und experimentelle Studien belegen das einzigartige Wirkprofil dieser Substanz.

### ■ Informationsbroschüre



Nahrung auch noch die stabilisierten Stärken Oligogalaktosen und Oligofruktosen, dann vermehrt sich die gesunde Darmflora, und wirkt gleichzeitig positiv auf die geschädigte Darmschleimhaut. Der Darmbewohner „*Akkermansia muciphila*“ gilt als der Müllman der Darmschleimhaut und kann nun schädliche Substanzen binden.

Ist der Betroffene jedoch mit zu vielen Giften belastet, insbesondere mit biogenen Aminen oder Ammoniak, dann muss die Ernährung angepasst werden, indem der Patient die Nahrungsmittel mit einem Gehalt an biogenen Aminen und Ammoniakquellen reduziert. Ammoniak entsteht bei der Humifizierung der stickstoffhaltigen Biomasse durch Mikroorganismen, denen wir mit einer eiweißreichen Ernährung einen Kolonisationsvorteil verschaffen.

### Effektive Entgiftung mit Huminsäure

Ein sehr gutes Bindemittel für das schädliche Ammoniak und auch für die biogenen Amine ist die sogenannte Huminsäure. Sollten Sie ein Entgiftungsproblem haben, können Sie diese natürliche Substanz sowohl vorsorglich als auch therapeutisch einnehmen. Die Huminsäure behandelt effektiv das Grundproblem.

Huminstoffe sind natürliche Abbauprodukte organischen Materials. Wir finden diese in Humus, Torf und Kohlen. Die Qualitäten sind dabei sehr unterschiedlich und für den Einsatz in der Medizin ist ein gutes Qualitätsmanagement notwendig.

Huminsäuren zeichnen sich durch die Fähigkeiten aus, Schadstoffe zu binden, Haut und Schleimhäute zu schützen, die Verdauung zu fördern und die körpereigene Abwehr zu stärken. Sie binden Bakterien und Viren sowie deren Toxine, die mit ihnen auf natürlichem Weg ausgeschieden werden.

Ein Großteil der Leberentgiftung erfolgt in der Nacht. Der enterohepatische Kreislauf beinhaltet aber auch die Gefahr einer Rückvergiftung. Daher ist es sinnvoll, dass man die Huminsäure zur Nacht höher dosiert einnimmt und sich tagsüber mit zweistündigem Abstand zu Ergänzungen und Medikamenten nur bedarfsgerecht versorgt. Die gezielte Dosierung wird vom behandelnden Mediziner individuell festgelegt.

Grundsätzlich wird das Mitochondriengift „Ammoniak“, das leider hirngängig die Blut-Hirn-Schranke überwindet und die Taktfrequenz des Hirns reduziert, gebildet, wenn die Leber über den Harnstoffzyklus entgiftet.

Ein Zwischenprodukt dieser bio-chemischen Abläufe ist das „Ornithin“, das der Körper dann zu Lasten des Arginins produziert. Durch diesen Prozess ist ein neues Problemfeld entstanden, da die vier NO-Synthasen kein Substrat mehr haben. Daher sollte man Ornithinaspartat ebenfalls ergänzen. Die Asparaginsäure oder auch Arginin und Citrullin unterstützen ebenfalls die Ammoniakentgiftung und fördern durch direkten Kontakt am NMDA-Rezeptor im Hirn die Konzentrationsfähigkeit. D-Galak-

tose wird im Akutfall intravenös zur Ammoniakentgiftung eingesetzt und kann ansonsten auch oral gegeben werden. Hierbei handelt es sich um ein echtes Recycling. Über  $\alpha$ -Ketoglutarat wird die Energie im Citratzyklus genutzt.

### Dünndarmfehlbesiedlung mit stark eingeschränkter Lebensmittelauswahl im Sinne der FODMAP-Diät

Bei diesen Patienten hat sich die Dickdarmflora, die nicht zwingend anaerob wächst, in den Dünndarm vorgewagt und führt dort zu Beschwerden, die für viele kaum zu ertragen sind. Die fett- und eiweißreiche Alternativernährung birgt natürlich das Risiko der Ammoniakbelastung und Übersäuerung, denn auch basisch zu verstoffwechselnde Lebensmittel werden gemieden. Hier empfehle ich den Betroffenen nichts pauschal, aber es hat sich als erfolgversprechend herausgestellt, Allicin, das durch Magensäure zerstört wird, nüchtern mit viel Wasser einzunehmen, damit es im Dünndarm zu Wirkung kommt. Huminsäure sollte dann zwei Stunden vor oder nach Allicin eingenommen werden.

Beim „multichemischen-Sensitivitäts-Syndrom“ (einer massiven Überempfindlichkeit gegenüber chemischen und synthetischen Substanzen) kann mit dem Abstand zu Lebensmitteln ebenso verfahren werden, da die Pestizidrückstände und Verunreinigungen mit Cadmium, Quecksilber, Blei etc. durch Bindung deutlich an der Resorption gehindert werden. Das gilt auch für die Toxine von Bakterien und Pilzen.

### Fazit

Huminsäure ist ein völlig ungefährliches, natürliches Mittel zur Entgiftung, das jeder Patient auch ohne ärztlichen Rat präventiv und therapeutisch einsetzen kann. Ein Therapieversuch in Eigenregie unter Berücksichtigung der im Text beschriebenen Einschränkungen kann zu erstaunlichen Erfolgen bei Blähungen, Histaminintoleranzen, Ammoniakbelastungen, Durchfällen und Hirnleistungsstörungen führen, die oftmals denen einer klassischen Hepatoenzephalopathie gleichzusetzen sind.

Neben dem gesteigerten Wohlbefinden zeigt sich eine verminderte Giftbelastung des Körpers mit verbessertem Schlafprofil, weniger Tagesmüdigkeit und wieder verbesserter Hirnfunktion.

Eine gesteigerte Leistungsfähigkeit kann so ganz einfach durch eine Entgiftung zu erzielen sein. Dennoch hat die Vermeidung der schädigenden Ursachen bzw. Toxine immer die Priorität vor der Therapie. Ein Mangel an mitochondrialen Mikronährstoffen kann ein Therapieerfolgshindernis sein, muss erfasst und ausgeglichen werden. Hier ist ärztliche Fachkompetenz weiterhin unbedingt erforderlich.

# Bladder pain syndrome

## Interstitielle Zystitis – Die grausame Unbekannte

Die Interstitielle Zystitis (heute oft auch als „Chronischer Blasenschmerz“ oder „bladder pain syndrome“ bezeichnet) ist eine relativ seltene, aber schwerwiegende Erkrankung, die besonders häufig bei Frauen im mittleren Alter auftritt. Sie wird von den Fachgesellschaften durch einen „chronischen Beckenschmerz mit einer Dauer von über 6 Monaten“ definiert, der zusammen mit mindestens einem weiteren Blasensymptom auftritt.

Dies kann z. B. ein häufiger und quälender Harn-drang (Pollakisurie) sein. In fortgeschrittenen Stadien kann eine Frequenz von 30 – 40 Miktionen am Tag erreicht werden. Das verdeutlicht, warum die Interstitielle Zystitis die urologische Erkrankung mit der höchsten Quote an Selbstmordgedanken ist. Von dieser immer weiter fortschreitenden (progressiven) nicht bakteriellen Entzündung der Blase sind nach Schätzungen etwa 25.000 Frauen in Deutschland betroffen, nur jeder 10. Erkrankte ist männlich. Charakteristisch ist die lange Zeit bis zur Diagnosestellung, die im Mittel 9 Jahre beträgt und für die Betroffenen häufig eine „Odyssee“ über bis zu 20 Ärzte bedeutet. Dabei ist eine frühzeitige Diagnose entscheidend für eine effiziente Therapie, die den Fortschritt der Erkrankung aufhalten kann. Ohne rechtzeitige Therapie bleibt am Ende bei schweren Verlaufsformen oftmals nur noch die Entfernung der Blase als letzte Option.

Die gängigste Theorie zur Entstehung der Interstitiellen Zystitis bezieht sich auf eine defekte „GAG-Schicht“ der Blase. Diese Schutzschicht aus körpereigenen Polysacchariden auf der Blasen-schleimhaut hat eine Art „Barrierefunktion“ für das Blasen-

gewebe gegen aggressive Urinbestandteile wie Harnsalze, Säure-Ionen und Nahrungs- bzw. Gewürzbestandteile (s. Abb.1). Wenn diese in tieferliegendes Blasengewebe eindringen können, werden dort Entzündungsreaktionen ausgelöst, die zu den beschriebenen Symptomen führen.

Was die Schädigung der GAG-Schicht ursprünglich auslöst, ist bis heute noch nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden Durchblutungsstörungen der Blase, Fehlbildungen der Harnblasenschleimhaut, Funktionsstörungen von Blasen-nerven oder der Einfluss von Operationen an anderen Beckenorganen („pelvic-organ-crosstalk“).

Für die Diagnose der Interstitiellen Zystitis ist zunächst die Anamnese wichtig. Zentral ist das Bestehen der Schmerzsymptomatik über mehr als 6 Monate und der häufige und/oder nächtliche Harn-drang. Nehmen die Schmerzen dann noch mit stärkerer Füllung der Blase zu, sollte immer an die Möglichkeit einer Interstitiellen Zystitis gedacht werden. Im Weiteren sollten dann diverse häufigere Erkrankungen ausgeschlossen werden, die vergleichbare Symptome aufweisen. Die mit Abstand häufigste Ausschlussdiagnose ist ein Harnwegsinfekt (Zystitis), der mit einem Antibiotikum effektiv behandelt werden kann. Bestehen die Symptome – vor allem die Schmerzen – jedoch nach der Antibiotikatherapie weiter und kann bei einer Urinkultur kein Befall mit Keimen festgestellt werden, sollten weitere Untersuchungen folgen. Zunächst sollten weitere Erkrankungen ausgeschlossen werden. Das sind zum Beispiel die Endometriose, ein Harnblasenkarzinom oder auch ein Bandscheibenvorfall oder andere neurologische Erkrankungen.

Sind alle diese Diagnosen ausgeschlossen, folgen spezifische Untersuchungen auf morphologische Veränderungen in der Blasenwand. Früher wurde hier oft eine sog. urodynamische Messung gemacht, in der das Blasen-volumen und der Blasen-druck gemessen werden. Dabei wird die Blase zu-

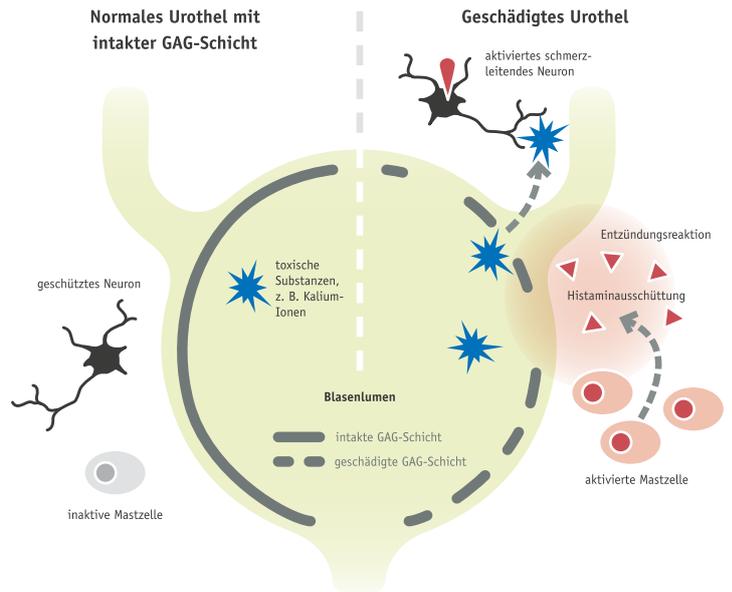


Abb.1 : Entstehungstheorie des bladder pain syndromes: Defekte „GAG-Schicht“ auf der rechten Blasenseite; toxische Metaboliten können nun in tiefe Wandschichten eindringen und zu einer Fehlreaktion von Neuronen und einer Histamin-Ausschüttung ähnlich einer allergischen Reaktion führen.

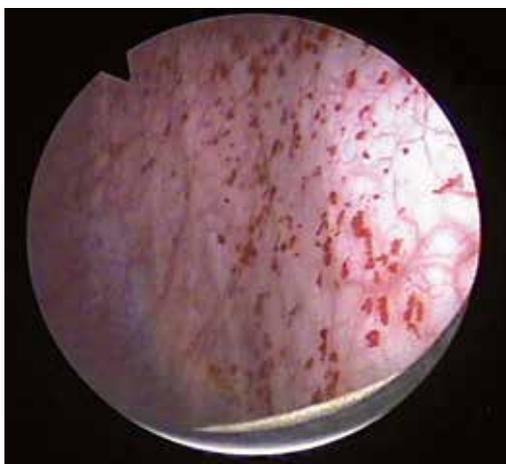


Abb. 2: Charakteristische Blutungen aus der Blasenwand („Glomerulationen“) bei der Interstitiellen Zystitis/bladder pain syndrome



Prof. Dr. med.  
Andreas Wiedemann

nächst mit einer Flüssigkeit gefüllt und dann ein Test mit einer Kaliumchloridlösung vorgenommen. Während die gesunde Blase weder im erreichten Volumen noch in dem entstehenden Harndrang Unterschiede erkennen lässt, kommt es bei der Interstitiellen Zystitis zu einem geringen Füllvolumen und ev. zu Schmerzen. Dies ist ein Hinweis auf eine gesteigerte Durchlässigkeit der Blasenwand und somit ein Beleg für eine Interstitielle Zystitis. Aufgrund der Belastung für die Patienten wird diese Untersuchung heute jedoch kaum noch angewendet. Die heutzutage entscheidende Untersuchungsmethode ist die Blasenspiegelung (Zystoskopie), bei der für die Interstitielle Zystitis typische Veränderungen der Blasenwand (wie punktförmige Einblutungen in die Blasenschleimhaut oder flächige Läsionen) wie punktförmige Einblutungen in die Blasenschleimhaut oder flächige Läsionen zu erkennen sind. Je nach Ausprägung und Fortschritt der Erkrankung kann auch eine sog. Dehnungsspiegelung notwendig werden. Hierbei wird die Blase in Narkose gespiegelt und gedehnt. Während die gesun-

de Blase bei der Dehnungsspiegelung („Distensionszystoskopie“) ein unauffälliges Bild zeigt, kommt es beim bladder pain syndrome zu charakteristischen punktförmigen Blutungen aus der entzündeten Blasenwand (s. Abb.2).

Beendet wird die „Distensionszystoskopie“ meist mit der Entnahme einer tiefen Gewebeprobe. Diese sollte mit der Elektroschlinge – eine Technik, die sonst nur bei der Behandlung von Blasenpapillomen zur Anwendung kommt – entnommen werden, da sonst die tiefen Anteile der Blasenmuskulatur nicht enthalten sind. Typisch für die Interstitielle Zystitis sind bestimmte Leukozyten (Mastzellen) in der Blasenmuskulatur (s. Abb.3).

Die Therapie der Erkrankung ist schwierig und langwierig. Viele Patienten profitieren von einer Diät, die alle Stoffe vermeidet, die die Blase reizen können. Dies sind eiweißhaltige Speisen und Milchprodukte (die zu sauren Metaboliten im Urin führen), Früchte und Fruchtsäfte, Gewürze und andere. Als Ersatz werden wenig säureproduzierende Gemüse und Obstsorten wie Wassermelonen, Birnen, Blaubeer-

ren und Knoblauch anstelle von Gewürzen empfohlen. Häufig sind im fortgeschrittenen Zustand und zu Beginn der Therapie starke Schmerzmittel aus der Reihe der Opiate notwendig, die mit bestimmten Antidepressiva kombiniert werden. Diese wirken hier nicht primär als Antidepressiva gegen Depressionen, sondern verändern die Schmerzverarbeitung und –weiterleitung im Gehirn.

Der zentrale Ansatz für eine dauerhafte Therapie besteht jedoch in der Reparatur der GAG-Schicht, wodurch das weitere Eindringen von toxischen Substanzen aus dem Harn in das Blasengewebe verhindert werden soll und damit auch das Fortschreiten der Erkrankung. Hierzu werden Substanzen, die den Molekülen der körpereigenen GAG-Schicht ähnlich sind, verwendet. Dies sind zum Beispiel Pentosanpolysulfat, Hyaluronsäure oder Chondroitinsulfat. Die meisten Substanzen können jedoch nur als Lösung in die Blase instilliert werden und stehen damit immer nur kurzfristig für die Reparatur der GAG-Schicht zur Verfügung. Mit jedem folgenden Toilettengang werden die Substanzen dann wieder über den Urin ausge-

## Interview mit Prof. Dr. med. Andreas Wiedemann, Chefarzt der urologischen Klinik im ev. Krankenhaus Witten und Professor für Urogeriatrie an der Universität Witten/Herdecke

**Forum Sanitas: Herr Prof. Wiedemann, in Ihrem Artikel berichten Sie über Suizidge-danken von schwer betroffenen Patienten. Was macht die Interstitielle Zystitis so belastend?**

**Prof. Wiedemann:** Ich glaube, dass kaum ein urologisches Krankheitsbild so unterschätzt wird wie die Interstitielle Zystitis bzw. das bladder pain syndrome. Obwohl die Lebensqualität der Betroffenen in Beruf, Privatleben und sogar Sexualleben maximal beeinträchtigt ist, irren die Patientinnen oft jahrelang von Arzt zu Arzt, ohne dass die korrekte Diagnose gestellt wird, weil nie-

mand daran denkt. Studien belegen, dass z. B. jeder Urologe bis zu 6 Patienten pro Jahr mit dieser Diagnose in seiner Behandlung gehabt haben müsste – ich kenne kaum einen Kollegen, der auf diese Quote kommt.

**Forum sanitas: Woran liegt das? Haben Sie eine Erklärung dafür?**

**Prof. Wiedemann:** Auch Ärzte sind nur Menschen – bei einer Erkrankung, bei der die „üblichen“ Methoden zur Schmerz- und Reizblasentherapie nicht greifen, ist nicht nur der Patient verzweifelt, auch der Arzt ist genervt. Häufig werden die Patientinnen (die sind es ja meist) als „psychosomatisch“ abgestempelt, obwohl sie eine schwere Erkrankung haben. Noch eines kommt hinzu: die oftmals alles entscheidende „Dehnungs-zystoskopie“ kann ein niedergelassener Arzt nicht durchführen. Hier braucht es eine Narkose und gegebenenfalls die Entnahme einer tiefen Blasenwandgewebeprobe, die nicht nur eines geübten Blickes, sondern auch eines speziellen Instrumentariums und einer in der Regel stationären Nachbeobachtung bedarf. Da auch viele Kliniken in dieser Untersuchungstechnik ungeübt sind, führt leider manchmal auch die Überweisung ins Krankenhaus nicht zur richtigen Diagnose...

**Forum Sanitas: Gibt es denn keine Fachgesellschaft und keine Leitlinien für das bladder pain syndrome?**

**Prof. Wiedemann:** Bislang leider nein. Wie in vielen Bereichen der Medizin ist da wissenschaftliche Aktivität, wo hochfrequente Krankheiten mit langen Überlebenszeiten mit hochpreisigen Medikamenten behandelt werden. Das gilt momentan für onkologische Krankheitsbilder wie das Prostatakarzinom, den metastasierten Nierentumor oder die Multiple Sklerose, die mit Präparaten von 4.000 bis 40.000 Euro pro Monat behandelt werden. Da hat (leider) die Interstitielle Zystitis als seltenes Krankheitsbild keine Chance. Eine Leitlinie gibt es bisher nur auf europäischer Ebene.

**Forum Sanitas: Welche Rolle spielt die Gewebeprobe?**

**Prof. Wiedemann:** Anders als bei Krebserkrankungen ist sie hier eher von untergeordneter Bedeutung. Gesucht wird nach bestimmten Entzündungszellen in tiefen Wandschichten der Blase – häufig sind die Befunde hier unspezifisch und nicht zielführend. Viel entscheidender sind die optischen Befunde in der Zystoskopie oder der sog. Distensions-zystoskopie. Wer als Untersucher eine typische Interstitielle Zystitis mit ihren wasserfallarti-



schieden, weswegen die Instillationen am Anfang mindestens wöchentlich wiederholt werden müssen. Bei längerfristiger Anwendung reicht dann häufig ein 3-4 wöchiger Zyklus. Diese Behandlung ist jedoch nicht nur sehr aufwendig und belastend für die Patienten, sondern wird von den Krankenkassen auch nicht übernommen, da es keinen Nachweis der Wirksamkeit gibt – und muss dementsprechend in der Regel vom Patienten selbst bezahlt werden.

Der einzige für die Therapie seit kurzem zugelassene Wirkstoff ist Pentosanpolysulfat (elmiron®) als Kapsel zur Einnahme. Das Medikament wird vom Körper aufgenommen und über die Nieren wieder ausgeschieden, wodurch es sich kontinuierlich im Urin anreichert. Dadurch kommt es zu einer gleichmäßigen und nachhaltigen Reparatur der GAG-Schicht und einer in mehreren Studien nachgewiesenen Verbesserung der Symptome.

Die Verordnung ist an einen Nachweis der Schädigung der Blasen Schleimhaut durch eine Zystoskopie oder eine Distensionszystoskopie gebunden.

Charakteristisch ist, dass die Therapie häufig erst mit einer gewissen Verzögerung anschlägt. Dies liegt an den relativ geringen Konzentrationen des Wirkstoffes im Urin, wodurch es je nach Schädigung der Bla-

senschleimhaut in Einzelfällen bis zu 6 Monate dauern kann, bis die Symptome sich signifikant verbessern. Auch die direkte entzündungshemmende Wirkung von Pentosanpolysulfat braucht je nach Ausprägung der Erkrankung einige Zeit bis zur Wirkung. Dies bedeutet, dass eventuell schon begonnene Therapieformen erst einmal weiter beibehalten werden müssen. Mit einem Ansprechen ist bei etwa der Hälfte der Patienten zu rechnen – bei diesem schwierigen Krankheitsbild ist dies ein exzellenter Wert.

Ist eine medikamentöse Therapie erfolglos, kommen operative Therapieformen zum Einsatz. Schon die Dehnungsspiegelung selbst führt zu einer vorübergehenden Beschwerdelinderung, besonders wenn veränderte Blasenwandabschnitte koaguliert werden. Eine weitere Therapieform ist die EMDA-Behandlung. Die Abkürzung steht für „electromotive drug administration“: Während ein Medikamentencocktail aus lokalen Betäubungsmitteln, Cortison und anderen Substanzen in die Blase gefüllt wird, sorgt ein elektrisches Feld, das über eine im Spezialekatheter liegende Sonde angelegt wird, für eine besonders intensive Medikamentenanreicherung in der Blasenwand. Letzte Option: Die Blasenentfernung.

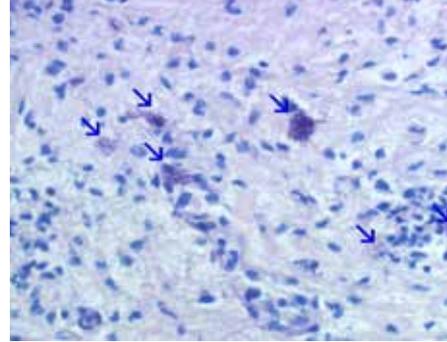


Abb. 3. Gewebsprobe aus der Blase mit dem typischen Nachweis von „Mastzellen“. Die im Bild erkennbaren kleinen Granula entsprechen Histamin-Granula, die eine allergieformale Entzündung auslösen bzw. unterhalten.

gen punktförmigen Blutungen aus einer optisch scheinbar gesunden Blasenwand einmal gesehen hat, vergisst dies nicht so schnell.

**Forum Sanitas: Sie erwähnten, dass mit elmiron® endlich eine wirksame Substanz zur oralen Behandlung auf dem deutschen Markt verfügbar ist. Wie beurteilen Sie die Therapie – und welche Erfahrungen haben Sie mit Ihren Patienten gemacht?**

**Prof. Wiedemann:** Die Einführung von Pentosanpolysulfat auf dem deutschen Markt durch die Firma Dr. Pflieger in Bamberg ist ein wahrer Segen für die behandelnden Ärzte und die Betroffenen. Die einzige "kausale", in Leitlinien mit guter Evidenzlage belegte orale Therapieform ermöglicht es uns jetzt, ohne Antragsformulare und Graumporte aus den USA, Patienten regelgerecht und effektiv zu behandeln. Die Therapie mit elmiron® ist – wie bei einem so schweren Krankheitsbild nicht anders zu erwarten – auch nicht einfach. Es gilt, 6 Monate „durchzuhalten“, die Begleitmedikation z. B. aus Schmerzmitteln weiter beizubehalten und dann erst anhand von validierten Scores die Besserung oder das Nicht-Ansprechen zu beurteilen. Die Kosten für Pentosanpolysulfat (elmiron®), sind mit rund 600 Euro pro Monat vergleichsweise gering – dennoch erlebe ich, dass vielen Patienten die Therapie vorenthalten wird, weil der Arzt Angst hat, bei einem nicht-onkologischen Präparat in dieser Höhe in Regress genommen zu werden. Dabei ist die Therapie bei Vorliegen der obengenannten Kriterien zugelassen und das Präparat erstattungsfähig. Dass manche Pati-

enten die Substanz nicht verordnet bekommen, ist aus meiner Sicht ein Skandal.

**Forum Sanitas: Prof. Wiedemann, bitte berichten Sie ausführlicher über die von Ihnen thematisierte besondere Ernährungsform.**

**Prof. Wiedemann:** Die Liste an zu vermeidenden Substanzen ist zwar lang, bedeutet aber nicht, dass alle Patienten alle genannten Nahrungsmittel meiden müssen. Häufig wissen die Patienten individuell sehr gut, was ihnen bekommt und was nicht. Ich erinnere mich an eine Patientin, die einen Schub durch Blauschimmelpilze auslösen konnte – wie wir heute wissen, enthält dieser histaminartige Substanzen, die bei der Entstehung des bladder pain syndromes eine Rolle spielen.

**Forum Sanitas: Die allerletzte Option – wann sollte operiert werden?**

**Prof. Wiedemann:** Die Erfahrung lehrt, dass mit der Kombination von allen nicht-operativen Maßnahmen wie Diät, Schmerzmitteln, Antidepressiva, Antihistaminika und elmiron® ggf. in Kombination mit kleineren Maßnahmen wie der Koagulation von Veränderungen in der Blase während einer Distensionszystoskopie die Patienten zumeist eine lange Zeit in ein erträgliches Gleichgewicht mit Ihrer Erkrankung versetzt werden können. Eine operative Blasenentfernung bleibt dann Ausnahmen vorbehalten. Entscheidend ist dabei die möglichst frühzeitige Diagnose und das entsprechend frühzeitige Einleiten einer sanften Therapie.

## Informationen

■ **Prof. Dr. med. A. Wiedemann**  
Chefarzt Urologische Klinik  
Ev. Krankenhaus Witten gGmbH  
Pferdebachstraße 27  
58455 Witten  
Tel.: 02302/175-0  
Fax.: 02302/175-2075  
<http://www.evk-witten.de>

■ **Deutsche Kontinenz  
Gesellschaft e.V.**  
Geschäftsstelle  
Friedrichstraße 15  
60323 Frankfurt  
[www.kontinenz-gesellschaft.de](http://www.kontinenz-gesellschaft.de)

■ **Dr. R. Pflieger GmbH**  
D-96045 Bamberg  
Tel.: +49 (0) 951 6043-0 Zentrale  
[www.dr-pflieger.de](http://www.dr-pflieger.de)  
[www.dieblase.de](http://www.dieblase.de)

# Rheumatoide Arthritis (RA)

## Leitsymptome, Diagnostik und Therapieprinzipien

Die Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis; RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung des Erwachsenen (ca. 0,8% der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland). Das Vorliegen von Autoantikörpern, hohe klinische und humorale Entzündungsaktivität sowie frühes Auftreten erosiver Veränderungen sind Risikofaktoren für einen rasch progredienten und destruierenden Krankheitsverlauf, der ohne eine suffiziente Therapie mit reduzierter Lebensqualität und verkürzter Lebenserwartung einhergeht. Mit den gegenwärtigen Therapiemöglichkeiten kann zwar keine Heilung, durchaus aber eine langjährige komplette Beschwerdefreiheit (Remission) unter fortgesetzter Therapie erreicht werden. Wichtigste Voraussetzung ist die frühe Diagnosestellung und Therapieeinleitung, andernfalls kann in Anbetracht der bereits gesetzten strukturellen Schäden häufig nur noch eine Stabilisierung erzielt werden. Entsprechend sollten Patienten mit chronisch-entzündlichen Gelenkschmerzen insbesondere bei Auftreten von Gelenkschwellungen frühzeitig einem internistischen Rheumatologen vorgestellt werden.

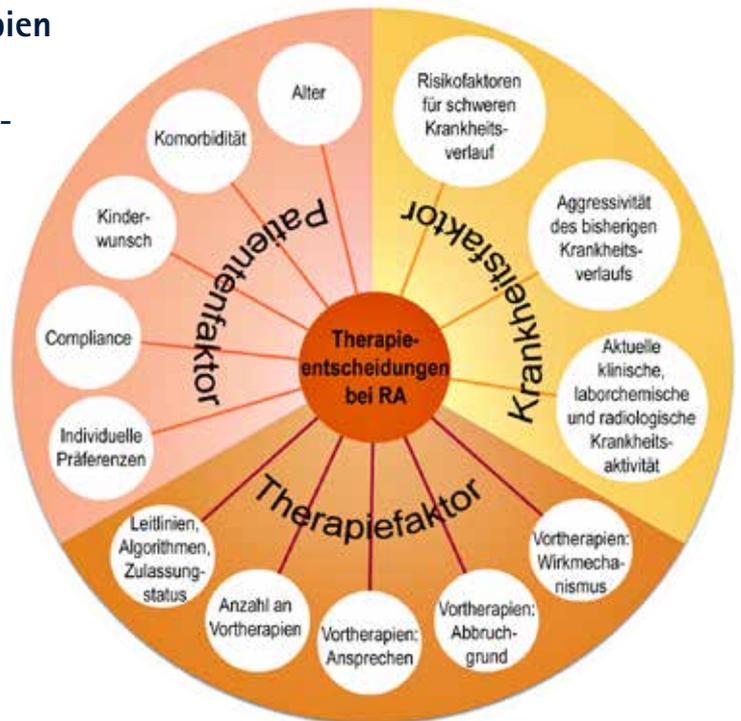


Abb. 1: Individuelle Gestaltung der Therapieentscheidungen bei der Rheumatoiden Arthritis. Im Sinne einer personalisierten Medizin finden bereits heute die Krankheits-, Therapie- und Patientenfaktoren bei Therapieentscheidungen in der internistischen Rheumatologie Beachtung.



Dr. med. Karolina Benesova

### Leitsymptome

Prinzipiell können alle Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises mit entzündlichen Arthralgien oder Arthritiden einhergehen, die zu typischen anamnestischen Angaben führen: Die Schmerzen treten bevorzugt nachts ggf. mit schmerzbedingtem Erwachen oder morgens auf, gehen mit einer Morgensteifigkeit > 30 Minuten einher und können durch Bewegung und Kälteanwendung gebessert werden. Bei Gelenkschwellung tastet sich diese weich und je nach Ergussmenge auch verschieblich an, teilweise bestehen auch Überwärmung und Rötung. Erst wenn objektivierbare Arthritiden länger als 6 Wochen bestehen, kann aufgrund des chronischen Verlaufs formal bei Erfüllung weiterer Diagnosekriterien eine Rheumatoide Arthritis diagnostiziert werden. Die Rheumatoide Arthritis zeichnet sich durch ein typisches, meist symmetrisches Befallsmuster vorwiegend der kleinen Finger- und Zehengelenke mit Aussparung der Endgelenke aus, wobei viele Patienten zusätzlich auch einen Befall der großen Gelenke aufweisen.

Bei unzureichend kontrollierter Krankheitsaktivität entstehen erosive Veränderungen, die langfristig sekundäre Arthrosen und Deformationen (Schwanenhalsdeformität, Knopflochdeformität, ulnare Deviation, Bajonettstellung) nach sich ziehen. Weitere häufige Komplikationen der anhaltenden Krankheitsaktivität sind einerseits die ausgeprägte Müdigkeit, andererseits die Schmerzchronifizierung und -generalisierung im Sinne eines sekundären Fibromyalgiesyndroms.



Prof. Dr. med.  
Hanns-Martin Lorenz

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung zu anderen Krankheitsentitäten des rheumatischen Formenkreises gelingt in erster Linie mithilfe einer ausführlichen Anamnese und kompletter körperlicher Untersuchung: Die meisten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sind Multisystemerkrankungen, sodass für die Verknüpfung der Beschwerden an verschiedenen Organsystemen die konkrete Abfrage der Leitsymptome unentbehrlich ist.

Die wichtigste und häufigste Differenzialdiagnose stellt die Gruppe der Spondyloarthritiden dar. Liegt eine periphere Beteiligung vor, weisen die Patienten im Gegensatz zur Rheumatoiden Arthritis meist eher einen asymmetrischen und ggf. oligoarthritischen Gelenkbefall auf.

Die zweitwichtigste Differenzialdiagnose sind die degenerativen Veränderungen, die sich durch Anamnese (Besserung der Schmerzen in Ruhe, belastungsinduzierte Verschlechterung, abendliches Maximum, nur kurze Anlaufbeschwerden, knöchern, persistierende Auftreibungen an den Gelenken) und Bildgebung abgrenzen lassen.

Die Überlappung degenerativer und entzündlicher Gelenksymptomatik ist insbesondere in höherem Lebensalter häufig.

## Diagnostik

In der internistischen Rheumatologie werden die Verdachtsdiagnosen mehrheitlich im Rahmen der Anamnese und körperlichen Untersuchung gestellt, nur in einem Bruchteil der Fälle sind Labor- oder bildgebende Befunde alleine zielführend. So ist die Rheumatoide Arthritis zwar durch die Nachweisbarkeit des Rheumafaktors (RF) und/oder des CCP-Antikörpers (Anti-CCP) charakterisiert, tritt aber durchaus in geringerer Häufigkeit mit typischem Befallsmuster ohne Autoantikörper-Nachweis als „seronegative“ RA auf.

Außerdem kann bei Weitem nicht bei allen RA-Patienten eine humorale Krankheitsaktivität mit CRP-Erhöhung und/oder beschleunigter Blutsenkung nachgewiesen werden. Insbesondere wenn bereits eine Therapie eingeleitet wurde, kann der Laborbefund unauffällig sein, sodass die Beurteilung der Krankheitsaktivität ebenfalls nicht auf Laborparametern alleine fußen sollte.

Sind Autoantikörper nachweisbar, so ist Anti-CCP der wesentlich spezifischere, mit tatsächlicher Erkrankung stärker assoziierte Autoantikörper. Hingegen ist der RF mit zunehmendem Lebensalter in signifikanter Häufigkeit auch bei Gesunden (ca. 10% bei Frauen >60 Jahre) ohne Krankheitswert anzutreffen und kann regelmäßig auch bei anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises nachgewiesen werden.

Der alleinige Autoantikörper-Nachweis ohne entsprechende klinische Symptome ist nicht zur Diagnosestellung und Therapieeinleitung ausreichend.

Bei Diagnosestellung sollten konventionelle Röntgenaufnahmen der Hände und Füße in zwei Ebenen erstellt werden. Selbst wenn der Patient keine Beschwerden im Fußbereich angibt, sollten stets beide Bereiche erfasst werden.

In den letzten Jahren nimmt die Gelenksonographie einen zunehmenden Stellenwert in der Beurteilung entzündlicher Krankheitsaktivität, aber auch unklarer Gelenksymptomatik ein und ergänzt damit die weiterführende Bildgebung mittels MRT, CT oder Skelettszintigraphie. Der Vorteil der Sonographie liegt in ihrer risikoarmen, breit verfügbaren und kostengünstigen Anwendung.

Die unzureichend kontrollierte RA stellt einen eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor da. Folglich sollten bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen auch weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Nikotinabusus, Lipidwerterhöhung, arterielle Hypertonie, Familienanamnese) überwacht und ggf. behandelt werden.

## Therapieprinzipien

Allen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen gemeinsam ist, dass sie zwar nicht heilbar, aber mit dem breiten Spektrum an gegenwärtig verfügbaren

Therapien gut behandelbar sind. Da der natürliche Krankheitsverlauf chronisch schubförmig und/oder progredient destrukturierend ist, besteht grundsätzlich bei jedem RA-Patienten eine Therapieindikation. Dank innovativer Therapieansätze ist die anhaltende Krankheitsremission bei frühem Behandlungsbeginn ein realistisches Therapieziel geworden, aber auch bei langjährigen Verläufen können durch suffiziente Therapie Folgeerkrankungen verhindert und das kardiovaskuläre Risiko reduziert werden. In den letzten Jahren konnte zudem ein Anstieg der Lebenserwartung und Zunahme der Lebensqualität nicht zuletzt auch durch Erhaltung der Arbeits- und Selbstversorgungsfähigkeit von RA-Patienten erreicht werden.

Die Betrachtung der individuellen Patienteneigenschaften fließt im Sinne der personalisierten Medizin in rheumatologische Therapieentscheidungen mit (Abb. 1).

Die Therapie wird nach klinischen, therapeutischen und individuellen Aspekten ausgerichtet und berücksichtigt neben der Krankheitsschwere und -aktivität insbesondere auch die Komorbiditäten des Patienten. Ferner finden Kriterien für einen prognostisch ungünstigen Krankheitsverlauf Beachtung: Neben dem Nachweis von Anti-CCP und RF sind hohe klinische und humorale Entzündungsaktivität sowie früher radiologischer Nachweis entzündlicher Skelettveränderungen ein Hinweis auf die Notwendigkeit eines engmaschigen Therapiemonitorings.

Die Therapieprinzipien orientieren sich an den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) und den Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaft EULAR (Abb. 2).

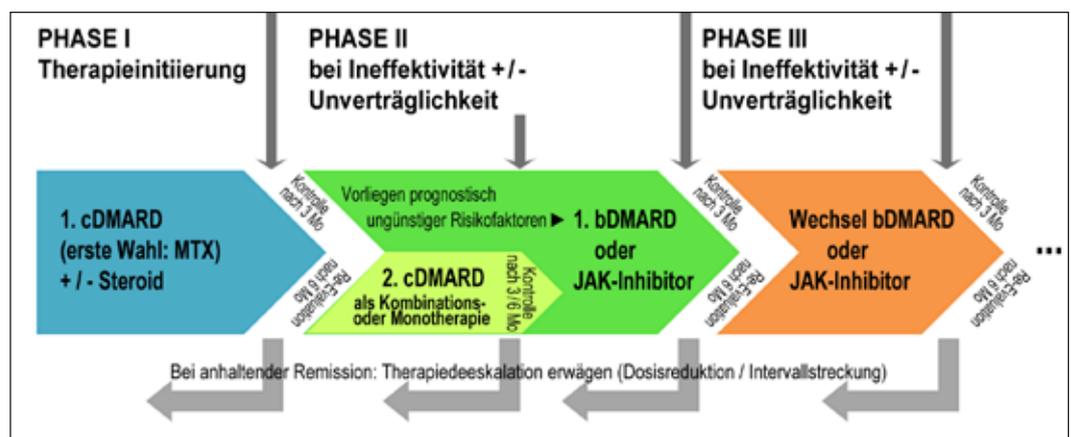
Das vorrangige Therapieziel ist das Erreichen einer anhaltenden Krankheitsremission oder mindestens guter Krankheitskontrolle bei akzeptabler Therapieverträglichkeit. Aufgrund des verzögerten Wirkeintritts der meisten systemischen Basistherapien von ca. 8-12 Wochen ist einleitend meist ein überbrückender Steroidstoß mit Prednis(ol)on erforderlich.

Supportiv kann insbesondere bei Befall nur weniger Gelenke oder einem dominierenden Gelenk auch eine intraartikuläre Steroidinjektion erwogen werden. Die Notwendigkeit einer begleitenden Schmerztherapie ist individuell zu entscheiden.

Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA), die mit dem oralen JAK-Inhibitor Tofacitinib behandelt werden, können neben einer langfristigen Wirksamkeit und Verträglichkeit auch von einem schnellen Wirkeintritt profitieren. Das zeigen verschiedene Metaanalysen, Langzeitstudien und Post-hoc-Analysen des umfassenden Studienprogramms ORAL (Oral Rheumatoid Arthritis Phase 3 Trials), die auf dem EULAR\* präsentiert wurden. Tofacitinib ist in einer Dosierung von zweimal täglich 5 mg in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver RA indiziert, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende antirheumatische Arzneimittel (DMARDs) unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist.

Tofacitinib ist der weltweit erste zur Therapie der RA zugelassene JAK-Inhibitor und seit November 2012 in den USA und seit März 2017 auch in der Europäischen Union verfügbar

Abb. 2: Zusammenfassung des Therapiealgorithmus bei der Rheumatoiden Arthritis in Anlehnung an die Leitlinien der DGRh und EULAR.



## Literatur

Albrecht K, Richter A, Meissner Y, et al. Wie häufig sind prognostisch ungünstige Faktoren bei Patienten mit rheumatoider Arthritis? *Z Rheumatol* 2017 · 76:434–442.

Puttevis D, De Vusser P, Geusens P et al. Increased cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis: an overview. *Acta Cardiol*. 2014 Apr;69(2):111–8.

Schneider M, Lelgemann M, Abholz HH, et al. Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen Rheumatoiden Arthritis. 3, überarbeitete Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg 2011. Online verfügbar unter [https://dgrh.de/dam/jcr:3d594d56-03b1-49eb-92d8-5fbd435901c0/Leitlinie%20fr%C3%BCher%20RA\\_gesamt\\_IL\\_ra\\_2011.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:3d594d56-03b1-49eb-92d8-5fbd435901c0/Leitlinie%20fr%C3%BCher%20RA_gesamt_IL_ra_2011.pdf).

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al., EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–18.

S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, 2012. Online verfügbar unter [https://dgrh.de/dam/jcr:f887ba34-f7fc-4a6f-bf55-dde42aacb25c/leitlinie\\_s1\\_\\_medikamentoesse\\_therapie\\_ra.pdf](https://dgrh.de/dam/jcr:f887ba34-f7fc-4a6f-bf55-dde42aacb25c/leitlinie_s1__medikamentoesse_therapie_ra.pdf).

## Informationen

■ **Universitätsklinik Heidelberg**  
Dr. med. Karolina Benesova  
Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz  
Leiter der Sektion Rheumatologie  
Medizinisch-wissenschaftlicher Leiter  
des ACURA-Rheumazentrums  
Baden-Baden  
Tel.: 06221 - 56 - 0 Zentrale  
[www.klinikum.uni-heidelberg.de](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de)

■ **Rheumazentrum Baden-Baden**  
ACURA Kliniken Baden-Baden GmbH  
Rotenbachtalstraße 5  
76530 Baden-Baden

■ **Pfizer Deutschland GmbH**  
Unternehmenskommunikation  
Linkstraße 10, D-10785 Berlin  
Telefon: +49 (0)30 - 55 00 55 - 51088  
E-Mail: [presse@pfizer.com](mailto:presse@pfizer.com)  
Internet: [www.pfizer.de](http://www.pfizer.de)

■ <https://fleischmann-de-germ-translvers-tl2017-els-99446.elsevierreprint.com>  
Wirksamkeit und Sicherheit von Tofacitinib als Monotherapie, Tofacitinib in Kombination mit Methotrexat und Adalimumab in Kombination mit Methotrexat bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (ORAL Strategy): Eine doppelblinde, randomisierte, kontrollierte direkte Vergleichsstudie der Phase IIIb/IV

■ **Deutsche Rheuma-Liga**  
Bundesverband e.V.  
Maximilianstraße 14  
53111 Bonn  
Tel. +49(0)228 - 76 60 60  
[www.rheuma-liga.de](http://www.rheuma-liga.de)  
[bv@rheuma-liga.de](mailto:bv@rheuma-liga.de)

Bei den systemischen Basistherapeutika (Synonym: DMARDs, „Disease-modifying anti-rheumatic drugs“) werden die konventionellen „csDMARDs“ und die biologischen „bDMARDs“ unterschieden. Diese Einteilung wurde mit der Einführung der JAK-Inhibitoren Baricitinib und Tofacitinib um die „tsDMARDs“ (ts für „targeted synthetic“) erweitert. Weitere Klassifikation kann nach der Applikationsart (bDMARDs ausschließlich s.c./i.v., csDMARDs und tsDMARDs auch oral) oder dem Wirkprinzip (csDMARDs: breiter Wirkansatz im Entzündungsprozess, bDMARDs und tsDMARDs: Schlüssel-Schloss-Prinzip mit gezielter Inhibition/Neutralisierung eines bestimmten Entzündungsbotenstoffs oder -signalwegs) vorgenommen werden.

Die Basistherapie der ersten Wahl ist aufgrund der fundierten Datenlage zu Wirksamkeit auch in Bezug auf radiologische Progression, Remissionsraten und Mortalitätsreduktion sowie der Kombinationsmöglichkeiten mit weiteren Basistherapien das Methotrexat (MTX). Die Applikation sollte aufgrund der höheren Bioverfügbarkeit bevorzugt subkutan erfolgen, da es unter der oralen Gabe aufgrund der teils eingeschränkten intestinalen Resorption eine relevante Anzahl an Therapieversagern gibt.

Weitere gängige csDMARDs bei der Rheumatoiden Arthritis sind Leflunomid, Sulfasalazin sowie im Rahmen der Triple-Therapie (Synonym: O'Dell Schema) das Hydroxychloroquin.

Nach Versagen und/oder Unverträglichkeit zweier csDMARDs oder bei prognostisch ungünstigem Krankheitsverlauf bereits nach erstem csDMARD besteht gemäß Leitlinien die Indikation für die Therapie mit einem bDMARD (Abb. 2).

Die JAK-Inhibitoren nehmen eine Zwischenstellung ein und können laut Zulassung bereits nach Versagen eines csDMARDs in Mono- oder Kombinationstherapie mit MTX angewandt werden. Mit Ausnahme des IL-6-Inhibitors Tocilizumab ist hingegen bei allen bDMARDs primär eine Kombination mit Methotrexat anzustreben. Die Kombinationstherapie ist aufgrund der synergischen Wirkung und Schutz vor sekundärem Wirkverlust der Biologika sinnvoll und sollte einer Monotherapie vorgezogen werden. Es gibt Hinweise darauf, dass bei MTX-Unverträglichkeit eine off-label Kombinationstherapie mit einem anderen csDMARD ähnliche Effekte erzielen kann, sodass auch diese wenn möglich fortgeführt werden sollte.

Die größte Substanzgruppe mit der längsten Anwendungsdauer unter den bDMARDs sind die TNF $\alpha$ -Inhibitoren.

Weitere für die Therapie der RA zugelassene bDMARDs sind das CTL4-Fusionsprotein Abatacept und der Anti-CD20-Antikörper Rituximab, die bei seropositiven RA-Patienten besser wirken. Der IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra war das erste zugelassene bDMARD, spielt in der Therapie der RA heute aber nur noch eine untergeordnete Rolle.

Die zunehmende Anzahl von Patienten in anhaltender Remission hat die internistische Rheumatologie in den letzten Jahren erstmals vor die Herausforderung gestellt, geeignete Strategien zur Thera-

pieeeskalation zu definieren. Erste Erfahrungen diesbezüglich zeigen, dass sowohl eine Intervallverlängerung als auch eine Dosisreduktion von Medikamenten als Vorgehensweise möglich ist.

Selbst wenn vor einem Deeskalationsversuch eine langjährige Remission besteht, ist langfristig eine komplette Therapiefreiheit in der Regel nicht ohne erneut zunehmende Krankheitsaktivität haltbar. Bei der Entscheidung, zu welchem Zeitpunkt welche Substanz reduziert oder ggf. auch abgesetzt wird, sollte der Patient mit einbezogen und seine individuelle Krankheitsgeschichte, Komorbiditäten und Therapieverträglichkeit berücksichtigt werden. Gängige Praxis ist, zunächst die Steroidbeigleittherapie langsam auszuschleichen.

Die Frage nach unterstützenden Lebensstilmaßnahmen steht für viele Patienten insbesondere zu Erkrankungsbeginn im Vordergrund. Dabei nimmt die Ernährung als Ansatzpunkt zur Selbstwirksamkeit eine besonders wichtige Rolle für die Patienten ein, kann jedoch leider häufig nur bedingt zur Krankheitsverbesserung beitragen.

Empfohlen wird eine ausgewogene, ballaststoffreiche und fleischarme Kost. Spezielle Diäten oder die ungerichtete (Selbst-)Medikation mit Vitaminpräparaten können nicht allgemein empfohlen werden. Letzteres ist auch kritisch zu betrachten, da beispielsweise eine vermehrte Folsäurezufuhr die MTX-Wirkung aufheben kann und bei Überdosierung mit vermeintlich „guten“ Vitaminen Vergiftungserscheinungen möglich sind.

Die Nikotinkarenz ist als wirksame Maßnahme hervorzuheben, da hierdurch nicht nur das kardiovaskuläre Risiko, sondern auch der Krankheitsverlauf und das Therapieansprechen positiv beeinflusst werden. Sinnvoll ist es zudem, moderate sportliche Tätigkeiten regelmäßig in den Alltag zu integrieren, dabei sind gelenkschonende Sportarten zu bevorzugen. Auch der Anschluss an gruppen-gymnastische Maßnahmen der Selbsthilfegruppen, allen voran der Rheuma-Liga, kann empfohlen werden und zudem auch im Hinblick auf die Krankheitsverarbeitung förderlich sein.

## Fazit

Wissenschaftliche Erkenntnisse zur Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis haben das Spektrum verfügbarer Therapieoptionen erheblich erweitert. Obwohl hierunter weiterhin keine Heilung möglich ist, wurde die anhaltende Krankheitsremission bei früher Diagnosestellung und Therapieeinleitung ein erreichbares Ziel. Auch bei langjährigen Krankheitsverläufen kann jedoch eine gute Krankheitskontrolle mit akzeptabler Therapieverträglichkeit erreicht werden, was sich nicht zuletzt an der steigenden Lebenserwartung und -qualität von RA-Patienten zeigt. Die Compliance des Patienten und regelmäßige Verlaufsuntersuchungen beim internistischen Rheumatologen nehmen jedoch weiterhin eine Schlüsselrolle beim Therapieerfolg ein.

# Hashimoto-Thyreoiditis – eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse

Die Autoimmunthyreoiditis, auch unter dem Namen Hashimoto-Thyreoiditis bekannt, gehört zu den häufigsten Erkrankungen der Schilddrüse. Dabei bewertet das Immunsystem Strukturen der Schilddrüse als „fremd“ und bildet Eiweißabwehrstoffe gegen das körpereigene Gewebe (Antikörper). Dieser Abwehrprozess führt zu einer chronischen Entzündung der Schilddrüse. In vielen Fällen stellt die Schilddrüse nach und nach ihre Hormonproduktion ein.

Die Erkrankung, die ihren Namen dem japanischen Erstbeschreiber Hakaru Hashimoto verdankt, ist die häufigste Ursache für eine erworbene Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion). Die Hashimoto-Thyreoiditis kann besonders anfangs zu einer Vergrößerung der Schilddrüse, im Verlauf aber auch häufig zu einer schrumpfenden Schilddrüse führen.

## Antikörper

Die Autoimmunreaktion führt zu einer Erhöhung von Schilddrüsen-spezifischen Autoantikörpern. Am häufigsten findet sich eine Erhöhung der Antikörper gegen thyreoidale Peroxidase (TPO-Antikörper). Die thyreoidale Peroxidase ist das Schlüsselenzym der Schilddrüsenhormonsynthese. Dieses Enzym ist – als erster Schritt der Schilddrüsenhormonsynthese – verantwortlich für die Jodierung der Aminosäure Tyrosin. Oft ist gleichzeitig auch eine Erhöhung der Antikörper gegen Thyreoglobulin (TG-Antikörper) zu finden. Thyreoglobulin findet sich im Kolloidraum des Schilddrüsenfollikels. Der alleinige Nachweis der Schilddrüsen-spezifischen Antikörper ist allerdings noch kein sicherer Beweis für das Vorliegen einer Autoimmunthyreoiditis. Etwa fünf bis sieben Prozent der Normalbevölkerung besitzen nachweisbare Antikörper gegen thyreoidale Antigene, obwohl keine Autoimmunthyreoiditis vorliegt (siehe auch Abschnitt Diagnostik).

## Vererbbarkeit

In etwa 80% der Fälle ist eine genetische Disposition

als ursächlich zu beschreiben. Zweifellos besteht bei der Hashimoto-Thyreoiditis eine relativ starke familiäre Häufung der Erkrankung. Ein typischer Mendel'scher Erbgang liegt jedoch nicht vor.

## Jod

Jod ist für die Schilddrüsenhormonsynthese essentiell. Ein Molekül Levothyroxin benötigt 4 Jodatome. Eine euthyreote Stoffwechsellage kann also nur durch eine ausreichende Jodversorgung gewährleistet werden. In Regionen mit sehr hoher Jodversorgung ist die Häufigkeit des Vorkommens erhöhter Antikörperwerte gegen Schilddrüsen-spezifische Antigene jedoch höher als in Regionen mit Jodmangel. Auch die autoimmun bedingte Hypothyreose kommt in diesen Regionen etwas häufiger vor. In Dänemark wurde nach Einleitung einer Jodprophylaxe ebenfalls eine Zunahme

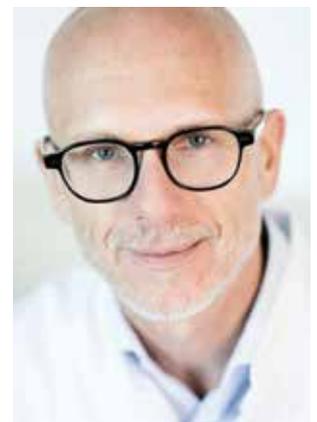
des Auftretens von Antikörpern und der Hypothyreose beobachtet. In Deutschland kann dies aktuell bei gebesserter Jodversorgung nicht nachgewiesen werden, wobei die Besserung der Jodversorgung bereits vor Jahren geschehen ist und die Veränderung möglicherweise dem Nachweis entgangen ist. Als sicher gilt eine mediane Jodversorgung von 150 µg Jod täglich. Die Untersuchungen des Robert-Koch-Institutes für die Bundesrepublik Deutschland zeigten zuletzt für den Median deutliche niedrigere Werte. Es bestehen daher grundsätzlich keine Bedenken gegen die Verwen-



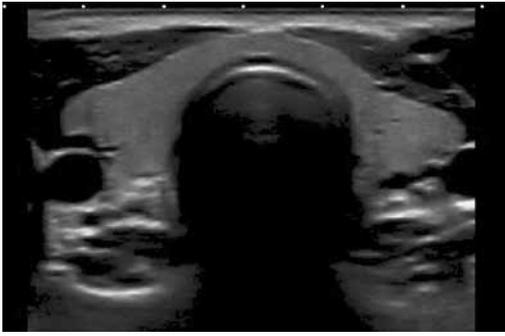
Privat-Dozent Dr. med. Joachim Feldkamp mit Assistentin Cornelia Landwehrmann.



Bezug  
E-Mail: [kundenservice@thieme.de](mailto:kundenservice@thieme.de)  
Bestellungen über  
[www.thieme.de/shop](http://www.thieme.de/shop)



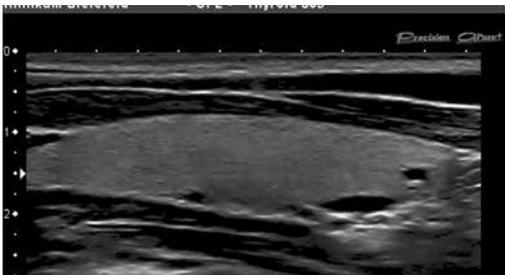
PD Dr. med.  
Joachim Feldkamp



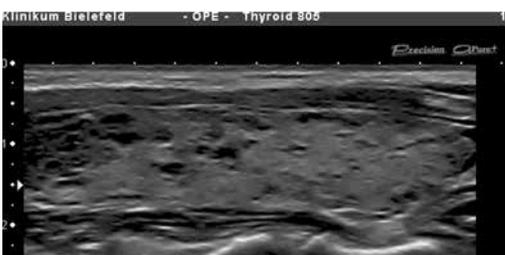
Querschnitt durch eine normale hellgraue Schilddrüse, die hufeisenförmig die Luftröhre (schwarz in der Mitte des Bildes) umgibt.



Querschnitt durch eine Hashimoto-Schilddrüse, die etwas unruhig dunkelgrauer und etwas aufgetrieben wirkt.



Längsschnitt durch eine normale Schilddrüse.



Längsschnitt durch eine Hashimoto-Schilddrüse mit fleckförmig unruhigem Gewebemuster.

dung von jodiertem Speisesalz, dem Konsum von Seefisch und Reisen an die See bei Patienten mit Autoimmunthyreoiditis. Lediglich der häufige Konsum von Algen mit sehr hohem Jodanteil in der Nahrung sollte gemieden werden.

### Selen

Selen ist für den Schilddrüsenhormonstoffwechsel unabdingbar, da die Dejodasen, die unter anderem eine Umwandlung des Speicherhormons Levothyroxin (T4) in das eigentlich aktive Trijodthyronin (T3) bewirken, selenabhängig sind. Ebenso sind die Glutathionperoxidasen, die eine Entgiftungsfunktion im Schilddrüsenstoffwechsel besitzen (Abbau von entstandenem Wasserstoffsuperoxid (H2O)) bei der Schilddrüsenhormonsynthese, selenabhängige Enzyme.

### Nikotin

Raucher haben etwas weniger häufig TPO-Antikörper und entwickeln in etwas geringerem Ausmass eine Unterfunktion als Nichtraucher. Der Effekt ist dosisabhängig und hebt sich einige Jahre nach Beendigung des Nikotinkonsums auf.

### Alkohol

In einer dänischen Untersuchung war ein moderater Alkoholkonsum mit einer niedrigeren Rate an autoimmunbedingter Hypothyreose verknüpft und schützte ebenfalls vor M. Basedow, der mit Augensymptomen und einer Überfunktion einhergehen kann. Der Mechanismus, der hinter einem Schutz vor Autoimmunerkrankungen durch Alkoholkonsum steht, ist bisher ungeklärt.

### Epidemiologie

Etwa ein bis zwei Prozent der deutschen Bevölkerung weisen eine Hypothyreose auf. Hierfür dürfte wesentlich die Autoimmunthyreoiditis verantwortlich sein. Andere relevante Ursachen einer im Erwachsenenalter erworbenen Hypothyreose sind eine unzureichende Hormonsubstitution nach Operationen der Schilddrüse oder nach Radiojodtherapie. Der Anteil der Menschen mit nachweisbaren Antikörpern kann bei über 60-jährigen bis zu 10% betragen.

### Symptomatik

Eine Funktionsstörung der Schilddrüse führt oft zur Diagnose der autoimmunbedingten Hypothyreose. Die Symptome sind sehr vielfältig und können viele Organsysteme betreffen. Typisch für die Schilddrüsenunterfunktion sind ein vermehrtes Schlafbedürfnis, Müdigkeit, Obstipation, depressive Stimmungslage, Antriebsverlust, Kälteintoleranz und die langsame Pulsschlagfolge (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1

#### Symptome der Unterfunktion

- Müdigkeit, erhöhtes Schlafbedürfnis
- Konzentrationsprobleme
- Gewichtszunahme, Ödeme
- Frieren, Kälteintoleranz
- Obstipation
- Bradykardie
- Muskel-, Gliederschmerzen
- Kühle Haut, brüchige Haare und Fingernägel
- Libidorückgang, Regelblutungsstörungen

In einigen Fällen kommt es durch einen plötzlich auftretenden Beginn der Erkrankung mit starker Aktivität zu einer Überfunktion der Schilddrüse. Diese ist bedingt durch die Freisetzung von präformiertem Schilddrüsenhormon, das im Kolloid der Schilddrüsenfollikel gespeichert wird. Die entzündliche Reaktion führt zu einer Follikelzerstörung und damit dem unkontrollierten Ausströmen von Schilddrüsenhormon in die Blutbahn. Dies kann eine heftige Hyperthyreose (Überfunktion) auslösen mit Tachykardien, Gewichtsverlust, innerer Unruhe, Tremor und Diarrhoen (siehe Tabelle 2). Da diese vorübergehende Überfunktion der Schilddrüse aber nicht durch eine vermehrte Schilddrüsenhormonproduktion ausgelöst wird, ist die Phase der vermehrten Schilddrüsenhormonwirkung selbstlimitierend und nach 4-8 Wochen beendet. Die kurze Phase der Hyperthyreose bleibt vielfach unentdeckt und kommt bei Kindern und Jugendlichen sowie bei der Sonderform der postpartal auftretenden Autoimmunthyreoiditis häufiger auf.

Tabelle 2

#### Symptome der Überfunktion

- Gewichtsabnahme
- Innere Unruhe, Panikattacken, Schlaflosigkeit
- Tachykardie, Herzrhythmusstörungen
- Warme, feuchte Haut
- Wärmeintoleranz
- Haarausfall
- Durchfall oder häufige Stühle

Eine sichtbare Struma mit Lokalsymptomen ist bei Erwachsenen nicht so häufig wie bei Kindern

und Jugendlichen. Die Vergrößerung der Schilddrüse kann persistieren, sich normalisieren oder in die atrophische Verlaufsform mit kleiner werdender Schilddrüse einhergehen. Nicht nur die atrophische Verlaufsform mit kleiner Schilddrüse, sondern auch die normal große oder vergrößerte Schilddrüse können mit einer Hypothyreose einhergehen. Welche Verlaufsform sich beim einzelnen Patienten entwickelt, ist mit den bisherigen wissenschaftlichen Methoden nicht vorhersehbar.

### **Sonderform Postpartum-Thyreoiditis**

In 7-9% der Geburten kommt es postpartal zu Funktionsstörungen der Schilddrüse, die vorübergehender oder bleibender Natur sein können. Häufiger als in der Normalbevölkerung kommt es bei dieser Funktionsstörung zu einer initialen Hyperthyreose. Die Störung wird nicht selten erst spät diagnostiziert, da die Symptome (Schwäche, Antriebslosigkeit, Unruhe etc.) häufig der postpartalen Situation zugeschrieben werden.

### **Assoziierte Autoimmunerkrankungen**

Eine Reihe weiterer Autoimmunerkrankungen können mit der Autoimmunthyreoiditis vergesellschaftet sein. So muss besonders bei ungewolltem Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und Diarrhoen an eine Zöliakie (Autoimmunreaktion gegen das Getreideklebereiweiß Gluten) gedacht werden. Die Typ A Gastritis führt zum Mangel an Intrinsic Faktor und so konsekutiv zu einem Vitamin B12 Mangel. Die Vitiligo (Weißfleckenkrankheit) ist gut an der Haut zu diagnostizieren. Eine primäre Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison) ist ebenso wie ein Diabetes mellitus Typ 1 sehr selten. Erkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis kommen wie chronisch entzündliche Darmerkrankungen ebenfalls als Komorbiditäten vor.

### **Diagnostik**

#### **Labor**

Bei eindeutigen Symptomen für eine Funktionsstörung der Schilddrüse sollte eine TSH-Bestimmung erfolgen. Bei auffälligen Werten oder bei klinisch eindeutiger Funktionsstörung wird die Diagnostik um die Bestimmung der freien Schilddrüsenhormone ergänzt (freies T3, freies T4). Der Bestimmung des freien T4 kommt dabei die größere diagnostische Bedeutung zu, da die Laborbestimmung des freien T3 schwieriger und somit der Laborwert eher Schwankungen unterworfen ist. Dies betrifft auch die Bestimmung der Schilddrüsenstoffwechsellage unter der Therapie mit Schilddrüsenhormon.

Bei nachgewiesener Funktionsstörung wird die Diagnostik um die Bestimmung der Schilddrüsen-spezifischen Antikörper erweitert. Der Bestimmung der TPO-Antikörper kommt dabei die größte Bedeutung zu. Bei positivem Nachweis der TPO-Antikörper in Kombination mit einer Funktionsstörung

ist der Nachweis der Autoimmunthyreoiditis erbracht. Bei negativen TPO-Antikörpern sollten die Thyreoglobulin-Antikörper ergänzend untersucht werden, da in einem kleinen Teil der Fälle nur die Thyreoglobulin-Antikörper messbar erhöht sind. Viele Patienten weisen eine Erhöhung beider Antikörper auf.

Gelegentlich findet sich bei einer Routinekontrolle ein erhöhter TSH-Wert ohne Symptome als Hinweis auf diese Erkrankung. In diesem Fall empfiehlt sich zunächst eine Kontrolle des TSH-Wertes nach zwei Monaten (bei gemessenen Werten zwischen 4 und 10  $\mu$ U/ml). Bei höheren TSH-Werten sollte eine Substitution eingeleitet und eine Bestimmung der Antikörperwerte zur Diagnosesicherung erfolgen.

### **Sonographie**

Die Sonographie der Schilddrüse zeigt bei der Autoimmunthyreoiditis ein typisches Ultraschallmuster. Das Gewebe kann insgesamt deutlich weniger echogen (echoarm) sein oder es können auch nur Anteile der Schilddrüse mit diesem veränderten Echomuster zu identifizieren sein. Bei einem Teil der Patienten sieht man ein fein- bis grobfleckig echoarmes Ultraschallbild. Dies kann zum Teil auch pseudoknotig erscheinen. Der erfahrene Untersucher kann diese Ultraschallveränderungen in der Regel von echten nodösen Veränderungen der Schilddrüse unterscheiden. Selten gibt es auch rein fokale Formen der Autoimmunthyreoiditis, die sich nicht im Ultraschallbild mit letzter Sicherheit von knotigen Veränderungen unterscheiden lassen. In diesem Fall muss gegebenenfalls eine Feinnadel-punktion allein oder in Kombination mit einer Szintigraphie die Diagnose sichern. Typischerweise zeigt sich dann für den Pathologen in der Zytologie eine starke lymphozytäre Durchsetzung des Präparates.

### **Therapie**

Die Therapie der Autoimmunthyreoiditis besteht bei eingetretener Unterfunktion in der gezielten Substitution von Schilddrüsenhormonen. In der Regel wird hierzu reines Levothyroxin eingesetzt. Bei schwerer Hypothyreose mit stark erhöhten TSH-Werten und deutlicher Erniedrigung der peripheren Schilddrüsenhormonwerte sollte bei älteren Patienten (besonders bei bestehender koronarer Herz-erkrankung) langsam einschleichend behandelt werden. Bei jüngeren Patienten kann mit höheren Dosierungen (50-75  $\mu$ g) Levothyroxin gestartet werden. Nur selten ist eine Zugabe von niedrigen Dosierungen Trijodthyronin (T3) notwendig, wenn unter alleiniger T4-Gabe eine zufriedenstellende Einstellung nicht erzielt werden kann. In der Schwangerschaft sind oft deutlich höhere Substitutionsgaben notwendig. Eine kausale Behandlung für diese Autoimmunstörung steht bisher nicht zur Verfügung.



Klinikum Bielefeld Mitte

### **Informationen**

#### **■ PD Dr. med. Joachim Feldkamp Chefarzt**

Klinik für Allgemeine Innere Medizin,  
Endokrinologie, Diabetologie, Infek-  
tiologie  
Klinikum Bielefeld Mitte  
Teutoburger Straße 50  
D-33604 Bielefeld  
[www.klinikumbielefeld.de/klinik-fuer-allgemeine-innere-medin-endokrinologie-diabetologie-infektiologie](http://www.klinikumbielefeld.de/klinik-fuer-allgemeine-innere-medin-endokrinologie-diabetologie-infektiologie)  
1. Vorsitzender im Beirat  
„Forum Schilddrüse e.V.“

#### **■ Forum Schilddrüse e.V.**

Potsdamer Straße 8  
D-10785 Berlin  
Telefon: (069) 63 80 37 27  
[www.forum-schilddruese.de](http://www.forum-schilddruese.de)



# Herzinsuffizienz – eine Übersicht

In Deutschland gibt es ca. 1,8 Millionen Patienten mit einer Herzinsuffizienz; jährlich kommen 200 000 bis 300 000 Neuerkrankungen hinzu. Die Prognose ist schlechter als die der meisten Krebserkrankungen – jährlich sterben daran ca. 50 000 Menschen allein in Deutschland, womit eine Herzinsuffizienz die dritthäufigste Todesursache darstellt. Dennoch ist trotz der unbestreitbar hohen Relevanz dieser Erkrankung der Kenntnisstand in der Allgemeinbevölkerung gering.

## Was bedeutet Herzinsuffizienz?

Das gesunde Herz pumpt in Ruhe ca. 5 Liter Blut pro Minute durch den Kreislauf; bei Belastung steigt das Volumen auf ein Vielfaches an. Das Blut versorgt den gesamten Körper mit lebenswichtigem Sauerstoff. Bei einer Herzschwäche oder „Herzinsuffizienz“ wird diese Pump-Leistung nicht mehr optimal erbracht.

1. Es tritt ein „Vorwärtsversagen“ auf: Der Körper wird nicht mehr ausreichend mit Blut bzw. mit Sauerstoff versorgt, damit kommt es zur Leistungsminderung.
2. Es tritt ein „Rückwärtsversagen“ auf: Das nicht geförderte Blut staut sich in den Blutgefäßen vor dem Herzen. Der Druck in den Gefäßen steigt durch den Rückstau an, bis Flüssigkeit (Ödeme) bspw. in die Lunge, in den Bauch oder in die Unterschenkel gepresst wird. Diese Wassereinlagerungen (Ödeme) äußern sich z. B. in Atemnot oder geschwellenen Knöcheln.
3. Das Herz passt sich den neuen Gegebenheiten an: Der Ruhepuls steigt an, die Herzhöhlen werden größer, die Herzklappen undicht und es können gefährliche Rhythmusstörungen auftreten.
4. Im Kampf um das Aufrechterhalten eines ausreichenden Blutkreislaufs sendet das schwache Herz Signale an Nieren und Hirn. Die Folge ist, dass Wasser im Körper zurückgehalten wird. Die Herzschwäche nimmt weiter zu und wird zur fortschreitenden Erkrankung.

## Ursachen einer Herzschwäche

Die Herzschwäche ist eine Folge verschiedener Herzerkrankungen. Die häufigsten Ursachen sind Durchblutungsstörungen des Herzens (ein-

schließlich Herzinfarkten und Bluthochdruck). Aber auch lange bestehende Rhythmusstörungen, Herzklappenfehler und angeborene Fehlbildungen des Herzens können zu einer Herzinsuffizienz führen. Selten tritt die Herzschwäche plötzlich auf, wie bspw. nach einem großen Herzinfarkt oder im Rahmen einer Herzmuskelentzündung.

## Wann sollte der Arzt konsultiert werden?

Müdigkeit, Leistungsschwäche und vor allem Luftnot sind typische Beschwerden. Diese Symptome sind allerdings nicht spezifisch. Das bedeutet, diese Beschwerden können auch andere Ursachen haben wie z. B. eine Blutarmut oder auch Übergewicht.

Etwas spezifischer sind Wassereinlagerungen oder nächtliche Luftnot im Liegen (Orthopnoe). Bei diesen Beschwerden besteht ein berechtigter Verdacht auf eine Herzinsuffizienz. Der Hausarzt wird eine körperliche Untersuchung anordnen und ein Elektrokardiogramm (EKG) schreiben und so nach einem eventuell vorliegenden Herzfehler oder nach Durchblutungsstörungen des Herzens fahnden. Ist einer der Untersuchungsbefunde auffällig, werden die „Herzhormone“ im Blut bestimmt. Sind die Hormone erhöht (NTproBNP  $\geq 125$  pg/ml, BNP  $\geq 35$  pg/ml), spricht das für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz. In diesem Fall ist eine Echokardiographie, also ein Ultraschall vom Herzen, zu empfehlen.

Die Echokardiographie sichert die Diagnose und gleichzeitig können Störungen der Pumpleistung quantifiziert werden. Gemessen wird die Pumpfunktion im Alltag anhand der Menge des Blutes, die das Herz mit jedem Herzschlag pumpt (Auswurf- oder Ejektionsfraktion). Darüber hinaus liefert die Echokardiographie wesentliche Aussagen zur individuellen Ursache der Herzschwäche. Klappenerkrankungen können erkannt und eingeschätzt werden. Bei Verdacht auf Durchblutungsstörungen ist eine Herzkatheteruntersuchung indiziert. Ohnehin muss die Pumpfunktion des Herzens standardmäßig bei allen Patienten erfasst werden, da die weitere Therapie davon abhängt, ob eine Herzinsuffizienz mit erhaltener oder reduzierter Pumpfunktion des Herzens besteht. Daher sollte auch eine Vorstellung beim Kardiologen erfolgen, wenn die Verdachtsdiagnose einer Herzinsuffizienz besteht. Der Fachmediziner evaluiert, ob weitere Untersuchungen erforderlich sind, da die jeweilige Ursache der Herzinsuffizienz auch die Therapie bestimmt.

## Herzschwäche trotz normaler Pumpfunktion

Gut die Hälfte aller Patienten mit einer diagnostizierten Herzschwäche leiden an einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion. Dies bedeutet, dass die „systolische Funktion“ („Pumphase“) normal verläuft, der Patient aber trotzdem alle Zeichen einer Herzschwäche



Prof. Dr. med. Gülmisal Güder



Prof. Dr. med. Georg Ertl

## Tabelle

Verhaltensregeln bei der Herzinsuffizienz	Sinn und Hintergrund
<b>1. Führen eines Herztagebuches und Messung sowie Dokumentation von</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körpergewicht</li> <li>• Blutdruck</li> <li>• Herzfrequenz (Puls)</li> <li>• Täglicher Trinkmenge</li> <li>• Vorhandensein von Wassereinlagerungen?</li> <li>• Weitere Besonderheiten (Herzschmerzen? Kollaps? Ohnmachtsanfall? Herzrasen? Abnahme der Belastbarkeit)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedarfsgerechte Anpassung der Medikamente und deren Dosierungen möglich (bspw. Wassertabletten, blutdruck- und pulswirksame Tabletten).</li> <li>• Anpassung der Trinkmenge bei Gewichtszunahme.</li> <li>• Weitere Abklärung bei wiederholtem Auftreten von bspw. Rhythmusstörungen.</li> </ul>
<b>2. Medikamente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verstehen der Indikation, der Wirkmechanismen und der Medikamentendosierungen</li> <li>• Kenntnis der möglichen Nebenwirkungen aller eingenommener Medikamente</li> </ul>	Verständnis für die Notwendigkeit, verordnete Medikamente regelmäßig einzunehmen und den Therapieplan einzuhalten.
<b>3. Spezielle Diäten, Verhaltensmaßnahmen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Salzarme, gesunde Diät mit mäßigem Alkoholkonsum und Nikotinverbot</li> <li>• Trinkmengenrestriktion auf 1,5–2 l/Tag bei schwerer Herzinsuffizienz</li> </ul>	Reduktion der Wassereinlagerungen
<b>4. Körperliche Aktivität</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regelmäßiges Ausdauertraining (stabile Patienten)</li> <li>• Teilnahme an Herzsportgruppen</li> </ul>	Überlebensvorteil in randomisierten Studien beschrieben
<b>5. Impfungen</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumokokken</li> <li>• Influenza</li> </ul>	Überlebensvorteil in Beobachtungsstudien beschrieben

aufweist. Mit der Echokardiographie kann man bei diesen Patienten nachweisen, dass die „diastolische Funktion“ („Erschlaffungsphase“) des Herzens gestört ist. Das Blut staut sich wie bei der Herzschwäche mit schlechter Pumpfunktion vor dem Herzen an und verursacht ähnliche Beschwerden mit Luftnot und Wassereinlagerungen. Allerdings wirken die Herzinsuffizienzmedikamente weniger gut als bei einer Herzschwäche mit reduzierter Pumpfunktion, so dass die Therapie anders gestaltet werden muss.

### Krankheitsstadien der Herzinsuffizienz (NYHA)

Die geläufigste Stadieneinteilung ist die New York Heart Association (NYHA) Klasse, wobei NYHA-Stadium I, ein Stadium ohne Symptome, NYHA II, ein Stadium mit Beschwerden bei starker Belastung (Luftnot bei > 2 Treppenetagen), NYHA III, ein Stadium mit Beschwerden bei geringer Belastung (Luftnot bereits bei < 2 Treppenetagen) und Stadium IV, ein Stadium mit Beschwerden im Ruhezustand beschreibt. Der Übergang zwischen den Stadien ist fließend.

### Herzrhythmusstörungen

Bei der Herzinsuffizienz werden zwei Formen von Rhythmusstörungen unterschieden:

1. Bei bis zu 30% der Patienten mit Herzinsuffizienz tritt ein Flimmern der Herzvorhöfe auf. Vorhofflimmern ist eine Rhythmusstörung, die mit einem unregelmäßigen – meist sehr schnellen Puls einhergeht – und so die Herzinsuffizienz verschlimmern kann. Durch Bildung von Blutgerinnseln im Herzen, kann ein Vorhofflimmern zu Schlaganfällen führen. Daher ist neben der Behandlung des Vorhofflimmerns (Verödungstherapie, Kardioversion oder Medikamente), in Abhängigkeit vom Risikoprofil, auch eine Blutverdünnung dringend notwendig. Bei einem unregelmäßigen Puls sollte grundsätzlich der Arzt zur Durchführung eines EKGs oder eines Langzeit-EKGs aufgesucht werden.
2. Bei der Herzinsuffizienz mit schlechter Pumpfunktion besteht zudem die Gefahr, dass Rhythmusstörungen aus der Herzkammer mit einem zu schnellen Herzschlag (ventrikuläre Tachykardien) auftreten. Diese sind äußerst bedrohlich und können zum plötzlichen Herztod (Kammerflimmern) führen. Als Therapieschutz wird daher ein implantierbarer kardioverter Defibrillator (ICD) eingesetzt. Allerdings wirken die modernen medikamentösen Therapiemaßnahmen dem Auftreten von Rhythmusstörungen sehr gut entgegen und verbessern die Pumpfunktion. Daher sollte die Indikation zur ICD-Implantation drei Monate nach Einleitung einer optimalen leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie noch einmal überdacht werden.

### Labordiagnostik

Die Leitlinien empfehlen eine Labordiagnostik auf Elektrolyte, die Nieren- und Leberwerte, die Schilddrüsenhormone, den Wert für Diabetes (HbA1c), die Blutfette (Lipide) sowie den Eisenstatus und im Falle von Auffälligkeiten weitere Therapiemaßnahmen einzuleiten. Neuerdings wird bei Patienten mit reduzierter Pumpfunktion und Eisenmangel die Gabe von „Eisencarboxymaltose“ über die Vene empfohlen, da das Eisen in Tablettenform nicht ausreichend über den Darm aufgenommen werden kann.

### Entlastung durch Blutdrucktabletten

Bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion gibt es mehrere Wirkstoffe, die die Herzfunktion verbessern und die Lebensqualität steigern können. Diese sind auch alle blutdruckwirksam, was das Herz

entlastet. Daher ist es wichtig, auch wenn der Blutdruck eher niedrig ist, die Therapie nicht zu beenden, sondern mit dem Arzt Rücksprache zu halten.

### Begleitmedikation „Diuretika“

Die „Wassertablette“/Diuretikum ist ein wichtiges Medikament bei der Herzinsuffizienz, auch wenn es keinen Überlebensvorteil bringt. Der Wirkstoff schwämmt Ödeme aus und verbessert das Gefühl der Atemnot. Nierenfunktion und Kaliumwerte müssen dabei regelmäßig kontrolliert werden, da das Kalium durch Diuretika vermehrt ausgeschieden wird und dann im Blut erniedrigt sein kann. Ein niedriger Kaliumwert führt zu gefährlichen Rhythmusstörungen, daher sind regelmäßige Laborkontrollen und ggf. eine Substitution erforderlich.

Leider führt die Herzinsuffizienz trotz des Wasserüberangebots im Körper häufig zu einem Durstgefühl, was durch Diuretika verstärkt wird und Patienten häufig dazu verleitet zuviel zu trinken. Die Wassertablette führt dann zu einem Verlust an Blutsalzen und entwässert nicht mehr effektiv („Diuretikaresistenz“). Eine Trinkmengenrestriktion (ca. 1,5 – 2 l) ist anzuraten.

### Herzinsuffizienzmedikamente

Nach Diagnosesicherung einer Herzschwäche mit reduzierter Pumpfunktion wird eine Therapie mit einem Angiotensin Conversions-Enzyme (ACE)-Hemmer sowie einem Betablocker empfohlen. Beide Medikamente reduzieren den Blutdruck, verlängern das Überleben bei Herzschwäche und verbessern langfristig die Pumpfunktion.

Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) ist die Bezeichnung für eine besondere Wirkstoffkombination, die seit 2016 erstmalig bei der Behandlung von Herzschwäche zum Einsatz kommt. Enthalten ist der Wirkstoff Valsartan aus der Gruppe der Sartane und Sacubitril, ein sogenannter Nepriylsin-Inhibitor. Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren sind eine sinnvolle Behandlungsoption, wenn ACE-Hemmer und Betablocker keine ausreichende Verbesserung der Symptome bewirken.

Ein ACE-Hemmer ist ein blutdruckwirksames Medikament, welches das Herz vereinfacht gesprochen entlastet und vor weiterer Vernarbung schützt. Eine relativ häufige Nebenwirkung ist ein trockener Husten. In diesem Fall kann der ACE-Hemmer durch einen Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten (ARB) ersetzt werden. Sowohl unter dem ACE-Hemmer als auch unter dem ARB sollten die Nierenwerte und die Elektrolyte konsequent kontrolliert werden.

Der Betablocker vermindert die Herzfrequenz und schützt vor gefährlichen Rhythmusstörungen. Idealerweise sollte die Ruheherzfrequenz bei der Herzinsuffizienz  $\leq 70$ /min betragen. Patienten, bei denen ein allergisches Asthma beschrieben ist, sollten den Betablocker nicht einnehmen, da als Nebenwirkung eine Verengung der Bronchien auftreten kann. Bei Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung bestehen diese Bedenken nicht. Bei Nebenwirkungen kann eine Ersatztherapie mit Ivabradin erfolgen (siehe unten).

Wenn trotz einer Therapie mit einem Betablocker und einem ACE-Hemmer/ARB noch Beschwerden bestehen, sollte zusätzlich Spironolacton oder Eplerenon („Mineralocorticoidrezeptorantagonisten“) verordnet werden. Die Substanzgruppe verhindert einen Kaliumverlust über die Niere, eine Vernarbung des Herzens und schützt vor Rhythmusstörungen. Kontrolle der Nierenwerte sowie des Kaliums sind obligat.

Wenn Patienten unter ACE-Hemmer/AT1 Blocker weiterhin Symptome aufweisen, ist eine Umstellung auf den Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan angezeigt. Dieser verfügt über einen dualen Wirkansatz, der das Herz zweifach unterstützt, indem er negative Effekte abschwächt und positive Einflüsse fördert.

### Regelmäßige Verlaufskontrollen

Drei Monate nach Therapiebeginn sollte eine Verlaufskontrolle beim Hausarzt sowie bei reduzierter Pumpfunktion auch beim Kardiologen erfolgen, um die Therapie weiter anzupassen:

- Prüfen der Notwendigkeit für ein ICD bzw. CRT System.
- Wenn unter der Therapie mit einem Betablocker ein Sinusrhythmus sowie eine Ruhe-Herzfrequenz von  $\geq 70$ /min besteht oder ein Betablocker nicht vertragen wird, sollte eine Therapie mit Ivabradin begonnen werden.
- Sollte trotz Therapie noch weiterhin eine Belastungssymptomatik bestehen, ist eine Umstellung auf das Kombinationspräparat Entresto (Sacubitril/Valsartan) anzuordnen, da für dieses Medikament ein Überlebensvorteil in einer groß angelegten Studie belegt worden ist.

Ähnlich wie der ACE-Hemmer, entlastet Entresto das Herz und schützt es vor Vernarbungen, wobei beim Entresto noch zusätzlich eine entwässernde Wirkung hinzukommt. Die Wirkung auf den Blutdruck ist dabei stärker ausgeprägt als beim ACE-Hemmer. Bei einer geplanten Umstellung sollte der

ACE-Hemmer mindestens 36 Stunden vor Beginn der Entrestoherapie pausiert werden.

### Der eigenverantwortliche Patient

Zu Beginn der Erkrankung sollte sich der Patient durch den Arzt oder auch von einer Herzinsuffizienzschwester beraten lassen.

Hierbei sollten folgende Kriterien beachtet werden:

1. Beschwerden bei Herzinsuffizienz (Gewicht, Wassereinlagerungen, Herzrasen, Schwindel, Ohnmachtsanfälle)
2. Verhaltensmaßnahmen (Trinkmenge, Ernährung, Bewegungstherapie)
3. Relevanz der Erkrankung

In diesem Zusammenhang sollte über das Führen eines Symptomkalenders (Herztagebuch) unterrichtet werden. Hier werden täglich (!) das Gewicht, der Blutdruck, der Puls sowie sonstige Auffälligkeiten dokumentiert (Tabelle).

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat 2016 beschlossen, ein eigenständiges Disease Management Programm für die Herzinsuffizienz zu etablieren.

### Herzunterstützungssysteme

Ein künstliches Herzunterstützungssystem ist eine Pumpe, die operativ implantiert wird und das Herz mit einer Pumpkraft von bis zu 5 Litern Blut pro Minute unterstützt. Diese Form der Therapie bietet man Patienten mit einer sehr schweren Herzinsuffizienz an.

Die letzte therapeutische Maßnahme stellt eine Transplantation dar. Da aktuell dringender Bedarf an Spenderorganen besteht, kommen aktuell nur sehr wenige und ausgewählte Patienten für eine Transplantation in Frage.

### Das zertifizierte Herzinsuffizienz-Netzwerk

Die deutsche Gesellschaft für Kardiologie und Herzchirurgie hat zur Verbesserung der Patientenversorgung die Bildung von regionalen Netzwerken von Hausärzten, niedergelassenen Kardiologen, regionalen Schwerpunktkliniken und überregionalen Herzinsuffizienzcentren empfohlen. Die Zertifizierung ist hierbei ein Qualitätsmerkmal bzw. ein Garant dafür, dass die zertifizierte Klinik bzw. Praxis den Ansprüchen der Fachgesellschaften für die Therapie dieser komplexen Erkrankung gerecht wird.

### Fazit für die Praxis

Die Herzinsuffizienz ist eine ernstzunehmende Erkrankung, die Arzt und Patient gleichermaßen fordert. Neben dem Hausarzt sollte immer ein Kardiologe in die Therapie mit einbezogen werden, um eine adäquate medikamentöse und apparative Therapie einzuleiten. Moderne Wirkstoffe haben die medikamentöse Behandlung optimiert und die Lebensqualität der Betroffenen enorm verbessert.

Literatur beim Verfasser

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Gülmisal Güder (MD, PhD Clinical Epidemiology) Fachärztin für Innere Medizin und Kardiologie

Prof. Dr. med. Georg Ertl  
Ärztlicher Direktor  
Universitätsklinikum Würzburg  
Oberdürrbacherstr. 6  
97080 Würzburg  
Tel.: (+49) 9 31/20 1 - 0 Zentrale

■ Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg  
Comprehensive Heart Failure Center  
Am Schwarzenberg 15  
Haus A15  
97078 Würzburg  
Tel.: (+49) 931-201-46300/-01

■ Novartis Pharma GmbH  
Medical Competence Center (MCC)  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuernberg  
infoservice.novartis@novartis.com

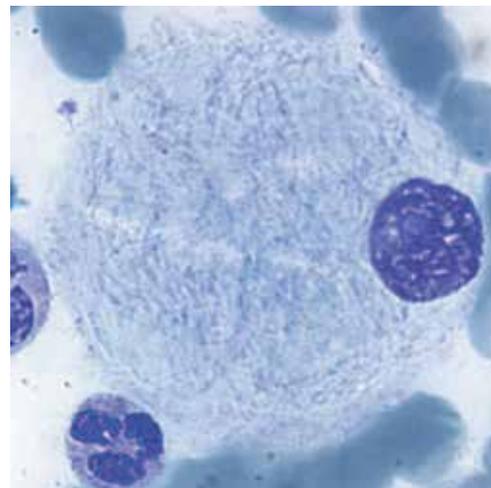


Eine multimediale Aufklärungskampagne der Novartis Pharma GmbH soll das Bewusstsein für die Schwere und die Symptome der Erkrankung steigern.

Informationen zur Erkrankung können interessierte Patienten und Angehörige in Form eines „Herzschwäche-Informationspaketes“ kostenfrei bestellen.

Hotline 0800 1042012  
www.herzschwäche.de  
www.ratgeber-herzinsuffizienz.de

# Morbus Gaucher – eine lysosomale Speicherkrankheit



Gaucherzelle im Knochenmark

Morbus Gaucher ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch einen Gendefekt verursacht wird. Der Körper kann das Enzym „Glukozerebrosidase“ nicht mehr ausreichend oder nur noch eingeschränkt bilden. Bei Morbus Gaucher verdicken sich die Fresszellen durch Ansammlung der fettähnlichen Substanzen (sog. Gaucher-Zellen). Diese häufen sich in Leber, Milz und Knochenmark an. Aus diesem Grunde gehört Morbus Gaucher zu den „Speicherkrankheiten“.

Aufgrund einer diffusen Symptomatik wird die Erkrankung meistens fehl- oder gar nicht diagnostiziert. Typische Symptome sind neben Splenomegalie, Erschöpfung und Müdigkeit eine vermehrte Blutungsneigung und eine Tendenz zu Hämatomen, da die Ansammlung der Gaucher-Zellen in der Milz die Produktion roter Blutkörperchen und Blutplättchen negativ beeinflusst.

Die molekulare Grundlage der Erkrankung ist ein Gendefekt auf Chromosom 1 (1q21-q31) mit konsekutiver verminderter Aktivität des lysosomalen Enzyms  $\beta$ -Glukozerebrosidase. Das Substrat Glukozerebrosid stammt überwiegend aus dem Stoffwechsel von Blutzellen und wird deshalb vorwiegend in Makrophagen, in Milz, Knochenmark und Leber gespeichert. Diese Speicherzellen werden auch „Gaucher-Zellen“ genannt und akkumulieren in Milz, Knochenmark und Leber. Aber auch das Nervensystem kann betroffen sein.

Namensgebend für die Erkrankung war der französische Dermatologe Philippe E. C. Gaucher (1854–1918), welcher in seiner Doktorarbeit erstmals Speicherzellen in Leber und Milz bei einer 32-jährigen Patientin beschrieb (Gaucher, 1882). Leitbefunde bei dieser Patientin waren ausgeprägte Hepatosplenomegalie, gastrointestinale Blutungen (an denen sie dann letztendlich verstorben ist) und extremes Untergewicht. 36 kg Körpergewicht wurden festgestellt – davon hat die Milz sicherlich mehr als 10% vom Gesamtgewicht in Anspruch genommen. Darauf folgend wurde von Brill die Vermutung eines familiären Zusammenhangs bzw. einer genetischen Disposition für diese Erkrankung geäußert und auch die Beteiligung von Knochenmark, Leber und Lymphknoten beschrieben (Brill, 1904). Kurz darauf gelang die erstmalige Diagnosestellung. Erst zwei Jahrzehnte später wurde die Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) bei einem Säugling mit Morbus Gaucher beschrieben (Oberling and Woring, 1927). Weitere 32 Jahre später diagnostizierten Mediziner eine neurologische Beteiligung und Manifestation im Jugendalter, was dem heute bezeichneten Typ III (Hillborg, 1959) entspricht.

Als Ursache für Morbus Gaucher wurde 1966 die defekte  $\beta$ -Glukozerebrosidase entdeckt (Brady et

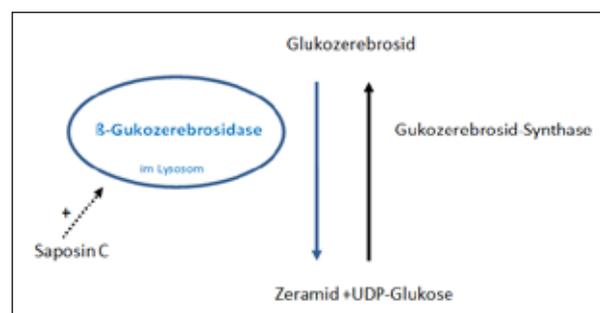
al., 1966). Diese Entdeckung bildete die Grundlage der ersten medikamentösen Therapie für Morbus Gaucher. Zunächst wurde für eine Enzym-Ersatztherapie (EET) das bei Patienten mit Morbus Gaucher defiziente Enzym (Alglucerase) aus humaner Plazenta gewonnen. Erst nach einer Modifizierung, welche die Aufnahme in Makrophagen über Mannose-Rezeptoren möglich machte, war eine Wirkung zu verzeichnen. Der genaue Genlocus der Glukozerebrosidase (GBA) wurde schließlich 1983 entdeckt (Barneveld et al., 1983).

## Häufigkeit

Die Erkrankung tritt panethisch auf, es gibt jedoch weltweit einige häufiger betroffene Bevölkerungsgruppen, insbesondere Ashkenazi-Juden. Die Inzidenz in der nicht-jüdischen, europäisch geprägten Population liegt zwischen 1:57.000 in Australien (Meikle et al., 1999) und 1:86.000 Geburten in den Niederlanden (Poorthuis et al., 1999). Die neuropathische Form ist demgegenüber mit einer Inzidenz von weniger als 1:100.000 Geburten deutlich seltener. Höhere Prävalenzen von neuropathischen Verlaufsformen treten in Nordschweden, Polen und in den arabischen Ländern auf.

## Typeneinteilung

Morbus Gaucher wird in drei klinische Verlaufsformen unterteilt: die nicht-neuropathische, viszerale Form (auch Typ I), die akut-neuropathische (Typ II oder infantile Form) und die chronisch-neu-



Biochemie bei Morbus Gaucher



Dr. med. Eugen Mengel



Schwerste arthrotische Hüftkopfveränderungen bei beidseitigen Hüftkopfnekrosen in der Jugend, Gaucher-Patientin 36 Jahre

ronopathische Form (Typ III). Sie unterscheiden sich in ihrer klinischen Manifestation, dem Auftreten neurologischer Symptome und der Lebenserwartung. Dabei ist die Ausprägung des Phänotyps nicht streng in diese drei Untergruppen einzuteilen, sondern versteht sich vielmehr als ein Kontinuum, welches von milder, ausschließlich viszeraler Symptomatik bis hin zu schweren Verläufen mit progressiver neurologischer Beeinträchtigung reicht (Sidransky, 2004). Schwerste Ausprägungen des Morbus Gaucher sind als Hydrops fetalis mit dem Leben nicht vereinbar.

### Akut neuronopathische Form (Typ II)

Typ II ist die schwerste Manifestation der Erkrankung mit einem von Neurodegeneration geprägtem Krankheitsbild. Die Erkrankung manifestiert sich meist in den ersten drei Lebensmonaten, wobei zunächst die Eltern ein stark vorgewölbttes Abdomen sowie unerklärliche Entwicklungsauffälligkeiten bemerken. Die neurologische Symptomatik ist durch schnell voranschreitende Pyramidenbahnzeichen sowie bulbäre Zeichen gekennzeichnet. Der Tod tritt meist vor dem 2. Lebensjahr ein (Weiss et al., 2015).

### Chronisch neuronopathische Form (Typ III)

Im Unterschied zu der akuten Form zeichnet sich die chronisch neuronopathische Verlaufsform durch einen späteren Krankheitsbeginn sowie einen langsameren Krankheitsprogress aus. Schwierigkeiten bei der Unterscheidung ergeben sich bei einem Krankheitsbeginn in der frühen Kindheit. Hierbei spricht das Fehlen bulbärer Symptomatik für die chronische Verlaufsform. Der chronisch neuronopathische Gaucher manifestiert sich in der Regel innerhalb der ersten fünf Lebensjahre, es sind jedoch auch Patienten beschrieben, bei denen erst

im Erwachsenenalter die Diagnose gestellt wurde. Obligat ist eine Störung der supraneukleär gesteuerten Augenmotilität. Häufig werden viszerale Symptome zuerst manifest. Durch die EET konnte die Lebenserwartung von Patienten mit Morbus Gaucher Typ III verlängert werden, wenngleich kein oder kaum ein Effekt auf die neurologische Beteiligung sichtbar ist, da die Blut-Hirn-Schranke nicht überwunden wird.

### Viszerale Verlaufsform (Typ 1)

Das häufigste Symptom nahezu aller Gaucher-Patienten ist eine Hepatosplenomegalie, welche mitunter extreme Ausmaße annehmen kann. Daraus resultieren neben abdominellen Beschwerden Blutbildveränderungen wie Thrombozytopenie, Anämie, und Leukopenie. Selten kann es auch bis zu Milzinfirmen und zur Milzruptur kommen.

Die Morbidität der Patienten mit Typ I Morbus Gaucher wird in erster Linie vom Ausmaß der Knochenbeteiligung bestimmt. Die Knochenbeteiligung reicht von asymptomatischer Osteopenie bis zu schweren Knochenstrukturen. Osteonekrosen betreffen häufig Humeruskopf und -schaft, Wirbelkörper sowie das Tibiaplateau. Zudem finden sich asymptomatische Erlenmeyer-Deformationen des distalen Femur oder der proximalen Tibia. Die osseäre Beteiligung ist jedoch nicht immer mit dem Schweregrad der systemischen Manifestation der Erkrankung assoziiert. Das Auftreten von Kyphoskoliose wird vorrangig bei neuronopathischem Gaucher beschrieben.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Publikationen erschienen, die das gleichzeitige Auftreten von Morbus Gaucher und der Parkinson-Erkrankung sowie Morbus Gaucher und malignen Erkrankungen beschrieben. Auch wenn der genaue Pathomechanismus noch nicht in Detail verstanden wird, so ist der ursächliche Zusammenhang eindeutig.

### Diagnosestellung

#### Leitbefund Splenomegalie

Bei Morbus Gaucher ist der Leitbefund eine auffällig vergrößerte Milz (Splenomegalie), sie ist immer vorhanden. Wenn wegen Thrombopenie oder Osteonekrosen an Morbus Gaucher gedacht wird, ist die erste Screeningmaßnahme die Untersuchung der Milz.

Wichtig: Vor Splenektomie aus diagnostischen Gründen (z.B. Lymphomverdacht) sollte immer ein Morbus Gaucher ausgeschlossen werden, da ein Patient mit Morbus Gaucher erhebliche Nachteile durch Splenektomie in Kauf nehmen muss.

Goldstandard der Diagnose ist die Bestimmung der Enzymaktivität der  $\beta$ -Glu in Leukozyten (Heparinblutprobe). Der Test wird in Speziallaboratorien durchgeführt, z.B. Biochemisches Labor, ZKJM Universitätsmedizin Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz. Ergänzend zur enzymatischen Testung sollte jedoch eine molekulargenetische Analyse des GBA-Gens erfolgen (Beutler and Grabowski, 2001).

„In erster Linie sind die Milz, die Leber und das Knochenmark von der Organinfiltration mit Gaucher-Zellen betroffen. Dies führt bei den Patienten zu einer Vergrößerung von Milz und Leber sowie zu einer Blutarmut, einer verminderten Anzahl von weißen Blutkörperchen und einer verminderten Anzahl der Blutplättchen.“

Die Infiltration des Knochenmarks geht bei den Patienten mit Störungen am Skelettsystem einher wie beispielsweise Frakturen sowie Deformierungen und Wachstumsstörungen bei Kindern. In seltenen Fällen tritt die Krankheit auch am Zentralnervensystem auf – in diesem Fall spricht man von der neuropathischen Form.

Der Befall innerer Organe und der Schweregrad des Krankheitsverlaufs ist beim Morbus Gaucher sehr variabel. Bei der wesentlich häufigeren nicht-neuropathischen Form, die rund 95 Prozent aller Patienten betrifft, treten oft erst im Erwachsenenalter Symptome auf wie eine Vergrößerung von Leber und Milz, Blutarmut sowie eine verminderte Anzahl der Blutplättchen. Bei der sehr seltenen Beteiligung des Nervensystems können schwere Hirnschäden auftreten, die bereits in den ersten Lebensjahren zum Tod führen. Bei der mildereren neuropathischen Form erreichen die Patienten oft das Teenager- und Erwachsenenalter.“ (Quelle: [www.shire.de/patients/therapeutic-areas/morbus-gaucher](http://www.shire.de/patients/therapeutic-areas/morbus-gaucher))

Zudem steht ein Screening Test zur Verfügung. Aktivierte Makrophagen bewirken eine Sekretion des Enzymes Chitotriosidase (CT). Diese Hydrolase wird von Gewebemakrophagen gebildet und spiegelt bei Morbus Gaucher in der Regel die Gesamtspeicherung von Glukozerebrosid im Körper wider. Bei Patienten mit Morbus Gaucher wurde die Plasma-CT als erster Screening-Parameter verwendet. Hauptsächlich eignet sich eine Bestimmung des CT-Levels jedoch zur Therapieüberwachung.

## Therapie des Morbus Gaucher

### Enzymersatztherapie

Die Wirkung der EET beruht auf dem Ersatz der defekten  $\beta$ -Glu durch ein aktives Enzym, welches die Hydrolyse von Glukozerebrosid in Zerebrosid und Glukose katalysiert. Dadurch wird eine Akkumulation von Glukozerebrosid in Leber, Milz, Knochenmark und weiteren Organen verringert. Das Enzym wird 14-tägig als Infusion gegeben. Die Verträglichkeit ist überwiegend gut. EET stellt die derzeitige Standardtherapie für Gaucher Typ I und III dar (El-Beshlawy et al., 2017). Eine Überschreitung der Blut-Hirn-Schranke der EET ist nicht möglich. Somit bleibt die therapeutische Aktivität auf viszerale Gewebe beschränkt.

Die erste, mit Hilfe des Mannoserezeptors auf Makrophagen zielgerichtete EET führte 1991 zu einer enormen Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten von Morbus Gaucher (Barton et al., 1991). Die aus humaner Plazenta gewonnene Glukozerebrosidase Alglucerase (Ceredase®, Genzyme Corp.) wurde 1994 schrittweise durch Imiglucerase (Cerezyme®, Genzyme Corp.) ersetzt. Imiglucerase ist ein rekombinantes, biotechnologisch hergestelltes Enzym. 2010 wurde Velaglucerase alfa (VIPRIV®, Shire Human Genetics Therapies) mit Hilfe von Genaktivierungs-Technologie aus einer humanen Zellen entwickelt. Als einzige EET hat Velaglucerase die gleiche Aminosäurefrequenz wie die humane  $\beta$ -Glu (Brumshtein et al., 2010).

### Substratreduktionstherapie (SRT)

Ziel der SRT ist die verminderte Bildung von Speicher material durch Hemmung der Synthese von Glukozerebrosid. Die Wirkstoffe stehen in Tablettenform zur Verfügung. Als erstes Medikament wurde Miglustat (Zevaseca®) allerdings mit gewissen Einschränkungen zugelassen. Miglustat konnte sich bei Morbus Gaucher aufgrund des Nebenwirkungsprofil kaum durchsetzen.

Ein neuer Substratinhibitor, Eliglustat (Cerdelga®, Genzyme Corp.), wurde 2014 in den USA und 2015 in Europa zur Behandlung von therapie-naiven und vorbehandelten Erwachsenen mit Morbus Gaucher Typ I zugelassen. Das Nebenwirkungsprofil ist günstiger als von Miglustat. Zu beachten ist das Eliglustat mit anderen Medikamenten, die auch über den Cytochrom C verstoffwechselt werden interagieren kann. Aktuelle klinischen Studien belegen bei moderat Betroffenen oder mit EET vorbe-

handelten Patienten eine Wirksamkeit auf viszerale Symptome des Morbus Gaucher die vergleichbar mit EET ist. Gegenstand der aktuellen Forschung ist eine modifizierte Form von Eliglustat, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann.

### Therapieziele und Therapieüberwachung

Ziel der Therapie bei Morbus Gaucher ist die Erhaltung der Mobilität und Erwerbsfähigkeit sowie die Prävention von irreversiblen Komplikationen wie Osteonekrosen und Leberzirrhose. Die Therapie und die Therapieüberwachung erfolgt in Zentren mit besonderer Expertise bei Morbus Gaucher. In der Regel stellen sich Patienten 1-2 Mal pro Jahr in ihrem Zentrum vor. In der Villa Metabolica werden ca. 110 Gaucher-Patienten betreut. Im Fokus bei der Therapieüberwachung steht die Diagnostik des Knochens und des Knochenmarks. Mittels Osteodensitometrie wird die Knochendichte im Verlauf bestimmt. Da die Knochenpathologie sich in erster Linie am Knochenmark manifestiert, ist die MRT-Bildgebung die Methode mit der größten Bedeutung für den Patienten. Es erfolgen spezielle Sequenzen an LWS, Hüfte und Oberschenkeln. Neuerdings werden auch Ganzkörper-MRT Untersuchungen bei Patienten durchgeführt. Diese Untersuchungstechnik erlaubt einen Überblick über das komplette Skelett. In Scores wird das Ausmaß der Knochenbeteiligung semiquantitativ erfaßt und im Verlauf beurteilt.

Bei adäquater Dosierung wird ein Therapieansprechen am Knochenmark nach 1-2 Jahren sichtbar. Bei sehr schwerem Knochenbefall kann das Therapieansprechen allerdings 5 Jahre und mehr auf sich warten lassen.

Neben dem Monitoring der Knochenbeteiligung werden auch die anderen Organsysteme überwacht. Laborchemische und sonographische Untersuchungen sind obligat.

### Patientenorganisation

Seit mehr als 25 Jahren ist eine Patienten-Selbsthilfegruppe für die Belange von betroffenen Patienten aktiv. Die Gaucher-Zentren in Deutschland arbeiten eng mit der Selbsthilfeorganisation zusammen. Die Gaucher Gesellschaft Deutschland e.V. (GGD) entstand aus dem Zusammenschluss von Gaucher-Betroffenen und behandelnden Ärzten. 1992 als gemeinnützige Selbsthilfegruppe gegründet, entwickelte sie sich schnell zur bundesweiten Selbsthilfeorganisation: [www.ggd-ev.de](http://www.ggd-ev.de).

### Fazit:

Bei rechtzeiger Diagnose ist die Erkrankung gut zu beherrschen. Moderne Therapieformen wie EET und SRT können irreversible Krankheitsmanifestationen verhindern. Heutzutage führen viele Gaucher-Patienten ein nahezu unbeeinträchtigtes Leben, auch wenn der jährliche Besuch im Gaucher-Zentrum unerlässlich ist.



Patient mit Gaucher Typ III, Kyphoskoliose und Splenektomie

## Informationen

■ Dr. med. Eugen Mengel  
Gaucher-Sprechstunde  
Villa Metabolica  
Universitätsmedizin Mainz  
Zentrum für Kinder- und Jugend-  
medizin  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Tel.: 06131 17-2557  
[www.villa-metabolica.de](http://www.villa-metabolica.de)

■ Gaucher Gesellschaft Deutsch-  
land e.V.  
Pascal Niemeyer  
Vorstandsvorsitzender  
Burgstr. 3  
54673 Koxhausen  
Tel. 0700 - 44 30 04 43  
Fax 03212 - 1 23 87 06  
[mail@ggd-ev.de](mailto:mail@ggd-ev.de)  
[www.ggd-ev.de](http://www.ggd-ev.de)

■ Shire Deutschland GmbH  
Friedrichstraße 149  
10117 Berlin  
Telefon +49 (0) 30 206 582 - 0  
[www.leben-mit-gaucher.de](http://www.leben-mit-gaucher.de)



# Neuromodulation

## Schmerztherapie durch sanfte Stromimpulse

Die Möglichkeiten der modernen Neuromodulation sind sehr vielfältig und haben dank neuer Stimulationsverfahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. In der neurochirurgischen Schmerztherapie haben sie mittlerweile einen festen Platz eingenommen, um Patienten zu helfen, die ein ausgeprägtes chronisches Nervenwurzelleiden (neuropathischer Schmerz) haben oder bei denen von einer erneuten Operation keine Schmerzlinderung mehr zu erwarten ist.

Stechende Beinschmerzen, chronische Schmerzen im Rückenbereich, Spinalkanalstenose, Beschwerden nach mehrfachen Wirbelsäulen-Operationen: Drei von vier Menschen

sind betroffen. Immer mehr Patienten klagen über Dauer-Schmerzen, die ihr Leben zunehmend negativ beeinflussen.

Eine operative Behandlung ist für viele Patienten nicht immer die erste Entscheidung. Neben Schmerztherapie, Physiotherapie und Medikamenteneinnahme bleiben oft nur wenige Alternativen. Wenn dann der zweite oder sogar der dritte Arzt keine Lösung anbieten kann, beginnen die meisten Schmerzpatienten zu verzweifeln.

Dies gilt umso mehr für Patienten, die chronische Schmerzen nach einer oder mehreren vorangegangenen Operationen ertragen müssen. Bei jeder Operation können innere Narben entstehen, die wiederum neue, zusätzliche Schmerzen verursachen.

Durch moderne Neuromodulationsverfahren sind wir heute in der Lage, nahezu allen Patienten eine wirksame Therapie anzubieten. Innovative minimal-invasive Therapien können heute Schmerzen therapieren, für die bislang nur hochdosierte Opioid-Analgetika (Morphin, Fentanyl, Buprenorphin, uvm.) als Therapieoption zur Verfügung standen, die oftmals mit schweren Nebenwirkungen verbunden sind.

### Wirkprinzip eines Neurostimulators

In unserem Hause werden Sonden und Neurostimulatoren der Firma Abbott/St. Jude Medical bevorzugt implantiert. Dabei wird bei bestimmten Arten von chronischem Schmerz das Rückenmark über besondere Elektroden stimuliert. Dieses Implantat funktioniert ähnlich wie ein Herzschrittmacher. Es erzeugt schwache elektrische Impulse und sendet sie über die Sonde an das Rückenmark oder direkt an die betroffene Nervenwurzel, welche den

„Schmerz“ transportiert. Die elektrischen Impulse überdecken den Schmerz durch ein kribbelndes Gefühl, der Schmerz ist überlagert und der Patient endlich schmerzfrei.

Das Wirkprinzip beruht auf einer Aktivierung von Neuronen in den Hinterhörnern des Rückenmarks. Durch die Stromimpulse wird die Weiterleitung des Schmerzes sicher verhindert (Gate-Control-Theorie nach Melzack & Wall).

### Sonden-Behandlung

Als eines der wichtigsten neurochirurgischen Instrumente gegen den Schmerz hat sich dabei die epidurale Neurostimulation erwiesen. Diese ist auch unter den Begriffen SCS-Therapie (spinal cord stimulation), Rückenmarksstimulation oder Schmerzschrittmacher bekannt.

Zunächst wird der Patient eingehend untersucht und zu seiner Anamnese (Vorgeschichte) befragt. Basis einer jeden neurochirurgischen Diagnostik stellt dabei natürlich eine aktuelle MRT-Befundung der betroffenen Wirbelsäulenregion dar.

Sollte ein Patient für die Behandlung mittels epiduraler Neurostimulation in Frage kommen, wird nach einem ausführlichen Beratungsgespräch ein Termin in der Klinik vereinbart. Hierbei ist es von größter Relevanz, alle noch offenen Fragen zu diskutieren und den Patienten in die Entscheidung mit einzubeziehen.

### Ein minimal-invasiver Eingriff

Der minimal-invasive Eingriff wird lediglich unter lokaler Betäubung oder gegebenenfalls Analgosedierung durchgeführt und dauert in der Regel etwa 30 Minuten. Eine Vollnarkose ist nicht erforderlich.

Dabei wird unter Röntgenkontrolle eine dünne Hohlneedle bis in den Epiduralraum zwischen dem ersten bis dritten Lendenwirbel platziert. Durch diese wird die feine Stimulationssonde im Rückenmarkskanal vorsichtig vorgeschoben, bis sie sich im



Mark Peczkowski



Dr. med. Arnd Göppfarth

Zielgebiet befindet. Dieses wurde zuvor durch den Operateur festgelegt und liegt bei den meisten Patienten über der Region der unteren Brustwirbel.

Über einen externen Impulsgenerator wird die Sonde nun erstmalig aktiviert. Der Patient verspürt dabei ein sanftes elektrisches Kribbeln in Rücken oder Bein. In Abstimmung mit dem Patienten wird die Sondenlage auf dem Rückenmark nun noch so weit korrigiert, bis das Kribbelgefühl sich mit der Schmerzregion deckt. Von dem Verschieben der Sonde merkt der Patient nichts. Für eine spätere Anpassung besitzen die Standard-Sonden gleich acht Elektroden, von denen im Normalfall nur zwei verwendet werden, so dass ein Umprogrammieren jederzeit gewährleistet ist. Sind Patient und Operateur mit dem Stimulationsergebnis zufrieden, wird die Sonde auf der Muskelhaut oberhalb der Dornfortsätze verankert und mittels eines Tunnelierungsinstrumentes bis in die Flanke gelegt. Hier wird für die folgende Testphase ein temporärer Impulsgenerator auf die Haut geklebt.

In der Testphase wird zunächst eine grobe Einstellung der Stimulation vorgenommen, die in den ersten Tagen nach der Implantation schrittweise angepasst wird. Hierbei stehen diverse Stimulationsparameter zur Verfügung. Je nach gewählter Frequenz des Impulsgenerators ist die Stimulation für den Patienten dabei als angenehmes Kribbeln spürbar oder sogar völlig unmerklich. Ist der Patient mit dem Ergebnis zufrieden, wird er entlassen, aber noch einige Zeit engmaschig nachkontrolliert.

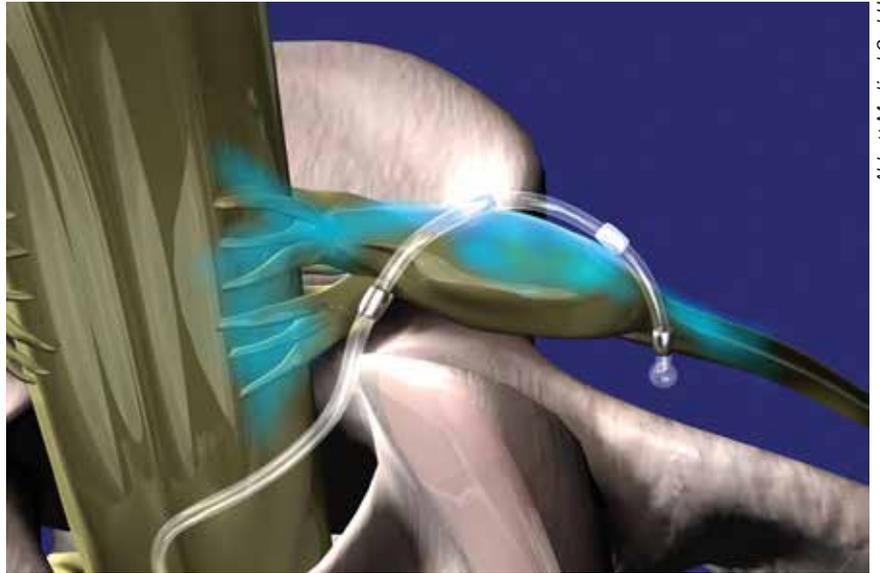
Profitiert der Patient von der Therapie und beschreibt er eine signifikante Verringerung der Beschwerden, wird in einer zweiten kleinen OP der entsprechende Impulsgenerator implantiert. Als Implantationsort kommen das subkutane Fettgewebe oberhalb des Gesäßbereiches oder der seitlichen Bauchwand in Frage. Der Impulsgenerator wird mit der Sonde verbunden und sorgt nun mehrere Jahre für die gewünschte Stimulation.

Das System bleibt dabei von außen steuerbar. Hierzu erhält der Patient je nach Implantat eine Fernbedienung, mit der sich Programm und Stärke steuern lassen. Die Impulse können also je nach Bedarf verstärkt oder abgeschwächt werden.

### **Chronische Rücken- und Beinschmerzen**

Die Sonden-Behandlung ist nicht nur ein hocheffektives, in der Schmerztherapie etabliertes Verfahren, sondern auch besonders schonend für die Patienten. Die Implantation kann viele unnötige große Operationen überflüssig machen und Patienten mit Schmerzen nach Wirbelsäulenoperationen entscheidend helfen.

Der Vorteil liegt zudem darin, dass keine offene Operation durchgeführt wird und auch keine Vollnarkose erforderlich ist. Somit ergeben sich auch Behandlungsoptionen für nicht operable Patienten wie z. B. schwerkranke oder alte Menschen. Es besteht durch das sehr sichere und lange etablierte Punktionsverfahren eine nur sehr geringe Komplikationsgefahr. Desweiteren sind nur kurzstationäre



Aufenthalte nötig und eine Anschluss-Reha ist nicht erforderlich.

Die Erfolgsrate der SCS-Therapie wird in der medizinischen Fachliteratur mit über 80 Prozent angegeben. (\*1.) Angesichts der vorher schon lange bestehenden und starken Schmerzen ein sehr gutes Ergebnis.

Die Kosten für die Behandlung werden von allen Kassen übernommen.

### **Spinalganglion-Stimulation**

Patienten mit ausgeprägten Schmerzbildern, bei denen die oben genannte klassische epidurale Neurostimulation nur wenig Wirkung zeigt, müssen anders behandelt werden.

Zu diesen gehören Patienten mit lokal sehr begrenzten neuropathischen Schmerzen, wie sie beispielsweise nach Hüft-, Fuß-, Leisten- oder Knieoperationen auftreten können. In diesen Fällen zeigt die klassische SCS-Therapie oft keine ausreichende Wirkung.

### **Komplexe Knie- oder Leistenschmerzen**

Aufgrund des demographischen Wandels nimmt die Anzahl an behandlungsbedürftigen Patienten mit Knieschmerzen konstant zu. Die Lebensqualität der Betroffenen ist massiv eingeschränkt und von chronischen Schmerzen geprägt. Das Knie ist das größte und wohl komplexeste Gelenk, das durch eine Vielzahl von Nerven versorgt wird. Bei Knieverletzungen aber auch bei chirurgischen Eingriffen kann es trotz größter operativer Sorgfalt vorkommen, dass ein Nerv beschädigt wird. Dadurch können langanhaltende chronische Schmerzen entstehen, die trotz wiederholter Eingriffe nicht ausreichend behandelt werden können. Auch starke Medikamente können in solchen Fällen die Nervenschmerzen oftmals nicht wirksam verringern oder die systemischen Nebenwirkungen überwiegen. Viele Patienten klagen in diesem Zusammenhang über Unverträglichkeiten.

Abbott Medical GmbH





Es gibt in Deutschland spezialisierte Endoprothetik-Zentren, die sich mit einer Vielzahl von chirurgischen Möglichkeiten um Patienten mit Knie-Problemen bemühen. Doch die chirurgischen Maßnahmen und die operative Versorgung des Knies stoßen in manchen Fällen an ihre Grenzen. Selbst bei erfolgreichem Gelenkersatz kann eine Schmerzsymptomatik anhalten. Bis zu 20 Prozent der Patienten klagen nach operativen Eingriffen am Knie weiterhin über chronische Schmerzen. (\*2.)

Wir stellen nach eingehender Untersuchung fest, ob die konventionellen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind und die neue Therapie mittels Spinalganglion-Stimulation erfolgreich angewendet werden kann.

### Die Spinalganglion-Stimulations-Therapie

Die Spinalganglion-Stimulation ist eine bereits seit einigen Jahren in Europa erfolgreich durchgeführte Methode der kontinuierlichen Elektrostimulation der betroffenen Nervenwurzel. Dieses Verfahren wird überall dort eingesetzt, wo Nervenschädigungen nach Verletzungen oder Operationen aufgetreten sind (z. B. Knie-, Leistenbruch-, Fuß-, und Hüft-OP).

Als besonders wirksam hat sich diese neuere Methode der Neurostimulation bei Knieschmerzen erwiesen. (\*3,4.) Bei der Spinalganglion-Stimulation kann das Schmerzsignal aus dem Knie erstmals gezielt an der Nervenwurzel unterbrochen werden.

Durch eine geeignete Diagnostik kann die Wirksamkeit dieses Verfahrens vorab festgestellt werden. Dazu wird die entsprechende Nervenwurzel mit einem Medikament für kurze Zeit blockiert. Stellt sich nach dieser Behandlung ein schmerzgeklärter oder schmerzfreier Zustand ein, ist die betroffene Nervenwurzel lokalisiert. Danach ist es möglich, durch die Platzierung eines dünnen Kabels (die sog. Stimulationselektrode) die Schmerzweiterleitung aus dem betroffenen Knie dauerhaft einzudämmen oder gar vollständig zu unterbrechen.

Genau wie bei der oben beschriebenen epiduralen Neurostimulation wird im zweiten Schritt ein fernsteuerbarer Impulsgenerator implantiert.

Die Spinalganglion-Stimulation ist ein Durchbruch in der Behandlung lokal begrenzter Schmerzen in Knie, Leistenregion, Fuß oder Hüfte. Diese Therapie bedeutet neue Hoffnung für chronische Schmerzpatienten.

Wir bieten regelmäßige Termine in unserer Spezialambulanz an. Vorab kann bereits ein einfacher Fragebogen angefordert werden, um zu klären, ob diese Methode für den jeweiligen Patienten geeignet ist.

Betroffene Patienten wenden sich für weitere Informationen oder Terminvereinbarungen an unsere Ambulanz: Telefon 0841 98157 0

### Fallbeispiel

Bei der 55-jährigen Schmerzpatientin Irene F. bestanden extremste Schmerzen im Bereich des rechten Knies und Unterschenkels seit über 8 Jahren. Im Jahr 2009 wurde aufgrund einer Gonarthrose eine valgisierende Umstellungsosteotomie durchgeführt, in deren Folge es zu Komplikationen mit Kompartmentsyndrom und letztendlich Schädigung des Nervus Peroneus rechts kam. Insgesamt wurden 10 Operationen durchgeführt. Bei der Patientin lag eine hochgradige chronische Schmerzstörung mit stärksten Schmerzen vor. Irene F. nahm über lange Jahre hochdosiert Oxycodon zwischen 120 und 150 mg pro Tag. Infolge dessen kam es zu einer posttraumatischen Belastungsstörung, Depressionen und Nikotinabusus.

Die durch Neurologen und Schmerztherapeuten geführte leitliniengerechte Therapie mit Antikonvulsiva, Antidepressiva sowie hochpotenten Opioiden und schmerztherapeutischer ambulanter Behandlung zeigte sich als nicht ausreichend analgetisch wirksam bzw. war mit nicht zu tolerierenden unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen verbunden.

Bei Frau F. lag ein hoch chronifiziertes, neuropathisches Schmerzsyndrom vor.

Nach entsprechender ausführlicher Testung per Wurzelblockaden im Vorfeld konnten zwei Nervenwurzeln als die Hauptschmerz-Wege identifiziert werden. Es wurden zwei Spinalganglien-Sonden an eben diese Nervenwurzeln implantiert.

Nach dem Aktivieren des Spinalganglion-Stimulationssystems konnte eine Schmerzreduktion laut Patientin von VAS 8–10 auf 1 zunächst unter Beibehaltung der langjährigen Oxycodon-Dosierung erreicht werden. Der Berührungsschmerz reduzierte sich erheblich. Im Verlauf der nächsten 3 Wochen wurde Oxycodon langsam ausgeschlichen. Auch dabei zeigte sich kein Nachlassen der Therapiewirkung. Mittlerweile benötigt die Patientin gelegentlich noch 10mg Oxycodon am Tag. Die Lebensqualität ist wieder hergestellt. Die Patientin ist nahezu schmerzfrei.

### Literatur

\*1: Kumar K et al. Spinal Cord Stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and resent status, a 22-year experience.

\*2: The neuropathic component in persistent postsurgical pain: A systematic literature review (Simon Haroutiunian; Lone Nikolajsen; Nanna Brix Finnerup; Troels Straehelin Jensen)

\*3: Chronic Postoperative Pain After Primary and Revision Total Knee Arthroplasty (Kristian K. Petersen, MSc, \* t Oie Simonsen, MD, PhD, t Mogens B. Laursen, MD, PhD, f Thomas A. Nielsen, BSc,\*Sten Rasmussen, MD,\* f and Lars Arendt-Nielsen, PhD\*)

\*4: ACCURATE Study: A Prospective, Randomized, Multi-Center, Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of the Axium™ Neurostimulator System in the Treatment of Chronic Intractable Pain

## Informationen

■ Praxis für konservative und operative Wirbelsäulentherapie  
Dr. med. Arnd Göppfardth und  
Mark Peczkowski

die neurochirurgen  
Praxis für konservative und operative Wirbelsäulentherapie  
www.die-neurochirurgen.de

Fachärzte für Neurochirurgie

Am Westpark 1

85057 Ingolstadt

Telefon 0841 98157 0

Fax 0841 98157 10

termin@die-neurochirurgen.de

www.die-neurochirurgen.de

www.uebermeinenschmerz.de

Unter der kostenlosen Hotline Nummer erfahren Sie, welche Kliniken in Ihrer Nähe die Spinalganglion-Stimulation anbieten.

Hotline 0800/6646645

Montag-Freitag 10.00 Uhr -18.00 Uhr



# Moderne Gerinnungsfaktoren im Alltag

Um bei schwerer Hämophilie A Blutungen effektiv vorzubeugen, hat die Substitution von Gerinnungsfaktoren in regelmäßigen Abständen zu erfolgen. Gerinnungsfaktoren mit verlängerter Halbwertszeit wurden entwickelt, um Patienten einen verlängerten Blutenschutz bei zugleich weniger Injektionen bieten zu können. Seit 2015 ist das erste halbwertszeitverlängerte FVIII-Präparat auch in Deutschland zugelassen. Dieser rekombinante Faktor VIII-Fc nutzt einen natürlichen körpereigenen Recycling-Mechanismus und steht dadurch im Blut länger für die Blutgerinnung zur Verfügung.

Im Werlhof-Institut in Hannover werden Gerinnungsfaktoren mit verlängerter Halbwertszeit routiniert und erfolgreich im Praxisalltag eingesetzt, so dass schon viele Patienten von diesem modernen Therapieansatz deutlich profitieren konnten.

Vermehrtes Auftreten von Hämatomen, Nasenbluten, verstärkten Monatsblutungen und Gelenkblutungen sind typische Zeichen für eine Blutgerinnungsstörung. Eine der bekanntesten, wenn auch nur sehr selten vorkommenden Erkrankungen der Blutgerinnung ist die Hämophilie A. Ursächlich ist ein genetisch bedingter Mangel an einem bestimmten Gerinnungseiweiß (Faktor VIII), der je nach zugrunde liegendem Gendefekt unterschiedlich schwer ausgeprägt ist. Das Faktor VIII-Gen ist auf dem X-Chromosom lokalisiert und daher ist die Hämophilie A eine typisch männliche Erkrankung. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass auch weibliche Individuen, die den Gendefekt auf einem ihrer beiden X-Chromosomen aufweisen, nicht nur stumme Überträgerinnen (Konduktorinnen) der Erkrankung auf ihre männlichen Nachkommen sind, sondern auch selber – oft in milderer Ausprägung – von der Hämophilie betroffen sein können.

Eine effektive Behandlung der bereits seit über 2000 Jahren bekannten Erkrankung war bis Mitte der 1950er Jahre nicht möglich. Erst zu diesem Zeitpunkt kamen aus Spenderblut gewonnene Gerinnungspräparate auf den Markt, die insbesondere nach Einführung von Virusinaktivierungs- und gentechnischen Herstellungsverfahren zur sicheren Therapie der Hämophilie führten. Dadurch kam es

zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenserwartung und der Lebensqualität der Betroffenen.

## Moderne Faktorsubstitution

Besonders die Patienten, die an einer schweren Hämophilie leiden und trotz regelmäßiger prophylaktischer Behandlung weiterhin Blutungen aufweisen, stellen jedoch weiterhin eine Herausforderung dar. Die zahlreichen Gelenkblutungen führen zur Entwicklung einer frühzeitigen Arthrose bereits bei Jugendlichen. Auch für diese Patienten erhofft man sich einen besonderen Benefit von neuen gentechnisch hergestellten Medikamenten, bei denen durch moderne Technologien längere Halbwertszeiten erreicht werden. Das erste dieser in Deutschland zugelassenen Medikamente weist eine Halbwertszeitverlängerung durch Fc-Fusionstechnologie auf (FVIII-Fc). Durch die kovalente Bindung des Fc-Fragments eines humanen Immunglobulins (IgG) an das rekombinant hergestellte Faktor VIII-Molekül, durchläuft der gebundene Faktor VIII einen körpereigenen Recycling-Prozess und wird somit vor dem frühzeitigen Abbau durch Proteolyse geschützt. Damit ist er insgesamt länger für die Blutgerinnung verfügbar. Gleichzeitig steht er bei Blutungen unverzüglich zur Verfügung und wirkt wie



PD Dr. med.  
Mario von Depka Prondzinski



Dr. med. Cornelia Wermes



betrafen das obere Sprung- und das Kniegelenk. Durch die zahlreichen schweren Blutungen wurde eine Therapieintensivierung erforderlich. Statt der üblichen 2-tägigen Faktorgabe wurden über längere Zeiträume tägliche Injektionen nötig, wodurch die Blutungsrate nicht gesenkt werden konnte, die Therapiekosten jedoch deutlich anstiegen. Die Umstellung auf ein long-acting Präparat mit Fc-Technologie führte dazu, dass in einem nunmehr zweijährigen Beobachtungsintervall trotz nur 3 x wöchentlicher Faktorgabe keine erneuten Gelenkblutungen mehr auftraten.

Ein vergleichbarer Verlauf zeigte sich bei einem weiteren, mittlerweile 5-jährigen Jungen. Patienten, die zusätzlich zur Hämophilie A ein von Willebrand Syndrom aufweisen, haben ebenfalls ein Problem mit häufigen Blutungen, da die Halbwertszeit des Faktor VIII durch den niedrigen von Willebrand Faktor deutlich reduziert ist. Zudem müssen diese Patienten zumindest alle 2 Tage, manchmal auch täglich, behandelt werden. Eine Umstellung auf ein long-acting Präparat mit Fc-Technologie führte dazu, dass ein Patient, der mit 4 Jahren eine ABR von 7 (davon 4 Gelenkblutungen) aufwies, darunter keine Blutungen mehr hatte, obwohl das Faktorpräparat nur 3 x pro Woche gegeben wird.

endogener Faktor VIII oder andere rekombinante Faktor VIII-Präparate. Die folgenden Fallbeispiele zeigen, wie Patienten durch den Einsatz dieser neuen Produkte mit verlängerter Halbwertszeit profitieren.

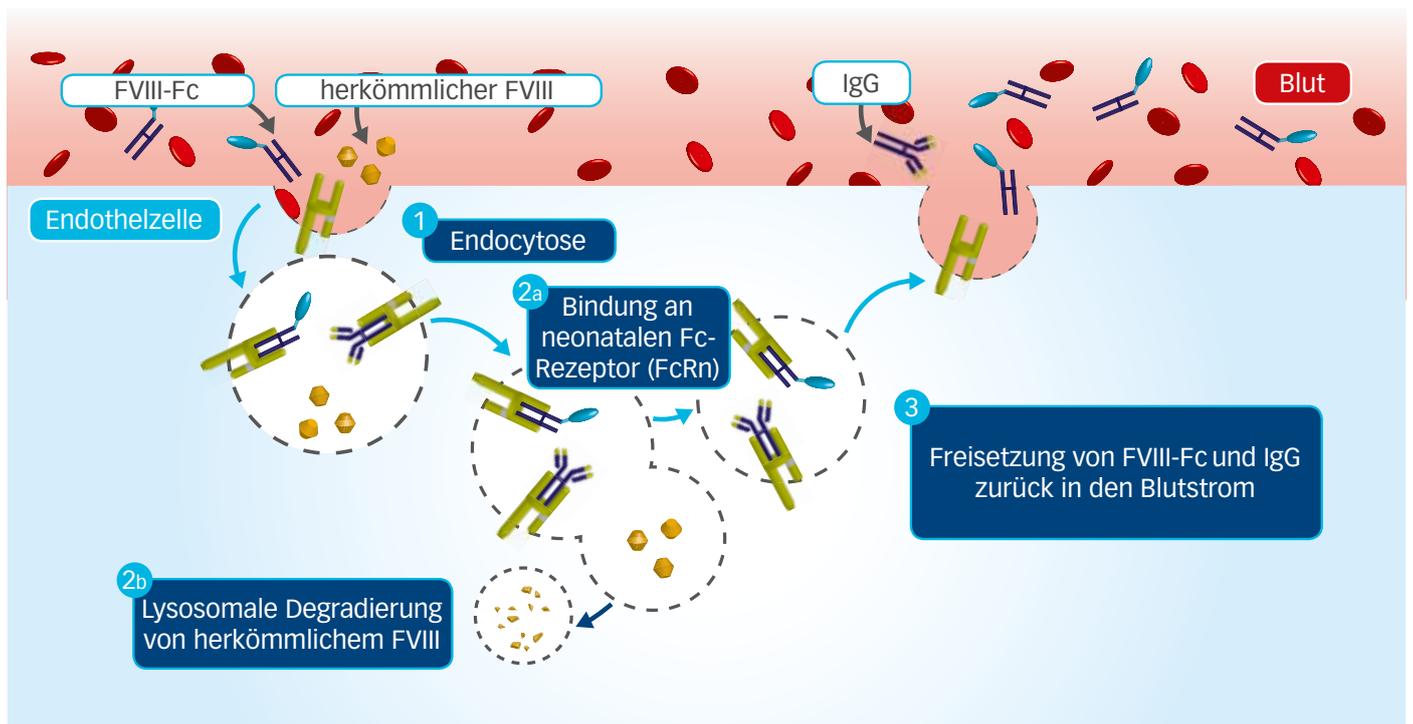
### Weniger Gelenkblutungen

Bei einem 2008 geborenen Jungen kam es mit Eintritt in den Kindergarten zu einer erheblichen Zunahme der Blutungsneigung. Viele Hämophile gleichen Alters sind unter Behandlung frei von Blutungen oder weisen höchstens 1-2 Gelenkblutungen pro Jahr auf, die zudem meist traumatisch bedingt sind. Bei diesem Jungen lag die ABR (annual bleeding rate) hingegen bei 11. Neun der 11 Blutungen

### Höhere Therapietreue durch optimierte Therapieregime

Ein weiteres Problem ist die Abnahme der Adhärenz mit Erreichen der Pubertät. Die Umstellung von 2 Patienten auf ein long-acting-Präparat mit

Natürliches Proteinrecycling.  
Modifiziert nach Roopenian et al.<sup>6</sup>



Fc-Technologie verlief erfolgreich. Statt alle 2 Tage spritzen die Heranwachsenden nur noch alle 3 – 4 Tage und sind darunter ebenfalls blutungsfrei.

Durch den Einsatz neuer Hämophiliepräparate mit längerer Halbwertszeit, die z. B. durch Fc-Technologie erreicht wird, kann die Hämophilie-A-Therapie optimiert werden. Häufig ist auch eine Reduktion der wöchentlichen Spritzenlast möglich. Insbesondere auch bei schwierig zu behandelnden Patienten mit hohen jährlichen Blutungsraten oder solchen mit niedriger Therapie-Adhärenz. Dies sind oft jugendliche Patienten, die eine Therapie nicht so oft durchführen können oder wollen, sowie Patienten mit schlechten Venenverhältnissen.

Je nach Therapieregime sind bei den meisten Fällen zudem geringere Therapiekosten zu erwarten, so dass eine Umstellung in diesen Fällen auch aus wirtschaftlichen Gründen in Erwägung gezogen werden sollte.

In unserem Institut haben wir einschlägige Erfahrungen in der Anwendung Halbwertszeit-verlängerter Präparate, da wir als eines der wenigen großen Hämophilie-Zentren in Deutschland regelmäßig an den Zulassungsstudien unterschiedlicher Hersteller teilnehmen.

### **Umfassende Kompetenz im Werlhof-Institut**

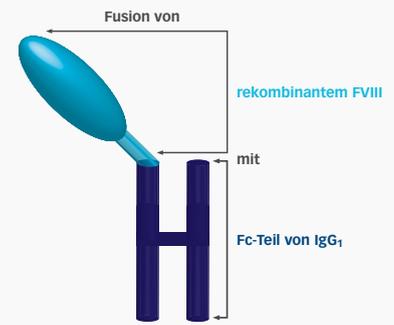
Unser Institut ist nach Paul Gottlieb Werlhof (1699-1767) benannt, dem bekannten hannoverschen Hof- und Leibarzt der hannoverschen Könige. Werlhof war einer der beliebtesten Ärzte seiner Zeit und weit über die Grenzen Deutschlands hinaus geachtet. Er zeichnete sich durch seine hohe medizinische Bildung, seinen Forscherdrang und seine menschliche Zuwendung aus. Diesem Vorbild des großen hannoverschen Arztes fühlen wir uns verpflichtet zu einer umfassenden Betreuung unserer Patienten durch ein Höchstmaß an fachlicher Kompetenz, Spitzenforschung im Dienst des Patienten und Ehrfurcht vor dem Leben. Demgemäß ist das Wohl unserer Patienten das Maß für die Qualität unserer Arbeit.

Dies kann dadurch erreicht werden, da das Werlhof-Institut als Kompetenzzentrum verschiedene Bereiche zusammenführt: In unserer Schwerpunktpraxis für Diagnostik und Therapie von Blutgerinnungsstörungen einschließlich des interdisziplinären Hämophilie-Zentrums erfolgt eine umfassende Versorgung unserer Patienten. Transfusionsmediziner, Pädiater, Allgemeinmediziner, Gynäkologen und Orthopäden arbeiten Hand in Hand. Durch das Blutprodukte-Depot können wir alle wichtigen Faktoren-Konzentrate rund um die Uhr für unsere Patienten zur Verfügung stellen. Ergänzend betreiben wir eine Blutspende-Einrichtung zur Plasmaherstellung.

Da das Gerinnungssystem ein komplexes, sehr fein aufeinander abgestimmtes System aus Blutzellen, Blutgefäßen und im Blut gelösten Stoffen darstellt, sind Laboruntersuchungen besonders

### **Halbwertszeitverlängerung durch Fc-Fusionstechnologie**

Die Fc-Fusionstechnologie ist eine seit langem etablierte Methode um die Halbwertszeit von Proteinen zu verlängern und wird bereits sehr erfolgreich in verschiedenen Indikationsgebieten eingesetzt. Fc-Fusionsproteine bestehen aus einem aktiven Wirkstoff (z.B. Gerinnungsfaktor VIII), der an den Fc-Teil von humanem Immunglobulin G1 (IgG1) gebunden ist.



Wie andere Serumproteine wird auch der unveränderte Faktor VIII im menschlichen Körper stetig durch unspezifische Endozytose in das Zellinnere aufgenommen und dort in ein Lysosom überführt. Dort wird er enzymatisch abgebaut. Der Fc-Teil ermöglicht ein Recyclen des FVIII-Fusionsproteins (FVIII-Fc) und damit das Zurückführen in den Blutstrom, wodurch es im Blut länger verfügbar bleibt. Dieser körpereigene Recyclingmechanismus spielt sich im Menschen naturgemäß bei Immunglobulinen der Klasse G (IgG) ab, welche wichtiger Bestandteil des menschlichen Immunsystems sind.

wichtig zur Erkennung und Beurteilung von Gerinnungsstörungen. In unserem Labor sind alle gängigen und zusätzlich auch hoch-spezialisierte Analysen möglich.

Das Forschungszentrum mit Projekten zu aktuellen Themen der Blutgerinnung und Immunologie ermöglicht die Durchführung wissenschaftlicher Studien, die helfen sollen, Erkrankungen der Blutgerinnung besser zu behandeln und betroffene Patienten optimal beraten zu können. Außerdem sollen neue Medikamente hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und ihres Nutzens bewertet und analysiert werden.

Da Studien für neue und patientengerechte Wirkstoffe und Medikamente den Rahmen von Routineuntersuchungen weit überschreiten und eine wesentlich intensivere Betreuung verlangen, werden sie in unserer Studienambulanz neben den übrigen Ambulanzen eigenständig durchgeführt. Unser Studienteam ist für derartige Erhebungen besonders geschult und informiert Sie gerne über zurzeit am Werlhof-Institut laufende Studien.

Somit bieten wir Ärzten, Krankenhäusern und Patienten aller Krankenkassen ein umfassendes Angebot auf dem Gebiet der Blutgerinnung und Thrombosebehandlung für Erwachsene und Kinder.

*Literatur beim Verfasser*

### **Informationen**

■ PD Dr. med. Mario von Depka Prondzinski

Dr. med. Cornelia Wermes

**Werlhof**  **Institut**

Schillerstraße 23  
30159 Hannover  
Telefon: 0511-7900179  
Telefax: 0511-7900180  
E-Mail: [mail@werlhof-institut.de](mailto:mail@werlhof-institut.de)  
Internet: [www.werlhof-institut.de](http://www.werlhof-institut.de)

■ Swedish Orphan Biovitrum GmbH  
Fraunhoferstr. 9a

82152 Martinsried  
Telefon +49 (0) 89 5506676 – 0  
E-mail  
[mail.de@sobi.com](mailto:mail.de@sobi.com)

Swedish Orphan Biovitrum ist ein international tätiges Unternehmen, das sich auf seltene Erkrankungen spezialisiert hat – mit dem Ziel innovative Therapien zu entwickeln, um das Leben von betroffenen Patienten und ihren Familien zu verbessern.

# Multiple Sklerose – eine Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems

## Zulassung von Ocrelizumab

### Über die Erkrankung Multiple Sklerose

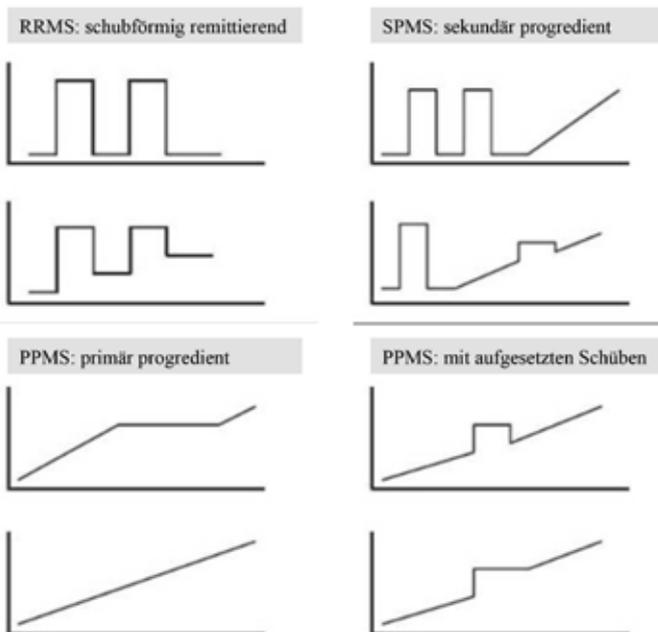
Die Autoimmunerkrankung Multiple Sklerose (MS) stellt als chronische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) weiterhin die häufigste neurologische Ursache von Behinderungen bei jungen Erwachsenen dar. Erste Beschwerden treten oft im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auf. Wir rechnen momentan in Deutschland mit etwa 200.000 Erkrankten und einem 70%igen Anteil junger Frauen.

Trotz intensiver Forschung und Entwicklung neuer Therapieansätze kann die Erkrankung bisher nicht geheilt werden; allerdings bewirken viele dieser neuen Medikamente einen Krankheitsstillstand.

Unbehandelt führt die Erkrankung zu einer Schädigung der Isolationsschicht von Nervenzellen im Zentralen Nervensystem, zu dem das Gehirn und das Rückenmark zählen. Die Folge können unterschiedliche Beschwerden sein. Hierzu zählen sensible oder motorische Ausfälle, Sehstörungen, Sprachstörungen, Tagesmüdigkeit (Fatigue), Blasen-/Darm- oder Sexualfunktionsstörungen sowie Depressionen.

Die MS verläuft unterschiedlich (Abb.1, modifiziert nach Wiendl H and Kieseier BC. Multiple Sklerose. Klinik, Diagnostik und Therapie. Kohlhammer Verlag, 2010). Die schubförmig-remittierende MS (RRMS) ist mit > 80% die häufigste Verlaufsform. Phasenweise, in „Schüben“, bemerken MS-Erkrankte Beschwerden, die sich nach der Behandlung, manchmal auch spontan, meist vollständig zurückbilden. Besonders bei fehlender Therapie können jedoch Residuen zurückbleiben. Mithilfe der verfügbaren krankheitsmodifizierenden Therapien zeigen viele Patienten mit RRMS keine Krankheitsaktivität, so dass ein Fortschreiten der Erkrankung verhindert bzw. deutlich verzögert wird.

Bis zu 50% der MS-Erkrankten mit RRMS entwickeln im Laufe der Erkrankung nach 10-15 Jahren ohne adäquate Behandlung die sekundär progrediente Form (SPMS). Weiterhin können Schübe



auftreten – typischerweise ist aber ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zu beobachten.

Bei der primär progredienten MS (PPMS) haben Erkrankte keine Schübe. Ca. 10% der MS-Erkrankten berichten über ein stetiges Fortschreiten der Erkrankung und damit einhergehenden körperlichen Einschränkungen. Im Gegensatz zu den obigen Verlaufsformen sind hier Frauen und Männer gleichhäufig betroffen.

### Über bisherige Therapiemöglichkeiten

Das akute Auftreten von Beschwerden, der sog. „MS-Schub“, dauert mehr als 24 Stunden und wird üblicherweise mit Hochdosiskortison (3-5 Tage je 500-1000 mg/Tag) behandelt, um die Rückbildung der Beschwerden zu beschleunigen. In spezialisierten Zentren besteht bei sehr schweren Schüben mit Nichtansprechen auf Kortison die Möglichkeit der Blutwäsche (=Plasmapherese). Die Indikation zu dieser Behandlung wird sehr streng gestellt.

Bei der Behandlung der RRMS haben sich in den letzten 25 Jahren große therapeutische Fortschritte ergeben (Tab.1). In den 90er Jahren kamen injizierbare immunmodulierende Medikamente in Form der  $\beta$ -Interferone (u.a. Rebif®, Betaferon®, Extavia®, Avonex®) sowie des Glatiramacetats (Copaxone®) auf den Markt, die zu einer Schubre-



Dr. med. Gisa Ellrichmann



Prof. Dr. med. Ralf Gold

duktion um etwa 30% und zu einem deutlichen Nachlassen neuer Entzündungsherde in der Kernspintomographie um ca. 70% führten. Im Verlauf der Jahre wurden diese Substanzen teilweise modifiziert, so dass die Häufigkeit der Injektionsbehandlung verringert werden konnte (Copaxone®, Plegridy®). Durch den 2006 eingeführten monoklonalen Antikörper Natalizumab (Tysabri®) wurden sogar bis zu 68% weniger Schübe erzielt. Das 2010 in Kapselform zugelassene Fingolimod verspricht eine fast genauso gute Wirkstärke. Wenige Jahre später, 2013/14 wurden zwei weitere Tabletten zur Behandlung der MS zugelassen: Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Teriflunomid (Aubagio®). Zuletzt 2017 erhielt Cladribin (Mavenclad®), ein Immunsuppressivum zur effektiven Behandlung der hochaktiven RRMS, die Zulassung. Besonders bei den in den 2000er Jahren auf den Markt gekommenen Substanzen sind meist regelmäßige Kontroll- bzw. Sicherheitsuntersuchungen notwendig.

## Über Ocrelizumab

Am 08. Januar 2018 erhielt Ocrelizumab (Ocrevus®) in der EU die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit aktiver RRMS und früher PPMS.

## Wirkmechanismus

Ocrelizumab ist ein monoklonaler Antikörper. Monoklonale Antikörper binden spezifisch an der Oberfläche von definierten Zellen des Immunsystems. Abhängig von der Bindungsstelle unterscheiden sich monoklonale Antikörper in ihrer Wirkung. Die für therapeutische Zwecke hergestellten monoklonalen Antikörper sind nicht immer zu 100% identisch mit den menschlichen Antikörpern und enthalten je nach Herstellung Antikörper-Anteile von Maus oder Primat (Tab.2)

Der Anti-CD20-Antikörper Ocrelizumab richtet sich, ebenso wie die Substanz Rituximab, die seit vielen Jahren als ‚off-label-Therapie‘ in der Behandlung der MS angewandt wird, selektiv gegen das membrangebundene Glykoprotein „CD20“ auf CD20-exprimierenden B-Zellen (CD20<sup>+</sup>-B-Zellen). B-Zellen sind spezielle Immunzellen, die bei der MS vermutlich wesentlich zur Schädigung der Nervensolationschicht (Myelin) und der Nervenzellfortsätze (Axone) beitragen. Durch Bindung von Ocrelizumab werden B-Zellen depletiert (Abb.2, modifiziert nach Shah A. New developments in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: role of obinutuzumab. Therapeutics and clinical risk management 2015; 11: 1113-1122. DOI: 10.2147/TCRM.S71839).

CD20<sup>+</sup>-B-Zellen stellen noch nicht ausgereifte B-Zellen dar. Die Depletion dieser Zellen beeinträchtigt daher weder das Langzeitimmungedächtnis, noch die Neubildung von B-Zellen aus Stammzellen. B-Zell-unterdrückende Behandlungen, zu denen Ocrelizumab zählt, führen quasi zu einer Beruhigung des bei der MS überaktiven Immunsystems.

Tabelle 1: Übersicht der aktuell für die MS-Therapie zugelassenen Substanzen

Wirkstoff	Handelsname	Dosis / Applikationsform / Häufigkeit	Jahr der Zulassung
<b>Injektionen</b>			
Interferon beta-1b	Betaferon®	1x 250µg / s.c. / jeden 2ten Tag	1993
Interferon beta-1b	Extavia®	1x 250µg / s.c. / jeden 2ten Tag	2009
Interferon beta-1a	Avonex®	1x 30µg / i.m. / 1x/Woche	2003
Interferon beta-1a	Rebif®	22µg / s.c. / 3x/Woche	2002
Interferon beta-1a	Rebif®	44 µg / s.c. / 3x/Woche	2002
Peginterferon beta-1a	Plegridy®	125µg / s.c. / alle 14 Tage (Erhaltungsdosis)	2014
Glatirameracetat	Copaxone®	20mg / s.c. / täglich 40mg / s.c. / 3x/Woche	1996
Glatirameractet	Clift®	20mg / s.c. / täglich	2016
<b>Tabletten</b>			
Fingolimod	Gilenya®	1x 0.5mg/T oral	2010
Teriflunomid	Aubagio®	1x14mg/T oral	2013
BG-12	Tecfidera®	2-3x 240 mg/T oral	2014
Cladribin	Mavenclad®	Dosis gewichtsadaptiert, 1x/Jahr über 2 Jahre an 10 Tage (innerhalb von 14 Tagen)	2017
Azathioprin	Imurek®	Individuell verschieden, ca 25-150mg/Tag	1968
<b>Infusionen</b>			
Alemtuzumab	Lemtrada®	12mg/Tag / i.v. / an 5 Tagen im 1. Jahr, an 3 Tagen im 2. Jahr	2014
Natalizumab	Tysabri®	300mg / i.v. / 1x/Monat	2004, 2006
Ocrelizumab	Ocrevus®	initial 2x300mg, dann 1x600 / i.v. / alle 6 Monate	2018
Mitoxantron	Novantron®	8-12mg/m <sup>2</sup> KOF / i.v. / alle 3-6 Monate / Achtung: max. Lebensdosis !	2000

## Wirksamkeit

Ocrelizumab wurde in dem klinischen Studienprogramm ORCHESTRA hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit ausführlich untersucht.

In die Studien OPERA I und OPERA II wurden Patienten mit einer RRMS eingeschlossen (gesamt 1656 Patienten). Die Patienten erhielten entweder Ocrelizumab (n=827, OPERA I+II) oder Interferon beta-1a 44µg 3x/Woche subcutan (n=829, OPERA I+II). Analysiert wurde ein Beobachtungszeitraum von 96 Wochen. In dieser Zeit reduzierte sich in der Gruppe der mit Ocrelizumab behandelten Patienten die jährliche Schubrate um 46% bzw. 47% (Abb.3, modifiziert nach Shah A. New developments in the treatment of chronic lymphocytic leukemia: role of obinutuzumab. Therapeutics and clinical risk management 2015; 11: 1113-1122. DOI: 10.2147/TCRM.S71839).

Neben der geringeren Anzahl von MS-Schüben waren auch signifikante Effekte in der MRT der Patienten nach Erhalt von Ocrelizumab zu erkennen (Abb.4, modifiziert nach Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. The New England

*i.m.* - intramuskulär,  
*i.v.* - intravenös,  
*KOF* - Körperoberfläche,  
*s.c.* - subcutan

Tabelle 2: Monoklonale Antikörper

	Anteile	Bezeichnung	
muriner Antikörper	von der Maus	-omab	
Antikörper vom Primaten	vom Primaten	-imab	
chimäre Antikörper	von der Maus (variabler Teil des Antikörpers)	-ximab	
humanisierte Antikörper	von der Maus (nur die Antigenbindungsstellen)	-zumab	
vollhumane, rekombinante Antikörper	keine Fremdanteile	-umab	

Tabelle 3: Auszug der in den Studien OPERA I, OPERA II und ORATORIO aufgetretenen Nebenwirkungen

	OPERA I		OPERA II		ORATORIO	
	Ocrelizumab (n=408)	Interferon beta-1a (n=409)	Ocrelizumab (n=417)	Interferon beta-1a (n=417)	Ocrelizumab (n=486)	Placebo (n=239)
Nebenwirkung allgemein	327	331	360	357	462	215
Infusionsreaktion (v.a. mild, moderat)	126	30	157	50	485	145
Infektion (leicht, moderat)	232	222	251	219		
Herpes Infektion (Herpes zoster + oraler Herpes)	18	12	23	13		
Neoplasie	3	1	1	1	11	2
Tod	0	1 (Suizid)	1 (Suizid)	1	4	1
sehr schwere Nebenwirkung	28	32	29	40	99	53
sehr schwere Infektion	5	12	6	12	30	14

journal of medicine 2017; 376: 221–234. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277).

An der ORATORIO-Phase-III-Studie nahmen Patienten mit einer PPMS teil (gesamt 732 Patienten). Verglichen wurde die Wirksamkeit von Ocrelizumab mit Placebo. Da bei der PPMS aufgrund des stetigen Fortschreitens der Erkrankung keine Schübe als primärer Endpunkt einer Studie herangezogen wer-

Tabelle 4: Checkliste empfohlene Voruntersuchungen vor Erstgabe Ocrelizumab

MRT vom Schädel	nicht älter als 6 Monate, je nach Vortherapie
Röntgen Thorax	nicht älter als 6 Monate
Ultraschall Abdomen	nicht älter als 6 Monate
Blutuntersuchungen	Großes Blutbild CRP Leberwerte (GOT, GPT, GGT), Bilirubin (direkt, indirekt) Elektrolyte Kreatinin Hepatitis B und C Serologie HIV Serologie Immunglobuline quantitativ (IgA, IgM, IgG)
ggfs. Quantiferon Test	nach Rücksprache
Letzte Impfungen	Welche? Wann?

den können, wurde das relative Risiko einer bestätigten Behinderungsprogression (engl. confirmed disability progression) ausgewertet. Dieses war über 12 und 24 Wochen signifikant um 24% (p=0,03) bzw. 25 % (p=0,04) nach Behandlung mit Ocrelizumab reduziert.

### Sicherheit/Nebenwirkungen

Insgesamt lassen die Ergebnisse der ORCHESTRA Studien auf ein gutes Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Ocrelizumab schließen. Der Anteil von schwerwiegenden Infektionen und schwerwiegenden Nebenwirkungen war in den OPERA-Studien in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.

Allgemein sehr selten, aber unter Ocrelizumab beobachtet wurden allergische Reaktionen / Infusionsreaktionen, Kopfschmerz, Fieber, Juckreiz, Abgeschlagenheit, Lungen-/Atemwegsentzündung, Herzrhythmusstörungen, Leber-/Nierenwertveränderung, Knochenmarkschädigung und Infektionen (Tab.3).

## Behandlungsablauf

Vor der Behandlung mit Ocrelizumab sind Routine-Untersuchungen zu empfehlen. Eine MRT des Schädels sollte nicht älter als 4 Monate sein. Außerdem sollten die Patienten vor dem Start der Ocrelizumab-Therapie eine Ultraschall-Untersuchung des Bauches und ein Röntgenbild der Lunge anfertigen lassen, um mögliche Entzündungen/Vorerkrankungen von Leber, Nieren und Lunge auszuschließen. Eine Blut- und Urinuntersuchung sollte nicht älter als 1 Woche sein (Tab.4).

Um das Risiko einer infusionsbedingten Reaktion oder allergischen Reaktion zu minimieren, erhalten Patienten vor der Infusion 100mg Methylprednisolon (oder ein ähnliches Cortisonpräparat) und ein Antihistaminikum ca. 30–60 Minuten vor der eigentlichen Ocrelizumab-Infusion. Die erste Gabe mit gesamt 600mg Ocrelizumab wird auf zwei Infusionen à 300mg im Abstand von zwei Wochen verteilt. Die folgenden Infusionen im Abstand von 6 Monaten werden mit 600mg als Einmalinfusion über die Vene appliziert. Nach der Infusion, die ca. 3,5 Stunden dauert, erfolgt eine einstündige Nachbeobachtung.

## Zusammenfassung

Die Daten des gesamten Studienprogramms von Ocrelizumab zeigen ein sehr günstiges Nutzen-Risiko-Profil. Mit der Zulassung von Ocrelizumab erweitert sich das Spektrum der Therapieoptionen zur Behandlung einer RRMS und erstmalig für die frühe PPMS. Hierdurch wird eine noch individualisierte MS-Therapie gewährleistet. Bei der Auswahl einer Substanz sind nicht nur Vortherapien, Vorerkrankungen und der Verlauf der MS zu beachten. Wichtig sind Faktoren wie Beruf, Lebens-/Familienplanung und besonders die Zufriedenheit des Patienten mit der gewählten Therapie. Alle Faktoren führen zu einer Verbesserung der Akzeptanz, Mitarbeit und Verträglichkeit.

Die Forschung und Entwicklung weiterer, neuer Therapieansätze geht weiter und das Spektrum von Behandlungsmöglichkeiten der MS wird wachsen.

Zusätzlich verbessern sich symptomatische Therapien, die zwar nicht das Fortschreiten des Nervenzellverlustes aufhalten, aber vorhandene Beschwerden – wie z. B. Einschränkungen der Gehfähigkeit – lindern können. Auch der Darm als großer und wichtiger Teil des Immunsystems ist im Fokus der MS-Forschung und wird den Blick auf die MS-Therapie verändern.

Der vor vielen Jahren noch unerreichbar erscheinende Wunsch nach Freiheit von Krankheitsaktivität ist mittlerweile für einen Großteil der MS-Erkrankten unter Anwendung einer individuellen Therapie Wirklichkeit geworden.

Literatur beim Verfasser

## Informationen

### ■ Dr. med. Gisa Ellrichmann

Oberärztin Neurologie  
Prof. Dr. med. Ralf Gold  
Direktor der Neurologischen Klinik,  
Neurologische Universitätsklinik,  
St. Josef Hospital  
Gudrunstr. 56  
44791 Bochum  
Tel: +49 - (0)234 - 509 - 0 Zentrale  
www.klinikum-bochum.de

### ■ Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)

Einsteinstraße 1  
81675 München  
www.kompetenznetz-  
multiplesklerose.de

# Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

## Eine Erkrankung oder ein Risikofaktor für die Osteoporose?

### Osteologie als interdisziplinäre Schnittstelle

Die Osteoporose wird definiert als eine Frakturrisikoerkrankung. Das signifikant erhöhte Frakturrisiko weist eine Vielzahl von Faktoren auf, die zu einem fortschreitenden Abbau des Knochens und konsekutiv zu einer Abnahme der Knochenfestigkeit führen können. Durch die erfolgreiche Forschung zu den molekularbiologischen sowie biochemischen Grundlagen und klinischen Ursachen der Osteoporose sind in den letzten 3 Jahrzehnten weitere Faktoren zusammengetragen worden, die das Risiko für eine Fraktur erhöhen können.

Unter diesen Umständen wird das Fachgebiet der Osteologie immer umfangreicher, aber auch spannender und abwechslungsreicher. Die Aufgabe des Osteologen ist es, sich mit diesen Schnittstellen der medizinischen Disziplinen auseinanderzusetzen und den Stellenwert zu definieren.

In diesem Beitrag soll ein nicht seltener Risikofaktor beschrieben werden: Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS).

### MGUS als Risikofaktor für die Entwicklung der Osteoporose

Die MGUS ist vorwiegend eine Labordiagnose und im engeren Sinne keine eigenständige Krankheit. Im Blut sind vermehrt bestimmte Eiweiße nachweisbar (monoklonale Immunglobuline, auch M-Protein oder Paraprotein genannt). Diese Veränderungen im Blut spiegeln sich nicht zwangsläufig sofort in klinischen Symptomen wider. Allerdings haben MGUS-Patienten ein lebenslanges Risiko zur Entwicklung behandlungsbedürftiger Erkrankungen (hämatologische oder M-Protein-assoziierte Erkrankungen, Osteoporose, erhöhte Infektanfälligkeit und Thromboseneigung). Der Befund wird häufig zufällig oder beim gezielten Screening von Patienten mit Fragilitäts-Frakturen unklarer Genese erhoben. Beim Nachweis des M-Proteins muss in jedem Fall geklärt werden, ob eine behandlungsbedürftige Krankheit (z.B. ein Multiples Myelom, eine AL Amyloidose, etc.) vorliegt oder ob es sich um eine kontrollbedürftige MGUS handelt.

Die MGUS kann sich zu diversen malignen lymphoproliferativen Erkrankungen wie z.B. dem Multiplen Myelom, dem Morbus Waldenström oder einer AL Amyloidose entwickeln.

Da die MGUS (siehe weiter unten) einen Risikofaktor für Frakturen darstellt, ist der Nachweis nicht als harmlose Blutveränderung einzuordnen, sondern von klinischer Relevanz. Eine spezifische Behandlung ist bei der MGUS zunächst nicht vorgesehen, jedoch stellt das konsekutive Frakturrisiko eine Therapieindikation dar.

[zitiert nach] DVO-LL-Text 2017 (18), 5.2. Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz „Eine monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) ist mit einem 1,7-fach erhöhten Risiko für allgemeine Frakturen (inklusive der Hüftfrakturen) (1) und mit einem bis zu 6,3-fach erhöhten Risiko für vertebrale Frakturen verbunden (2,3,4,5). Ebenso ist die Prävalenz von MGUS mit 15% bei Osteoporosepatienten mit akuten vertebrealen Frakturen gegenüber zur Normalbevölkerung signifikant erhöht (6). Zur Therapie der Osteoporose bei MGUS ist eine anti-resorptive Therapie in Erwägung zu ziehen (7,8). Frakturdaten fehlen.

Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie auch in Bezug auf die Osteoporose wird auf die besonderen Empfehlungen der hämatologisch/onkologischen Fachgesellschaften verwiesen. Für die Diagnostik Monoklonaler Gammopathien wird die Durchführung einer Kombination aus Serumproteinelektrophorese, Bestimmung der Freien Leichtketten und Immunfixation im Serum empfohlen.“

### Definitionen

Eine MGUS ist häufig und findet sich bei 1–3% aller Erwachsenen im Alter über 50 Jahre. Die Häufigkeit steigt mit dem Alter. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen.

Eine MGUS kann die Vorstufe einer bösartigen Erkrankung von Zellen des Immunsystems sein, z. B. eines Multiplen Myeloms (MM). Das Risiko für den Übergang einer MGUS in ein MM liegt durchschnittlich bei 1 – 1,5 % pro Jahr. Auf Basis der Laborbefunde kann das individuelle Risiko des Patienten bestimmt werden.

Nach gesicherter Diagnose werden Kontrollen nach 3 und 6 Monaten empfohlen. Bei niedrigem Progressionsrisiko und stabilen Befunden sind keine weiteren regelmäßigen Kontrollen erforderlich. Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren (abnormaler Freier-Leichtketten-Quotient, M-Protein  $\geq 15\text{g/l}$ , kein IgG-Typ) und Personen mit steigenden Immunglobulin-Werten sollten regelmäßig vom Facharzt untersucht werden.

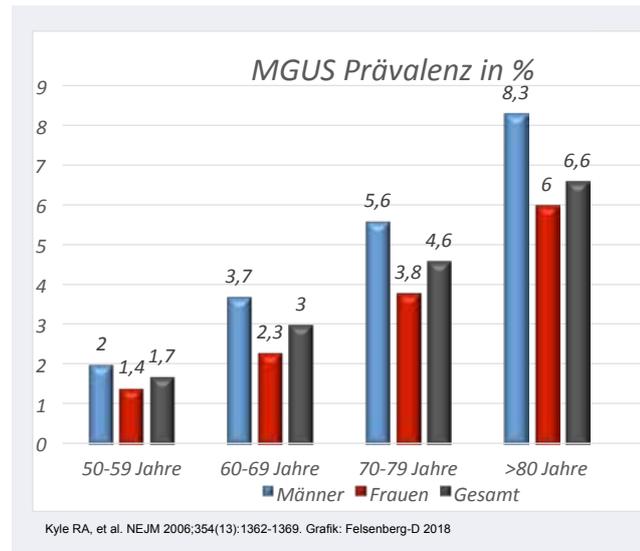
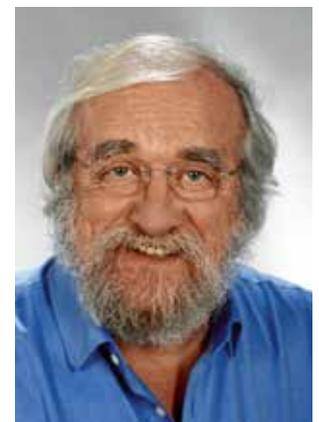
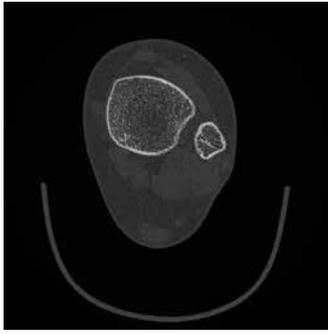


Abbildung 1: Prävalenz der MGUS in einer populationsbezogenen Querschnittsstudie aus der Region Olmsted County, Minnesota. Signifikante Zunahme der Prävalenz mit dem Alter. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.



Prof. Dr. med.  
Dieter Felsenberg



Micro-Computertomographische Untersuchung der distalen Tibia (Auflösung 82µm) bei Vorliegen einer MGUS. Deutliche kortikale Porosität bei wenig veränderter Spongiosastruktur. Die Evidenz solcher Befunde ist noch zu gering, um diese Veränderung als pathognomonisch für die MGUS einzuordnen. Einzelfallbeschreibung!

## Epidemiologie

In einer Studie Ende der 90er Jahre untersuchten Kyle und Kollegen die Serumproben von > 21.000 Männern und Frauen aus der Region Olmsted County, Minnesota. Die allgemeine Prävalenz der MGUS betrug 3,2% in der Bevölkerung  $\geq$  50 Jahre. Dabei war die altersangepasste Prävalenz bei Männern mit 4,0% signifikant ( $p < 0,001$ ) höher als bei Frauen mit 2,7%. Die Prävalenz der MGUS betrug bei Personen über 70 Jahren 5,3% und bei über 85-jährigen 7,5%.

## Risiko der Progression zu einer hämatologischen Erkrankung

Für MGUS mit intakten Immunglobulinen beträgt das Risiko für den Übergang in ein Multiples Myelom oder ein anderes malignes Lymphom ca. 1% für IgG- und IgA-MGUS und 1,5% für IgM-MGUS pro Jahr. Für MGUS mit ausschließlicher Leichtkettenproduktion beträgt das Risiko zum Übergang in ein Leichtkettenmyelom 0,3% pro Jahr. Das Risiko zur Entwicklung einer Niereninsuffizienz ist bei der Beteiligung freier Leichtketten durch die Affinität zu Organablagerungen erhöht.

Epidemiologische Untersuchungen belegen große individuelle Schwankungen in der Progressionswahrscheinlichkeit von MGUS zum Multiplen Myelom. In einer über 34 Jahre dauernden Langzeitbeobachtung zur Progression der MGUS von Kyle et al. wurde bei 11% der Patienten die Entwicklung eines Multiplen Myeloms diagnostiziert, was im Vergleich zu einer Kontrollpopulation einer 6,5-fach höheren Inzidenz entsprach. Das kumulative Progressionsrisiko betrug in den ersten 10 Jahren 10%, nach 20 Jahren 18%, nach 30 Jahren 28%, nach 35 Jahren 36% und nach mehr als 40 Jahren 36%.

Bei Patienten mit einer IgM-MGUS verbunden mit zwei unterschiedlichen Risiko-Faktoren (1. abnormaler Freier-Leichtketten-Quotient im Serum, 2. eine Serumkonzentration des M-Proteins  $\geq$  15 g/l), betrug das Progressionsrisiko nach 20 Jahren 55%. Im Vergleich zu einer Population mit nur einem Risiko-Faktor betrug das Progressionsrisiko nur 41% und bei der Population ohne Risikofaktoren 19%. Bei nicht-IgM-MGUS Patienten war das Progressionsrisiko signifikant geringer (30%, 20% bzw. 7%).

In dieser populationsbasierten Studie über den Langzeitverlauf von 34 Jahren wurde zudem gezeigt, dass betroffene Patienten eine geringere Lebenserwartung haben als in einer alters- und geschlechtsangepassten Kontrollgruppe ohne MGUS. Zusätzlich zu dem Risiko einer malignen Progression könnte auch eine ernsthafte Erkrankung, die zur MGUS-Diagnose geführt hat, die Lebenserwartung beeinflusst haben. Die Ergebnisse der Studie lassen den Schluss zu, dass das Risiko einer Progression zu einem Myelom oder einer entsprechenden Erkrankung deutlich geringer sein kann, als der Tod durch eine andere Ursache. Derzeit gibt es nur wenige Daten, die belegen, dass ein Screening oder Monitoring der MGUS das Schicksal des Patienten er-

heblich verbessern kann. Eine Studie zur Klärung dieser Fragestellung wurde aktuell in Island initiiert ([www.blodskimun.is](http://www.blodskimun.is)).

## Knochenaffektionen

Sowohl bei der MGUS als auch beim MM sind die Knochenumsatzmarker bei exzessiver Zytokinexpression erhöht, was darauf hinweisen kann, dass zunächst ein vermehrter Knochenabbau stattfindet; gefolgt von einem erhöhten Frakturrisiko. Knochenmarker wie RANKL und Osteoprotegerin (OPG) spielen offensichtlich eine wichtige Rolle für den Knochenabbau bei MGUS und für die Entwicklung von Osteolysen beim MM. DKK1 ist ebenfalls erhöht und ein Hinweis für eine Inhibition des Wnt-Signalwegs mit Verminderung des Knochenaufbaus.

Das allgemeine Frakturrisiko ist bei der MGUS um das 1,7-fache erhöht, das vertebrale Frakturrisiko um das 6,3-fache. Es zeigt sich keine Zunahme der peripheren Frakturen.

Piot et al. verglichen MGUS-Patienten mit unterschiedlichen Leichtketten-Konzentrationen und konnten feststellen, dass das vertebrale Frakturrisiko bei erhöhten Lambda-Leichtketten-Werten um das 4,32-fache erhöht ist - unabhängig von der Knochenmasse (BMD). In einer Untersuchung von Ng et al. an 50 MGUS Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe wurde mittels micro-CT-Untersuchungen festgestellt, dass die trabekuläre ( $p < 0,01$ ) und kortikale Dicke ( $p < 0,05$ ) bei den MGUS-Patienten signifikant geringer waren, ebenso wie die kortikale volumetrische Dichte ( $p < 0,001$ ). Die endokortikale ( $p < 0,01$ ) und die gesamte Querschnittsfläche waren bei den MGUS-Patienten signifikant größer als Hinweis für einen endokortikalen Knochenverlust. Mit der Knochenmassemessung (DXA) können derartige Veränderungen nicht festgestellt werden. Die DXA-Messung liefert somit keinen Beitrag zur tatsächlichen Zunahme des Frakturrisikos. Dies konnte in eigenen Untersuchungen mit der micro-CT bestätigt werden (Felsenberg, Armbricht, Ritter, prepared for publication 2018).

## Diagnostik

### Klinik/Labor

Eine MGUS wird diagnostiziert bei Vorliegen folgender Parameter:

1. Serum-Konzentration monoklonaler Immunglobuline von  $< 30$ g/l
2. Weniger als 10% Plasmazellen im Knochenmark
3. Fehlen klinischer Symptome, die auf ein MM oder eine andere lymphoproliferative Erkrankung hinweisen könnten (siehe CRAB-Kriterien)

CRAB-Kriterien: C=Calcium im Sinne einer Hyperkalzämie, Renal=eingeschränkte Nierenfunktion, A=Anämie, B=Bone, wie Osteoporose sowie typische Osteolysen

Neben einer ausführlichen Anamnese und der körperlichen Untersuchung sollte die osteologische Basis-Labor-Diagnostik folgende Parameter umfassen:

### Erweitertes Labor für den Osteologen

- Blutbild & Differential-Blutbild
- Elektrolyte (Na, K, Ca, P)
- Nierenfunktion (Kreatinin, GFR, Harnstoff)
- Gesamteiweiß und Albumin im Serum, Immunglobuline (IgG, IgA, IgM) quantitativ, Freie Leichtketten Kappa und Lambda im Serum quantitativ, inkl. Berechnung des Quotienten. Entsprechende Urinuntersuchung auf Eiweiß.
- TSH, CRP, AP, Gamma-GT
- Einzelfallentscheidungen für: Testosteron b. Mann, 25-OH Vit. D, Knochenmarker (CTX, P1NP)

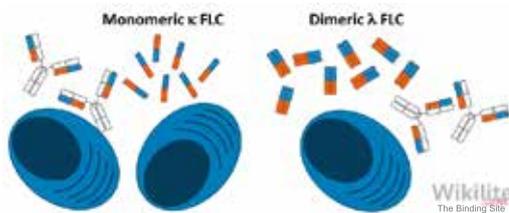


Abbildung 2: Gesunde Plasmazellen produzieren und sekretieren intakte Immunglobuline sowie freie monomere Kappa ( $\kappa$ ) oder dimere Lambda ( $\lambda$ ) Leichtketten-Moleküle im Überschuss. Bei entarteten Plasmazellen kann es zu einer Veränderung der Sekretion kommen, die sich im Labor nachweisen lassen können.

Das Verhältnis von Kappa ( $\kappa$ )- zu Lambda ( $\lambda$ )-Leichtketten ( $\kappa/\lambda$ -Quotient) ist ein sensibler Indikator für die Klonalität (Referenzbereich des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten 0,26 -1,65). Eine pathologische Veränderung des Quotienten (Erhöhung oder Erniedrigung) ist ein wichtiger Hinweis auf eine selektive, meist monoklonale Überproduktion eines Leichtkettentyps und damit ein Hinweis auf eine monoklonale Gammopathie.

Ein pathologischer Quotient ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Progression zu einer malignen Erkrankung. Erhöhte Konzentrationen beider freier Leichtketten bei normalem  $\kappa/\lambda$ -Quotienten sprechen für eine eher polyklonale Überproduktion z.B. bei entzündlichem Geschehen oder einer verminderten Filtration bei Nierenerkrankungen.

Bei Niereninsuffizienz kommt es aufgrund einer verminderten Nierenfiltrationsrate zu einer leichten Verschiebung des  $\kappa/\lambda$ -Quotienten. Daher sollte für diese Patienten ein modifizierter Referenzbereich von 0,37-3,1 verwendet werden.

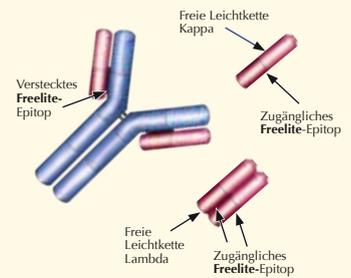
Zur Überprüfung der Knochenstoffwechselaktivität sind Serum-Parameter wie CTX, P1NP, BAP,

### Freelite® – Bestimmung der Freien Leichtketten

Der Freelite-Assay setzt sich aus zwei immunologischen Tests zusammen, die jeweils die Konzentrationen von Freiem Kappa ( $\kappa$ ) und Freiem Lambda ( $\lambda$ ) im Serum bestimmen. Durch das Verhältnis von Freiem Kappa zu Freiem Lambda wird die  $\kappa/\lambda$ -Ratio gebildet. Liegt die Freie-Leichtketten- $\kappa/\lambda$ -Ratio außerhalb des Referenzbereichs, kann dies auf eine Monoklonale Gammopathie hinweisen.

#### Referenzbereiche Freelite im Serum:

Freies Kappa 3,3 – 19,4 mg/l; Freies Lambda 5,7 – 26,3 mg/l;  $\kappa/\lambda$ -Ratio 0,26 – 1,65  
Modifizierte  $\kappa/\lambda$ -Ratio bei Niereninsuffizienz: 0,37 – 3,1



Osteocalcin, 25-OH Vit D3, PTH sehr hilfreich und optional zu bestimmen. Bei der Verlaufskontrolle reicht das Basislabor (s.o.), je nach Gesamtkonstellation im Abstand von 3-6 Monaten aus. Knochen dichtemessungen sind alle 2-3 Jahre erforderlich.

### Therapeutische Ansätze

Eine hämatologisch-onkologische Therapie ist zurzeit bei MGUS nicht vorgesehen. Nach unserer heutigen Auffassung muss die MGUS als Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose (Frakturrisiko) spezifisch behandelt werden. Die sekundären Risiken, wie die Knochenmasse-Verluste und das Frakturrisiko, sind zwingend behandlungsbedürftig:

Eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonate und Denosumab ist indiziert; als Begleittherapie ist Vitamin D (1000IE) und Kalzium (1000mg/Tag, vorwiegend durch kalziumreiche Kost oder Mineralwässer) zu empfehlen.

Eine osteoanabole Therapie ist kontraindiziert (kein Teriparatid).

Intensives muskuläres Training (Myokinexpression als anti-entzündliche Therapiebegleitung und Knochenstimulation) zur Senkung des Sturzrisikos wird empfohlen.

### Fazit

- Durch den Osteologen sollte eine MGUS-Diagnostik und auch eine erste Risikoabschätzung erfolgen.
- Interdisziplinäre Zusammenarbeit mit Onkologen/Hämatologen ist eine *Conditio sine qua non*.
- MGUS selbst muss nicht behandelt werden, aber das konsekutive Frakturrisiko stellt eine Therapieindikation dar (s. Abschnitt Therapeutische Ansätze).
- Ein erhöhtes Frakturrisiko ist nicht allein über DXA-Messung einzuschätzen, da vorwiegend trabekuläre und kortikale Strukturstörungen auftreten.
- Eine antiresorptive Therapie (+D3 & Ca) ist für betroffene Patienten die einzige mögliche Option.
- Knochenmarker (P1NP, CTX, AP, DKK1) sollten kontrolliert werden.
- Im Rahmen einer hämatologischen Abklärung sollte die Bestimmung der freien Leichtketten im Serum zusammen mit elektrophoretischen Methoden möglichst frühzeitig erfolgen.

Literatur beim Verfasser

### Informationen

■ Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg  
Charité – Campus Benjamin Franklin  
Hochschulambulanz Osteologie/  
Orthopädie/Muskel, Zentrum für  
Muskel- und Knochenforschung  
Klinik für Unfall- und  
Wiederherstellungschirurgie  
Freie Universität & Humboldt-Universität  
Berlin, 12203 Berlin, Hindenburgdamm 30  
www.zmk.charite.de

■ The Binding Site GmbH  
Robert-Bosch-Straße 2A  
D-68723 Schwetzingen  
Tel.: +49 (0) 6202 92 62-0  
www.bindingsite.de  
office@bindingsite.de

**trotzms**  
TRÄUME WAGEN

**Deine MS. Dein Leben.  
Deine Träume.**

[www.trotz-ms.de](http://www.trotz-ms.de)

**UNSER TEAM IST  
FÜR DICH DA.**

 **0800.1010800**

Kostenlose Servicenummer  
Mo - Fr von 8 - 20 Uhr



# Für uns ist jeder Tag ein „Tag der seltenen Erkrankungen“

Weltweit sind ca. 350 Mio. Menschen von seltenen Erkrankungen betroffen – fast 50% davon sind Kinder. Eine Behandlung\* gibt es jedoch nur für etwa 5% dieser Krankheiten.<sup>1</sup>

Dieser Herausforderung stellen wir uns Tag für Tag. Mehr dazu unter: [shire.de](http://shire.de)

Umfassende Infos für Hämophilie-Patienten unter: [haemophilie.org](http://haemophilie.org)



<sup>1</sup> RARE Diseases: Facts and Statistics.

Verfügbar unter: <https://globalgenes.org/rare-diseases-facts-statistics> (Abruf: 2. Februar 2017)

\* Durch die FDA (Food and Drug Administration) zugelassene Behandlungen.

# 11. Symposium Lunge



COPD und Lungenemphysem

**Chronische Atemwegserkrankungen  
Neueste Erkenntnisse und Zukunftsaussichten**

**Am Samstag, 01. September 2018**

9:00 bis 17:00 Uhr

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

**Eintritt frei!**

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

**Veranstalter:**



**Mitveranstalter:**



**Fordern Sie hier Ihr kostenloses Programmheft an:  
<https://www.copd-deutschland.de/programmheft-bestellen>**