

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

2. Ausgabe 2019
3,50 Euro



Sarkome Bösartige Tumore



■ Neurologie

| Morbus Parkinson
| Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis



■ Urologie

| Nykturie
| Idiopathische überaktive Blase



■ Gastroenterologie

| Entzündliche Darmerkrankungen
| Stuhlinkontinenz

- 3 ■ **Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis**
Priv.-Doz. Dr. med. Harald Prüß
- 6 ■ **Chronisch entzündliche Darmerkrankungen**
Prof. Dr. rer. nat. Christoph Becker
Prof. Dr. med. Britta Siegmund
- 9 ■ **Nykturie – ein quälendes Problem**
Prof. Dr. med. Andreas Wiedemann
- 12 ■ **Weichgewebssarkome – seltene bösartige Tumore**
Prof. Dr. med. M. Schwarzbach
Dr. med. F. Scholten
- 15 ■ **Gentherapie für die RPE65-vermittelte Netzhautdystrophie**
Dr. med. Philipp L. Müller
Prof. Dr. med. Frank G. Holz
- 18 ■ **Stuhlinkontinenz – Therapieoptionen**
Prof. Dr. med. Klaus Matzel
- 21 ■ **Seltene Erkrankungen erfordern Spezialambulanzen**
Dr. med. Georg Goldmann
Prof. Dr. med. J. Oldenburg
- 24 ■ **Ichthyosen – Hautveränderungen von häufig bis extrem selten**
Dr. rer. nat. Stina Schiller
Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Prof. Dr. med. Steffen Emmert
- 27 ■ **Fahrtauglichkeit und Morbus Parkinson**
Prof. Dr. med. Dirk Woitalla
- 30 ■ **Anaphylaxie – ein häufig unterschätztes Risiko**
Prof. Dr. med. Ludger Klimek
- 32 ■ **Allergietagebuch online „MACVIA-ARIA“**
Prof. Dr. med. Ludger Klimek
- 34 ■ **Harndranginkontinenz und überaktive Blase**
Prof. Dr. med. Karl-Dietrich Sievert
Dr. med. Alfons Gunnemann
- 37 ■ **Neue Leitlinie empfiehlt interventionellen PFO-Verschluss bei kryptogenem Schlaganfall**
Dr. med. Harald Beucher
- 40 ■ **Neue Wege in der Behandlung des Glioblastoms**
Prof. Dr. med. Marc-Eric Halatsch
Tim Heiland
- 43 ■ **Varizen – schonende Therapieverfahren**
Dr. med. Karin Brachmann



Liebe Leser,

maligne Tumorerkrankungen sind vielfältig und folgenswer. Symptomatik, Prävalenz, Ausprägung und die jeweiligen Therapieansätze sind (individuell) unterschiedlich. Fachmediziner differenzieren zwischen den sogenannten Sarkomen, den Karzinomen und Erkrankungen des Blutes (Leukämie) sowie des Knochenmarks (Lymphom). Sarkome sind seltene und besonders bösartige Weichteilwucherungen, die vom mesenchymalen Gewebe ausgehen und mit einem hohen Risiko der Metastasierung verbunden sind. Diese Tumorart befällt bevorzugterweise die Knochen sowie das Binde-, Muskel- oder Fettgewebe und wird oftmals – aufgrund der Symptomatik und der jeweiligen Lokalisation – nicht rechtzeitig erkannt. Durch die verspätete Diagnose können diese Weichgewebesarkome zu einem unglaublichen Umfang heranwachsen, der eine umgehende chirurgische Intervention erfordert. Moderne multimodale Therapiestrategien ermöglichen in den meisten Fällen eine Organ- und Gliedmaßen-erhaltende Behandlung, die jedoch im fortgeschrittenen Stadium eine Herausforderung für Arzt und Patient darstellt.

Neben der operativen Entfernung des Tumorgewebes werden Chemotherapie und/oder strahlentherapeutische Maßnahmen kombiniert. Die sogenannte „isolierte hypertherme Extremitätenperfusion“ ermöglicht durch Einleitung von Kochsalz-Perfusat eine erhöhte Sensibilität des Tumors für bestimmte Medikamente. Mediziner und Wissenschaftler forschen diesbezüglich im Sinne betroffener und schwer erkrankter Patienten.

Insbesondere Sarkome erschweren durch ihre Vielfältigkeit und das häufig verborgene Auftreten in den unterschiedlichsten Körperregionen eine validierte und zügige Diagnostik.

Da Sarkome als „seltene Tumore“ (rare cancers) definiert sind, sollte eine Therapie nur durch Spezialisten mit besonderer Expertise erwogen werden. Eine optimale Behandlung ist in einem ausgewiesenen und zertifizierten Sarkom-Zentrum gewährleistet.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

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

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.

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

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Prof. Dr. rer. nat. C. Becker, Dr. med. H. Beucher
Dr. med. S. Brachmann, Prof. Dr. med. S. Emmert
Linda Ensinger, Dr. med. G. Goldmann
Dr. med. A. Gunnemann, Prof. Dr. med. M.- E. Halatsch
Dr. med. T. Heiland, Prof. Dr. med. F. G. Holz
Prof. Dr. med. L. Klimek, P. Marggrander
Prof. Dr. med. K. Matzel, Dr. med. P. L. Müller
Prof. Dr. med. J. Oldenburg, Priv.-Doz. Dr. med. H. Prüß
Dr. rer. nat. S. Schiller, Dr. med. F. Scholten
Prof. Dr. med. M. Schwarzbach, Prof. Dr. med. B. Siegmund
Prof. Dr. med. K.- D. Sievert, Prof. Dr. med. A. Wiedemann
Prof. Dr. med. D. Woitalla

Layout

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

Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer

Webdesign

Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster|Internetservice

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

Bezug|Verteilung

Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH
christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild

Klinikum Frankfurt Höchst
Klinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie

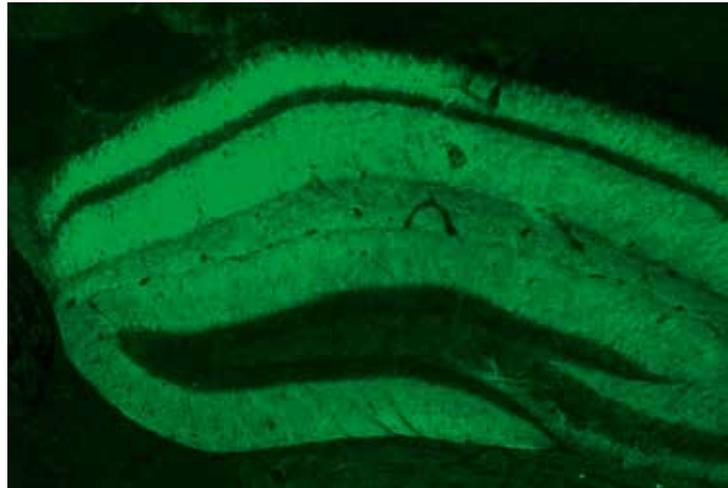
Copyright

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



Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis

In den letzten Jahren sind immer neue Formen von Hirnentzündungen identifiziert worden, die durch gegen das Nervensystem gerichtete Antikörper ausgelöst werden. Die Kenntnis dieser Enzephalitiden hat zu ungeahnten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten geführt: Krankheiten können sicher entdeckt und behandelt werden, die vor weniger als einem Jahrzehnt noch als psychisch bedingt oder unheilbar galten beziehungsweise gar nicht diagnostiziert wurden. Etliche Patienten haben erfahren dürfen, wie die nun mögliche Diagnose Heilung brachte und einen langen Aufenthalt in der Psychiatrie beendete. Der Schlüssel zur richtigen Diagnose ist dabei die Suche nach Antikörpern gegen das eigene Nervensystem.



Die bekannteste und zugleich häufigste Autoimmun-Enzephalitis ist die Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, bei der es zur Bildung von Auto-Antikörpern gegen den auf Nervenzellen vorkommenden Glutamat-Rezeptor vom Typ NMDA kommt. Die Erkrankung ist erst seit 2007 bekannt. Der damals in Philadelphia tätige Arzt Prof. Josep Dalmau betreute eine junge Frau, die an einer neu aufgetretenen Psychose und epileptischen Anfällen litt und wegen zunehmender Verschlechterung auf der Intensivstation behandelt werden musste. Er gab das Nervenwasser (Liquor) der Patientin auf den Hirnschnitt einer Ratte und entdeckte, dass sich darin Antikörper fanden, die nicht – wie sonst für Antikörper üblich – Viren oder Bakterien attackierten, sondern gesundes Hirngewebe. Weitere Forschungen zeigten sehr schnell, dass sich diese Antikörper gegen ein wichtiges Eiweiß in der Oberfläche von Nervenzellen richten, den so genannten „NMDA-Rezeptor“ (Abbildung 1). In den vergangenen Jahren haben wir gelernt, dass diese schwere Form einer Hirnentzündung keine Seltenheit ist. Sie tritt besonders bei jungen Frauen und Kindern auf, die relativ akut ein Psychosyndrom entwickeln, sich verfolgt fühlen und Halluzinationen haben. Die meisten Betroffenen werden zunächst stationär psychiatrisch aufgenommen, da die Symptome an eine Schizophrenie oder eine polymorphe Psychose erinnern. Bei ca. 5% der Patienten bleibt es bei psychiatrischen Symptomen – selbst erfahrene Ärzte denken dann oft nicht an die Möglichkeit einer autoimmunen Hirnentzündung. Wesentlich einfacher ist die Diagnostik bei den Patienten, die im weiteren Verlauf Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle oder Kreislaufprobleme entwickeln. Durch die Zusatzsymptome wird es für den Neurologen einfacher, eine Enzephalitis in die Befundung einzubeziehen und differentialdiagnostisch abzuklären.

Die Entdeckung dieser Enzephalitis hatte weitreichende Konsequenzen für viele medizinische Fachdisziplinen, von Neurologie und Psychiatrie

über Psychosomatik bis hin zur Kinderheilkunde. Zum einen konnte eine offenbar häufige Erkrankung identifiziert werden, die zuvor unter dem Verdacht auf eine drogeninduzierte Psychose, Enzephalitis ohne Erregernachweis oder psychosomatische Störung fehlgedeutet und in der Regel nicht immuntherapeutisch behandelt wurde. Zum anderen hat diese Entdeckung forschende Mediziner aufgerüttelt und zur Identifizierung einer großen Anzahl weiterer, bis dahin unbekannter Antikörper geführt.

Inzwischen ist bekannt, warum es überhaupt zur Bildung der pathogenen NMDA-Rezeptor-Antikörper kommt. Bei ca. der Hälfte der betroffenen erwachsenen Frauen lässt sich ein Ovarial-Teratom nachweisen, ein gutartiger Tumor der Eierstöcke, der auch Nervengewebe mit NMDA-Rezeptoren enthält. Offenbar greift das Immunsystem den Tumor an und bildet dabei Antikörper gegen die Rezeptoren, eine wahrscheinlich zunächst sinnvolle Maßnahme in der Abwehr von Krebszellen. Allerdings zirkulieren die gebildeten Antikörper im gesamten Organismus, gelangen auch ins Gehirn und führen dort zu einem Abbau der Rezeptoren aus der Nervenzell-Oberfläche. Wesentlich seltener sind Tumore bei Männern und Kindern. Bei einigen Patienten konnten Viren, allen voran das Herpes-simplex-Virus Typ 1, als Ursache der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis nachgewiesen werden. Das ist besonders interessant, denn es wirft die Frage auf, wie stark eine Virusinfektion sein muss und welche sonstigen Risikofaktoren außerdem erforderlich sind, um aus völliger Gesundheit heraus plötzlich eine Attacke des Immunsystems gegen das eigene Gehirn zu erleiden. Möglicherweise reichen schon kleinere erregungsbedingte Stimulationen des Immunsystems aus, um die Bildung von Auto-Antikörpern und damit milde klinische Syndrome auszulösen, die bisher nicht als autoimmun interpretiert wurden wie z. B. Gedächtnisstörungen, Fatigue, affektive Störungen oder milde psychotische Symptome.

NMDA-Rezeptor-Antikörper greifen das Gehirn an

Gibt man Blut oder Liquor eines Patienten mit einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis auf den Hirnschnitt einer Maus, dann können die Antikörper an das Hirngewebe binden. Mit einer Farbreaktion lässt sich diese Bindung nachweisen (grün). Besonders stark ist das Signal im hier dargestellten Hippocampus, da hier die größte Menge an NMDA-Rezeptoren vorkommt. Der Hippocampus ist unter anderem für das Gedächtnis und die Orientierung zuständig, weshalb Patienten fast immer erhebliche Gedächtnislücken für die Zeit der Erkrankung haben. Außerdem führt eine Entzündung in diesem Bereich besonders häufig zu epileptischen Anfällen.



Priv.-Doz. Dr. med.
Harald Prüb

Aktuelle Forschungen konnten eindeutig nachweisen, dass es die NMDA-Rezeptor-Antikörper sind, die die Hirnentzündung auslösen. Eine Immuntherapie mit Entfernung der Antikörper ist die Therapieoption der ersten Wahl. In manchen Fällen ist eine längerfristige Behandlung erforderlich, um den Autoimmunprozess kontrollieren zu können (Kasten).

Neben medikamentösen Immuntherapien hat sich eine Entfernung der Antikörper mittels Blutwäsche bewährt. Prinzipiell stehen zwei Verfahren der extra-

corporalen Blutwäsche zur Entfernung der Antikörper zur Verfügung, die als effizient und sicher gelten. Der Patient erhält dazu einen venösen Katheter, über den im zweitägigen Abstand für mehrere Stunden eine Blutwäsche erfolgt. Die Maschine trennt die festen Bestandteile des Blutes (z. B. rote Blutkörperchen oder Immunzellen) von den flüssigen Bestandteilen (Blutplasma). Die Plasmapherese entfernt dann das Plasma, in dem sich auch die Antikörper befinden. Das entzogene Volumen wird durch Albumin-Lösungen oder humanes Frischplasma ersetzt.

Ein Erfahrungsbericht von Pia Marggrander

Vor 10 Jahren war meine Tochter Cornelia 15 Jahre alt – ein ganz normaler Teenager – der gerne unterwegs war und uns bis dahin keinen Anlaß zur Sorge gab.

Sie freute sich sehr auf eine anstehende Reise in ein großes Zeltlager der Pfadfinder und packte ihre Sachen. Irgendwie wirkte sie unkoordiniert und unruhig auf mich. Der Puls war auffällig hoch. Als Krankenschwester fiel mir die Messung nicht schwer. Mir gingen unzählige mögliche Erkrankungen und Umstände durch den Kopf, weshalb sich meine Tochter so verändert zeigte. Ich riet ihr dazu, nicht in das Lager zu fahren, aber das lehnte sie vehement ab.

Nachdem Cornelia drei Tage im Zeltlager verbracht hatte, rief mich die Leiterin an und berichtete, dass meine Tochter stark verändert wirke. Sie würde sich beim Küchendienst auf den Fußboden legen, weil sie total erschöpft und kraftlos sei und könne sich auf dem Zeltplatz nicht mehr orientieren, was bis dahin niemals vorgekommen war. Ich holte sie ab und der Hausarzt schickte sie sofort zum Neurologen, der ein MRT anordnete. Das EEG zeigte auf der linken Hirnseite eine deutliche Verlangsamung. Was hatte das alles zu bedeuten?

Der Verdacht auf eine Hirnhautentzündung stand im Raum und so wurde Cornelia stationär aufgenommen und ohne Befund mit i.V. Antibiose und einem antiviralen Wirkstoff gegen Herpes behandelt. Innerhalb eines Tages hatte sich ihr Zustand extrem verschlechtert. Meine Tochter konnte nicht mehr sprechen oder gehen und hatte große Schwierigkeiten beim Schlucken. Cornelia wurde dann ins Universitätsklinikum Mannheim verlegt. Sie konnte aufgrund von Unruhezuständen nicht mehr alleine bleiben – der Herzschlag war einmal rasend schnell, dann wieder beängstigend langsam.

Die Kinderärzte der Klinik zeigten sich sehr engagiert und fast stündlich erschien ein anderer Facharzt, der sich um eine Diagnose bemühte.

Am dritten Tag in der Uniklinik äußerte ein Neurologe den Verdacht, dass es sich bei Cornelias Erkrankung um eine sog. „Anti-NMDA-Rezeptor-Encephalitis“ handeln könnte. Was für ein Glück für meine Tochter, dass sich dieser Spezialist mit der seltenen Autoimmunerkrankung auskannte. Wir hatten davon noch nie gehört und konnten uns trotz fachkompetenter Erklärung wenig darunter vorstellen. Der einzige Artikel im Internet, den es seinerzeit gab, war nicht besonders aufschlußreich.

Obwohl die Diagnose noch nicht sicher labor technisch bestätigt wurde, begannen die Ärzte mit der Plasmapherese – einer hilfreichen und sinnvollen Therapieoption. Dabei wird das komplette Blutplasma wie bei einer Dialyse ausgetauscht und das an sieben Tagen. Parallel nahmen die Mannheimer Ärzte Kontakt zu Prof. Dalmau in den USA auf. Der amerikanische Spezialist verfügte seinerzeit über die meiste Erfahrung mit dieser Erkrankung und unterstützte die hiesigen Ärzte bei der Therapie.

Nach der Plasmaphereseserie erhielt Cornelia noch 4 x Rituximab: Ein Chemotherapeutikum, das die B-Zellen, die die Antikörper produzieren, reduzieren soll. Ihr Zustand blieb noch lange Zeit unerträglich: Unglaubliche Unruhezustände – meine Tochter musste im Bett fixiert werden – die Sprache kam noch nicht zurück; Sitzen, Stehen, Gehen, Schlucken waren ihr völlig unmöglich.

Cornelia wurde längerfristig ein Pflegefall und musste künstlich ernährt werden. Doch die Therapie schlug an: Die Unruhezustände nahmen langsam aber stetig ab. Sie erkannte uns als ihre Familie endlich wieder, kommunizierte mit den Augen, konnte lesen... Riesige Fortschritte!

Anschließend folgte eine Kinder- und Jugend-Reha in Neckargemünd. Sitzen, Stehen

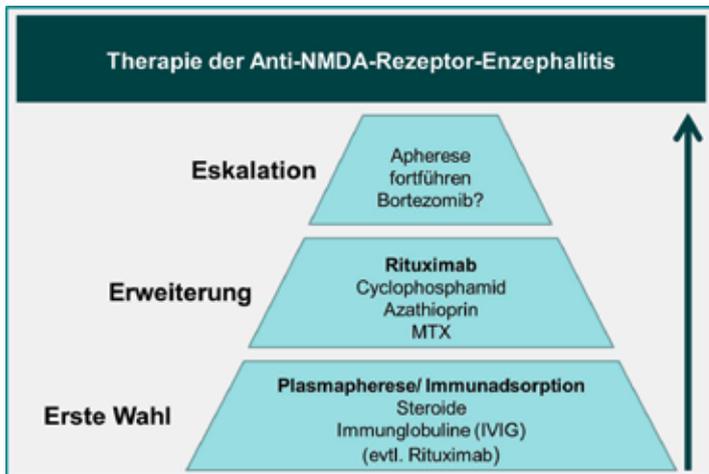
und Gehen musste Cornelia sich mühsam wieder erarbeiten. Langsam kam die Sprache wieder zurück. Immer mehr wurde sie sich darüber bewusst, dass sie sehr schwer erkrankt war.

Übers Wochenende durfte sie dann nach Hause. Dort schlief sie oft völlig entkräftet und erschöpft bis zu 20 Stunden.

Nach vielen Fortschritten und Verbesserungen, wehrte sich Cornelia plötzlich und unerwartet gegen die Therapiemaßnahmen; der Gesundheitszustand verschlechterte sich wieder zusehends und sie zog sich immer mehr zurück. Aus heutiger Sicht wissen wir, dass diese Symptome für den Krankheitsverlauf typisch sind. Damals brachte es uns jedoch in eine tiefe Verzweiflung und wir hatten keine Kraft mehr, alles zu ertragen.

Nach insgesamt 10 langen Monaten schwerer Krankheit – davon 11 Wochen auf der Intensivstation – und einer sich anschließenden siebenmonatigen Rehazeit, konnte unsere Tochter durch die aufmerksam gestellte Diagnose und die adäquate Therapie dieser häufig nicht entdeckten Autoimmunerkrankung wieder zur Schule gehen, einen guten Schulabschluss erreichen und ein ganz normales und gesundes Leben führen. „Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis“, eine Diagnose, die viele Angehörige erst nach Tagen, Wochen oder Monaten voller Sorgen, Ängsten und Verzweiflung um einen geliebten Menschen erhalten. Aus diesem Grunde erstellten wir eine Homepage, um Wissen über diese Erkrankung zu verbreiten und um in einem gewissen Rahmen beratend zu unterstützen.

Im Forum melden sich viele Betroffene, meistens Angehörige, und wir betreiben einen regen Erfahrungsaustausch, beruhigen, erklären, ermutigen und ermöglichen den Kontakt zu Herrn Dr. Prüß.



Therapie der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis (incl. Immunapherese)

Die größte Schwierigkeit zur Entscheidung einer Immuntherapie besteht bei milden Krankheitsverläufen, insbesondere bei einer rein psychiatrischen Verlaufsform der Hirnentzündung. Bestehen weitergehende Symptome, z.B. epileptische Anfälle, Bewegungsstörungen, Ausfälle des Herz-Kreislauf-Systems oder Bewusstseinsstörungen, dann sollte unmittelbar mit einer Immuntherapie begonnen werden. Mittlerweile belegen mehrere klinische Studien einen direkten Zusammenhang zwischen einer guten Prognose und einer früh eingeleiteten und ausreichend wirksamen Immuntherapie. Zur Therapiekontrolle sind neben der neurologischen und psychiatrischen Untersuchung insbesondere neuropsychologische Testverfahren besonders geeignet, aber auch neuere MRT-Verfahren gewinnen zunehmend an Bedeutung.

Die Immunadsorption ist selektiver und entfernt die Antikörper durch Bindung an eine Adsorbensäule, das restliche Plasma kann in den Körper zurückgegeben werden. Beide Verfahren der therapeutischen Apherese kommen bei unterschiedlichen neurologischen Autoimmunkrankheiten routinemäßig zum Einsatz (z. B. beim Guillain-Barré-Syndrom oder der Myasthenia gravis). Laufende Studien sollen bei Autoimmun-Enzephalitiden klären, wie viele Apheresezyklen am besten geeignet sind, um auch die Antikörperspiegel im Liquor weitestgehend abzusenken.

Über den Nachweis der NMDA-Rezeptor-Antikörper in Blut oder Liquor der Patienten erfolgt auch die Diagnosestellung der Erkrankung. Es empfiehlt sich immer, auch den Liquor zu testen, da bei einigen Patienten die Antikörper ausschließlich hier zu finden sind. Jeder Mediziner sollte beim plötzlichen Auftreten einer Psychose auch an die Möglichkeit einer autoimmunen Enzephalitis denken. Es sollte möglichst schnell eine Liquorentnahme er-

folgen, eine in aller Regel komplikationslose und schnelle Maßnahme mit hoher Aussagekraft bei unklaren neuropsychiatrischen Erkrankungen. Inzwischen konnten einige Faktoren identifiziert werden, die auf eine Enzephalitis als Ursache von Psychosen hinweisen. Dazu gehören vegetative Störungen (Herzrhythmus-, Blutdruck- und Atemstörungen), unwillkürliche Bewegungen im Gesicht oder an den Extremitäten, Veränderungen des Bewusstseins, besonders schnelle Verschlechterung der Psychose, epileptische Anfälle, begleitende Kopfschmerzen, Muskelsteifigkeit und Verkrampfung des ganzen Körpers (Katatonie), aber auch Auffälligkeiten im MRT des Gehirns oder Entzündungszeichen im Liquor. Unter Berücksichtigung dieser „red flags“ lässt sich die Zeit bis zur richtigen Diagnose und damit bis zu einer wirksamen Therapie verkürzen. Häufig äußern Angehörige, die im Internet recherchiert hatten, den zielführenden Hinweis auf eine mögliche NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. So hat zum Beispiel das Buch „Feuer im Kopf“, das die Geschichte einer jungen Frau mit einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis eindrucksvoll beschreibt, schon so manche Diagnose angestoßen. Nicht zuletzt führte der Medien-wirksame Fall des berühmten Eisbären Knut zu einem hohen Bekanntheitsgrad für diese Erkrankung. Das Tier starb vor Hunderten Zuschauern im Berliner Zoo an den Folgen eines epileptischen Anfalls im Rahmen einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis.

Zum Glück bleiben nur bei wenigen Betroffenen mit einer NMDA-Rezeptor-Enzephalitis schwere Schäden des Gehirns zurück, wenn die Immuntherapie zügig begonnen wurde. Viele Patienten mit dieser Erkrankung nehmen an unseren Studien mit MRT- und Blutuntersuchungen teil. Dadurch ist es im Laufe der Jahre immer besser möglich geworden, den Verlauf der Erkrankung, den Erfolg einer Therapie und die Gefahr eines Rückfalls beurteilen zu können.

Es bleibt abzuwarten, wie viele neue Antikörpervermittelte Formen einer Enzephalitis wir in den nächsten Jahren noch zu erwarten haben. Schon jetzt ist klar, dass dieses neue Feld zu einem Paradigmenwechsel zunächst in der Neurologie, mittlerweile aber auch in der Psychiatrie und Psychosomatik, geführt hat. In naher Zukunft wird sich herausstellen, ob auch niedrige Spiegel der NMDA-Rezeptor-Antikörper viel häufiger vorkommen als vermutet und ebenfalls zu neuropsychiatrischen Symptomen führen können. Es erscheint gut denkbar, dass weitere Hirnveränderungen als autoimmun klassifiziert und behandelt werden können, die bisher als unheilbar oder psychisch bedingt galten.

Charité-Sprechstunde für Enzephalitis & Paraneoplasien:
neurologie.charite.de/leistungen/klinische_schwerpunkte/enzephalitis_und_paraneoplasien/

Angehörige und Patienten mit Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis geben einen verständlichen Überblick über die Krankheit, bieten praktische Hilfestellung an und vermitteln Kontakte:
www.anti-nmda-rezeptor-enzephalitis.de

Arbeitsgruppe für Autoimmune Enzephalopathien am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin:
www.dzne.de/standorte/berlin/forschergroups/pruess.html

Das Deutsche Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis bietet Expertenrat und wissenschaftliche Kooperationen:
www.generate-net.de

Der berühmteste Patient mit einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, der Berliner Eisbär „Knut“:
www.nature.com/articles/srep12805

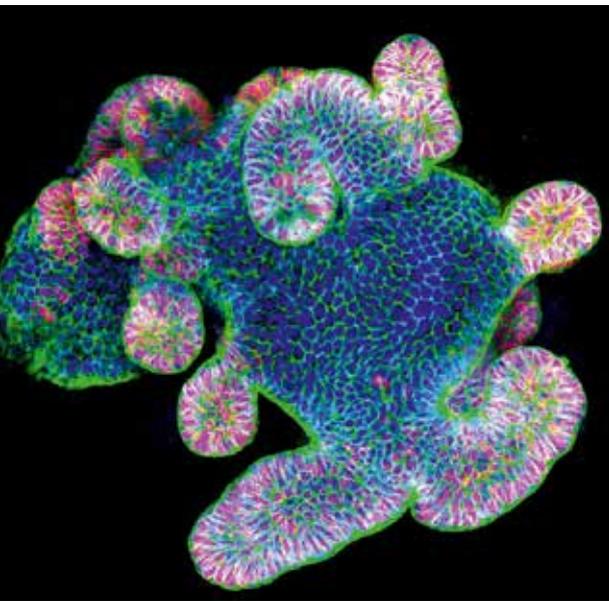
Informationen

■ **Priv.-Doz. Dr. med. Harald Prüß**
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin, Arbeitsgruppe „Autoimmune Enzephalopathien“ und Charité – Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie
Charitéplatz 1
10117 Berlin
www.dzne.de

■ **Fresenius Medical Care GmbH**
Med. Informationsservice „Immunapherese“
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg, Germany
www.FreseniusMedicalCare.de

■ **Selbsthilfe-Initiative „Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis“**
Pia Marggrander
Am Schwalbennest 9
68219 Mannheim
www.anti-nmda-rezeptor-enzephalitis.de

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen



Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme eines Darm-Organoids. Darmepithelzellen leuchten grün und blau, sich teilende Epithelzellen leuchten zusätzlich rot.



Prof. Dr. rer. nat. Christoph Becker, Sprecher des Sonderforschungsbereichs

Forschungsprojekt „Immun-epitheliale Signalwege“

Colitis ulcerosa und Morbus Crohn sind weit verbreitete in Schüben verlaufende chronische Entzündungen des Darms. Derzeit leiden etwa 400.000 Bundesbürger an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Symptome sind u. a. gekennzeichnet durch Durchfälle, Bauchschmerzen, Krämpfe und Abgeschlagenheit. Zu der Entzündung im Darm kommen häufig sogenannte extra-

traintestinale Manifestationen (entzündliche Veränderungen an anderen Stellen des Körpers) hinzu. Hierzu zählen Gelenkentzündungen (Arthritis), entzündliche Hautveränderungen (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum) oder entzündlich-narbige Veränderungen der Gallenwege (primär sklerosierende Cholangitis). Aufgrund des chronischen, in Schüben verlaufenden Charakters müssen Erkrankte häufig eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität oder ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit hinnehmen. Eine ursächliche Therapie der CED ist aufgrund der bisher nur unzureichend verstandenen Krankheitsentstehung nicht möglich. Seit Mitte 2018 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft einen Sonderforschungsbereich, der sich mit dieser Problematik befasst. Die Förderung soll zur Aufklärung der Krankheitsentstehung, zur Entwicklung neuer diagnostischer Verfahren und zur Erprobung neuer Therapieverfahren bei CED beitragen. Im Sonderforschungsbereich kooperieren Wissenschaftler und Ärzte aus unterschiedlichen Disziplinen an mehreren Forschungsstandorten in Deutschland.

Das Krankheitsgeschehen – eine Fehlsteuerung des Immunsystems im Darm

Die den CED zugrundeliegenden molekularen und immunologischen Prozesse sind bisher nur unzureichend untersucht. Forschungsergebnisse der letzten Jahrzehnte haben jedoch zu der Erkenntnis geführt, dass neben Umweltfaktoren und genetischen Faktoren eine fehlgesteuerte Aktivierung des lokalen Immunsystems im Darm ein zentraler Faktor für die Krankheitsentstehung ist. Klinische For-

schungen und Studien in experimentellen Krankheitsmodellen haben zahlreiche wichtige Moleküle und Signalwege aufgedeckt. Wie diese zusammenwirken und warum dies zu einer unkontrollierten Entzündung führt, bleibt jedoch ein Rätsel, erklärt Prof. Christoph Becker, Sprecher des Sonderforschungsbereichs TRR241. Während sich der gesunde Darm durch ein Gleichgewicht von immun-aktivierenden und immun-regulierenden Mechanismen auszeichnet, sind die unter normalen Bedingungen wirksamen Schutzmechanismen bei Patienten mit CED nicht in der Lage, die Immunantwort zu kontrollieren. Neben einer fehlgesteuerten Immunantwort weisen aktuelle Daten auch auf eine Schlüsselrolle von Epithelzellen hin, also der Zellschicht, die die zelluläre Grenze zum Darmlumen bildet und damit eine wesentliche Funktion bei der Aufrechterhaltung der Barriere einnimmt. Das unkontrollierte Eindringen von Bakterien der Darmflora in die Darmwand wird bei gesunden Menschen durch die Darmbarriere verhindert, welche im Wesentlichen auf einem engen Verbund dieser Epithelzellen beruht. Sowohl klinische als auch experimentelle Daten deuten darauf hin, dass bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen diese Barriere nicht mehr effektiv funktioniert. Durch Verlust der Barrierefunktion kommt es zu einem fortwährenden Kontakt körperfremder bakterieller Antigene mit Zellen des Immunsystems in der Darmwand. Bei gesunden Personen reagieren die Immunzellen der Darmwand nicht mit einer entzündlichen Reaktion gegenüber Bakterien, dies wird als Toleranz bezeichnet. Hingegen reagieren die Immunzellen bei Patienten mit CED mit einer entzündlichen Abwehrreaktion, aus der in Folge eine Darmentzündung entsteht.

Therapieoptionen

Obwohl die Erforschung der Pathogenese von CED zu einer Reihe von neuen Therapieansätzen geführt hat, sind die Patienten im klinischen Alltag oftmals nach wie vor nur schwer zu behandeln. CED sind vermutlich deshalb so schwer zu behandeln, weil das Zusammenwirken der vielen verschiedenen Zellpopulationen im Darm bislang kaum verstanden wird. Akute Schübe werden medikamentös be-

vorzugt mit Steroiden therapiert, die jedoch nur in ca. 60 % der Patienten zu einem Rückgang der Entzündung führen. Viele Patienten entwickeln langfristig ein Steroid-resistentes oder Steroid-abhängiges Krankheitsbild. D.h., die Krankheit verbessert sich unter der Gabe von Steroiden nicht mehr oder die Steroide können nicht mehr abgesetzt werden. Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen von Steroiden stellt jedoch das Absetzen nach einer Remissionsinduktion ein wichtiges Therapieziel dar. Dies gelingt trotz des Einsatzes klassischer immunsuppressiver Substanzen wie Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Cyclosporin A und Methotrexat nicht immer. Bis ins Jahr 2000 waren dies jedoch die einzigen therapeutischen Optionen, die in der Therapie der CED zur Verfügung standen.

In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich die therapeutischen Optionen durch die Einführung zahlreicher Biologika und zuletzt auch von sogenannten „small molecules“ deutlich verbessert. Die Gruppe der Biologika blockiert hierbei spezifisch Zielstrukturen. Für lange Zeit waren Antikörper gegen Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), einem entzündlichen Mediator, die einzige Klasse an Biologika. Dies wurde vor kurzem ergänzt durch einen Antikörper, der gegen die beiden entzündlichen Mediatoren Interleukin (IL)-12 und IL-23 gerichtet ist. Eine weitere Klasse der Biologika verhindert das Eindringen von Entzündungszellen in das Zielgewebe, also die Darmwand, und kann so die Entzündung kontrollieren. Neben diesen Biologika, von denen sich noch zahlreiche in klinischen Studien befinden, ist das Therapiespektrum nun durch eine neue Medikamentenklasse, den small molecules, ergänzt worden. Diese „small molecules“ hemmen Signalwege, die in der Zelle die Entzündung vorantreiben und können somit den Entzündungsprozess kontrollieren. Auch wenn mit den heute verfügbaren Medikamenten die therapeutischen Möglichkeiten im Vergleich zu 2000 deutlich verbessert wurden, muss man festhalten, dass keiner der aktuellen verfügbaren Therapieansätze einen ursächlichen Ansatz verfolgt. Damit können wir mit den aktuellen Medikamenten bei einer relevanten Subgruppe von CED-Patienten die häufig lange bestehende Entzündungsreaktion nicht kontrollieren.

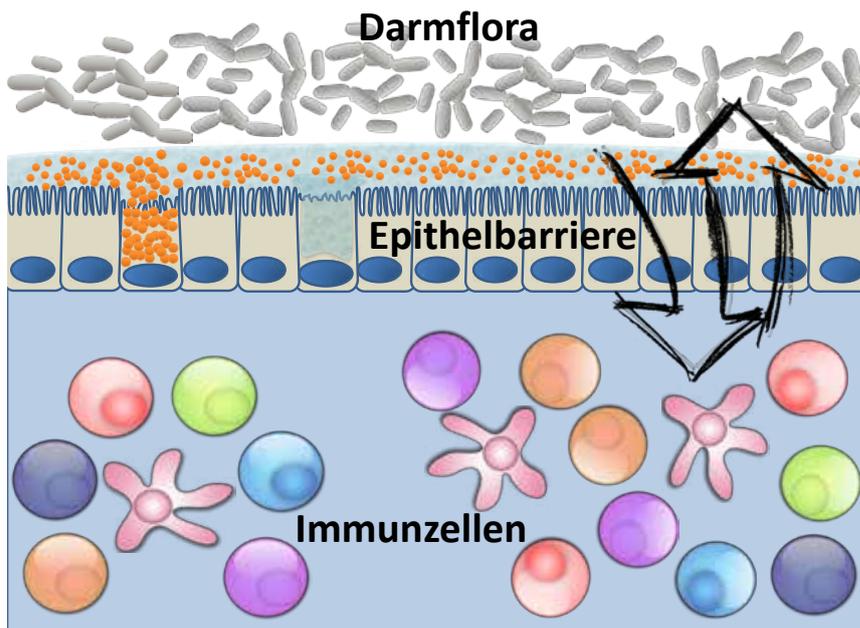
Wir haben zudem über die letzten Jahrzehnte gelernt, dass die CED mit zunehmender Erkrankungsdauer immer schwieriger zu behandeln sind. Das bedeutet, es sollte möglichst frühzeitig eine effektive Therapie identifiziert werden, erläutert Prof. Britta Siegmund, Co-Sprecherin des TRR241. Hier beginnen die offenen Fragen, da bislang keine zuverlässigen prädiktiven Marker zur Verfügung stehen, die uns sagen, welche Therapie für welchen Patienten die beste ist. Eine individuell optimale Therapie ist sowohl aus medizinischer als auch aus ökonomischer Sicht sinnvoll. Dies beinhaltet ebenfalls die Patientensubgruppe zu identifizieren, die für den Rest ihres Lebens einen milden Verlauf haben wird und damit keinen oder nur einen minimalen medikamentösen Therapiebedarf.

Sonderforschungsbereiche

Neben der Notwendigkeit, an weiteren therapeutischen Ansätzen zu arbeiten/forschen, besteht ein dringender Bedarf gute prädiktive Marker zu identifizieren, damit Patienten keine Medikamente erhalten, von denen man bereits im Vorfeld wissen könnte, dass sie nicht wirken.

Aufgrund des chronischen Krankheitsverlaufes und der zunehmenden Häufigkeit der CED sind neue Einblicke in ihre Entstehungsprozesse von entscheidender Bedeutung. Seit Juli 2018 fördert die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) den

Das Darmepithel als Vermittler zwischen der Darmflora und dem Immunsystem. Spezialisierte Epithelzellen produzieren Schleim (Becherzellen) oder antimikrobielle Substanzen (Panethzellen) um die Bakterien vor einem Durchbruch in die Darmwand abzuhalten.



Sonderforschungsbereich „Immun-Epitheliale Signalwege bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“ (TRR241). Experten der Erlanger Friedrich-Alexander-Universität, der Berliner Charité, der Christian Albrechts Universität Kiel und der Universität Innsbruck erforschen in diesem Forschungsverbund das Zusammenspiel von Epithel- und Immunzellen im Darm. Die zu erwartenden Erkenntnisse sollen die Grundlage für neue innovative therapeutische Ansätze bilden.

Sonderforschungsbereiche bestehen aus einer Vielzahl von Forschungsprojekten. Sie zeichnen sich durch eine hohe wissenschaftlichen Qualität und Originalität aus und weisen ein anspruchsvolles und langfristig konzipiertes Forschungsprogramm auf. Der Sonderforschungsbereich TRR241 bündelt insgesamt 22 Projekte und kann bis zu zwölf Jahre von der DFG finanziert werden. Nach jeweils vier Jahren erfolgt eine Überprüfung der Forschungserfolge durch externe Wissenschaftler.

TRR241: Das wissenschaftliche Programm

Der Sonderforschungsbereich integriert neueste Erkenntnisse über die Regulation und Funktion des



Prof. Dr. med.
Britta Siegmund,
Co-Sprecherin Sonderforschungsbereich

Immunsystems im Darm und zur anti-mikrobiellen Verteidigung an der Darmbarriere in ein neues Konzept, das die Rolle einer fehlgesteuerten Kommunikation zwischen Epithel- und Immunzellen bei der Entstehung von CED hervorhebt. Experimentelle Daten der Forscher zeigen auf, dass das Darmepithel nicht einfach als physikalische Barriere betrachtet werden sollte, sondern als hochdynamisches Gewebe, das auf eine Vielzahl von Umweltreizen einschließlich der Darmflora sowie auf lokale oder systemische Signale reagiert, die vom Immunsystem und anderen Zellen stammen. Erkennen die Barriere-bildenden Epithelzellen Veränderungen im Immunsystem des Darms, so regulieren sie ihre Funktion und passen die Barrierefunktion der Darmwand an. Ursächliche Signale können die Zusammensetzung der Darmflora sowie Veränderungen im Zusammenspiel der Immunzellen des Darms und Entzündungsreaktionen innerhalb der Darmwand sein. Der Fokus des TRR241 liegt auf einem besseren Verständnis der Wechselwirkung zwischen Darmbarriere und Immunzellen bei gesunden Menschen und insbesondere bei der Entstehung der CED. Die Arbeit der Forscher soll letztlich zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien für die Behandlung von CED-Patienten beitragen.

Das wissenschaftliche Programm des TRR241 gliedert sich in drei Projektbereiche. Mehrere Forschergruppen untersuchen Immunregulation intestinaler Barrierefunktionen. In diesem Teilbereich werden Projekte durchgeführt, mit dem Schwerpunkt der Untersuchung von Effekten von akuten und chronischen Entzündungen auf die Epithelbarriere. Insbesondere untersuchen die Forscher wie Veränderungen im Immunsystem des Darms auf Zellwachstum und Zelltod, auf die Ausdifferenzierung von Zellen im Darmepithel sowie auf deren Barriere-bildenden Funktionen hat. Ein weiterer Teilbereich des TRR241 widmet sich der Frage wie Fehlsteuerungen im Darmepithel das Immunsystem und Entzündungsreaktionen im Darm beeinflussen. Forscher, die sich in diesem Bereich engagieren, untersuchen die Auswirkungen von Barrierestörungen und der unkontrollierten Einwanderung von Bakterien in die Darmwand auf das lokale Immunsystem im Darm. Ein dritter Teilbereich trägt die Überschrift „Diagnose und therapeutische Intervention von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen“. Projekte in diesem Teilbereich zielen da-

rauf ab, innovative therapeutische und diagnostische Ansätze zu entwickeln und klinisch zu überprüfen.

Im Sonderforschungsbereich bündeln 34 Wissenschaftler ihr Wissen und ihre langjährigen Erfahrungen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zur Entschlüsselung der Krankheitsentstehung. Es ist zu erwarten, dass die enge Zusammenarbeit im Forschungsverbund wichtige neue Einblicke in die Mechanismen der Krankheitsentstehung ermöglicht. Langfristiges Ziel der Wissenschaftler ist es, neue Medikamente zu entwickeln, die die Ursachen von CED gezielt bekämpfen und dabei die Fähigkeit des Immunsystems zur Bekämpfung von Infektionen und Krebszellen erhalten. Darüber hinaus wird nach neuen diagnostischen Verfahren gesucht, mit denen sich ein individuelles Ansprechen von Patienten auf bestimmte Therapien vorhersagen lässt. Dies dient nicht nur der schnellen Linderung der Symptome, sondern kann auch zur Senkung von Therapiekosten beitragen.

Um diese hochgesteckten Ziele zu erreichen, stehen den Forschern neuste Technologien und Methoden zur Verfügung. Hierzu zählen neue und hochauflösende mikroskopische Verfahren, Hochdurchsatzverfahren zur Bestimmung der Genaktivität und von Proteinspiegeln sowie die vor wenigen Jahren erst entwickelte Technik der Organoide. Darmorganoide sind dreidimensionale Strukturen kultivierter Epithelzellen und ein wertvolles Modellsystem für die Untersuchung des Darms. Sie bilden sich aus Stammzellen, enthalten alle bekannten Zelltypen des erwachsenen Darmepithels und bilden somit wichtige Merkmale des Darms im lebenden Organismus ab. Im Sonderforschungsbereich werden sie eine Schlüsseltechnologie zur Untersuchung der Interaktion von Immun- und Epithelzellen sein. Die Weiterentwicklung dieser Technologie ist ein gemeinsames Ziel der Wissenschaftler im TRR241.

Neben den Forschungsaktivitäten ist ein weiteres wesentliches Ziel die Ausbildung von medizinischen und naturwissenschaftlichen Doktoranden auf dem Gebiet der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Der Sonderforschungsbereich hat zu diesem Zweck ein eigenes strukturiertes Ausbildungsprogramm entwickelt, mit dem Ziel einer optimierten und zukunftsweisenden Behandlung von CED Patienten.

Informationen

■ **Prof. Dr. rer. nat. Christoph Becker**
Forschungsleiter der Medizinischen
Klinik 1
Universitätsklinikum Erlangen
Zentrum für Molekulare Entzündungs- und Tumorforschung
Hartmannstrasse 14
91052 Erlangen
www.medizin1.uk-erlangen.de

■ **Prof. Dr. med. Britta Siegmund**
Direktorin der Medizinischen Klinik
für Gastroenterologie, Infektiologie
und Rheumatologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
<https://gastro.charite.de>

■ Weiterführende Informationen
zum Sonderforschungsbereich
TRR241 (Englisch):
www.transregio241.com

Nykturie – ein quälendes Problem

Nächtliches Wasserlassen ist ein Symptom, das vielerlei Ursachen auf urologischem, gynäkologischem oder internistischem Gebiet haben kann. Besonders bei Hochbetagten führt die gestörte Nachtruhe zu einer Tagesmüdigkeit, die sich besonders bei sog. „anticholinergem Medikation“ durch die Auswahl ungeeigneter Substanzen bei schon vorhandener Sturzneigung, Seh- und Gleichgewichtsstörungen zu einem gefährlichen Cocktail aufschaukeln kann. Nicht zuletzt gilt die Nykturie daher als Ursache Nr. 1 für die im Alter so häufigen Stürze.



Ursachen des nächtlichen Wasserlassens

Manchmal liegt einem nächtlichen Wasserlassen ein falsches Trinkverhalten zugrunde. Werden abends noch größere Mengen an harntreibenden Getränken wie Tee, Kaffee, Cola oder Energydrinks konsumiert, kann dies natürlich zu einer nächtlichen Harnflut führen. Eine Nykturie kann aber auch aus einem vermehrten Rückstrom von Gewebswasser im Liegen resultieren. Durch das vermehrte Angebot von Flüssigkeit kommt es zu einer besseren Füllung des rechten Vorhofs, zu einer besseren „preload“. Hierdurch wird ein als Diuretikum fungierendes Hormon ausgeschüttet, das „atriale natriuretische Peptid“. Eine vermehrte Salz- und damit auch Wasserausscheidung über die Niere ist die Folge, der Körper „entwässert“. Eine solche nächtliche Harnflut kann auch durch einen Diabetes mellitus entstehen: ist er schlecht eingestellt, wird

Glucose im Urin ausgeschieden, diese wird in Wasser gelöst, so dass der Betreffende mehrfach nachts zur Toilette gehen muss und verstärkten Durst verspürt. Der gleiche Effekt entsteht unter den sog. „SGLT-2-Hemmern“. Diese „Zuckermedikamente“ werden heute als Tabletten vor der Gabe von Insulin zumeist in Kombination mit Metformin gegeben. Sie verhindern, dass die primär komplett in den Harn abgegebene Glucose wieder in den Körper rückresorbiert wird – es kommt zu einer gewollten „Glucosurie“ mit rund 300 ml Mehranfall von Urin pro Tag (s. Tab.). Nächtliches Wasserlassen kann aber auch durch einen Mangel an „antidiuretischem Hormon“ der Hirnanhangsdrüse entstehen. Dieses Hormon sorgt dafür, dass nachts weniger

Tabelle: Ursachen der Nykturie

Erkrankung	Pathomechanismus	Symptome
Herzinsuffizienz	tagsüber Wassereinlagerung in abhängige Gewebspartien, nächtliche Mobilisation	Ödeme, Nykturie, Atemnot
Nächtliches Polyuriesyndrom	mangelnde Ausschüttung von „antidiuretischem Hormon“	Nykturie
Medikamenten-bedingte Nykturie	Glucosurie, natriuretische Therapie	Pollakisurie, Nykturie, Polydipsie (vermehrter Durst)
Benignes Prostatasyndrom	verringertes Fassungsvermögen der Blase durch Wasserlassen gegen Widerstand	Abgeschwächter Harnstrahl, unvollständige Blasenentleerung, Nykturie, Pollakisurie
Lokaler Östrogenmangel	nachlassende Östrogen-Produktion nach den Wechseljahren	vermehrte Anfälligkeit für Harnwegsinfekte, spröde Intimschleimhäute, Beschwerden bei Verkehr, vermehrter Harndrang, Nykturie
Überaktive Blase	Altersumbauvorgänge des Blasenmuskels	Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang mit oder ohne Inkontinenz



Prof. Dr. med.
Andreas Wiedemann

Spiegelungsbefund bei Prostata-Vergrößerung: Die Harnröhre, die die Prostata wie das Kerngehäuse den Apfel durchzieht, ist hier durch die sich bogig in die Harnröhre vergrößernden Prostata-Seitenlappen eingeengt – der Harnstrahl wird fadenförmig, die Blase arbeitet mit vermehrtem Druck. Bei geringerem Fassungsvermögen resultiert ein häufiges Wasserlassen tags wie nachts mit einem dünnen Harnstrahl und ggf. dem Gefühl der unvollständigen Blasenentleerung.



Urin produziert wird. Während ein junger Mensch noch 70 % seiner Urinmenge tagsüber ausscheidet, sinkt dieser Anteil bei Älteren auf 50 % – damit übersteigt die anfallende Urinmenge das Fassungsvermögen der Blase – eine Nykturie ist die Folge. Letztlich gehört nächtliches Wasserlassen auch zum Symptomkomplex der „Überaktiven Blase“, die aus vermehrtem Wasserlassen tags wie nachts mit vermehrtem Harndrang – eventuell sogar mit Urinverlust auf dem Weg zur Toilette – vergesellschaftet ist. Auslöser sind Altersveränderungen der Harnblase, eine Prostatavergrößerung des Mannes, chronische Harnwegsinfekte oder aber ein lokaler Östrogenmangel der Frau nach den Wechseljahren. Oftmals wird für die Überaktive Blase keine Ursache gefunden – dies wird dann „idiopathische überaktive Blase“ genannt.

Therapie des nächtlichen Wasserlassens

Lässt sich eine Ursache des nächtlichen Wasserlassens finden, wird diese zunächst behandelt. Liegt eine Herzinsuffizienz vor, ist die Therapie kardiologisch, bei einer schlechten Diabetes-Stoffwechsellage ist sie diabetologisch. Oftmals kann bei kreativer Medikation z. B. das Diuretikum morgens verabreicht oder es können retardierte Substanzen verschrieben werden. Liegt eine Überaktive Blase vor, ist der Urologe oder Gynäkologe gefragt. So sollte zunächst eine behandelbare Prostatavergrößerung therapiert werden – z. B. mit Medikamenten wie den sog. „Alpha-Blockern“, die die verengte Harnröhre im Bereich der Prostata weit stellen.

Heute kommen in der Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung im ersten Schritt gefäß-erweiternde sog. „Alpha-Blocker“ zur Anwendung. Das Prinzip war lange Zeit in der Bluthochdrucktherapie verbreitet, heute liegen spezielle Alpha-Blocker wie Tamsulosin vor, die kaum noch eine blutdrucksenkende Wirkung haben, wohl aber nach

2 – 3 Tagen zu einer Verbesserung des Harnstrahles und einer Reduktion der Nykturie führen.

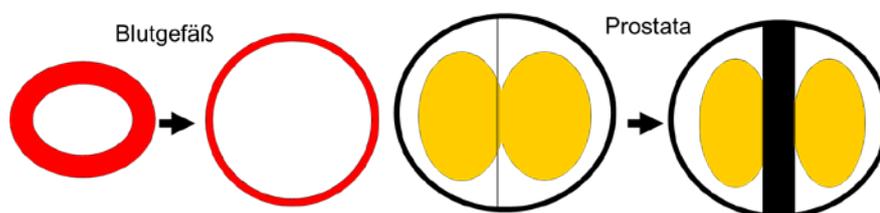
Die Gabe von künstlichem „antidiuretischem Hormon“ ist heute ebenfalls eine zugelassene Behandlungsoption. Hier wird die Urinproduktion nachts gedrosselt – dies ist im Alter nicht ganz ungefährlich, weil periphere Ödeme und sogar ein Lungenödem (Wasserablagerung in der Lunge) entstehen können. So sind an diese Therapie besondere Vorsichtsmaßnahmen geknüpft: Frauen, die auf das künstliche Hormon empfindlicher reagieren, dürfen nur die halbe Dosis erhalten, es muss der Wasserhaushalt mit Wiegen des Patienten und Bestimmung des Natriums im Blut unter der Therapie kontrolliert werden.

Liegt eine Überaktive Blase bei rezidivierenden Infekten vor, müssen diese ausgeheilt werden. Hierzu werden in aller Regel nur in der Anfangsphase Antibiotika eingesetzt, eine Anschlussbehandlung mit infektsupprimierenden Maßnahmen ist ebenso wichtig wie eine Ursachenforschung. So kann nicht selten ein Stein, eine Anomalie des Harntraktes, eine Senkniere oder eine Restharnbildung Ursache für Infekte sein. Zu den infektsupprimierenden Maßnahmen gehören schwach wirksame Antibiotika, die nur im Harn ihre Wirkung entfalten. Sie können über Wochen zur Prophylaxe gegeben werden – Frauen, die einen Zusammenhang zwischen dem Entstehen einer Infektion und dem Geschlechtsverkehr bemerkt haben, können diese Substanzen einmalig nach dem Verkehr einnehmen. Auch pflanzliche Substanzen wie Cranberry oder Goldrute können helfen, Harnwegsinfekte nicht erst entstehen zu lassen.

Oftmals ist auch eine Therapie des lokalen Östrogenmangels der postmenopausalen Frau hilfreich in der Therapie von Harnblasensymptomen. Während der Effekt auf eine Belastungsinkontinenz (Urinverlust bei Husten, Lachen, Niesen) nach der Datenlage eher begrenzt ist, hat eine „lokale Östrogenisierung“ positiven Einfluss auf häufiges, nächtliches und drängendes Wasserlassen. Zum Einsatz kommen „konjugierte Östrogene“. Diese werden nicht resorbiert, so dass keine Befürchtungen bestehen müssen, dass es zu hormonellen Nebenwirkungen wie Zwischenblutungen, Gewichtszunahme oder Brustspannen kommen könnte. Die Vielzahl an zur Verfügung stehenden Präparaten lässt eine individuelle Auswahl zu: Am häufigsten verschrieben werden Östrogen-Cremes, die anfangs täglich, später 2 x pro Woche im äußeren Intimbereich aufgetragen werden. Alternativ kommen Vaginal-Suppositorien oder -Tabletten zur Anwendung. Eine systemische Hormonersatztherapie, wie sie bei Wechseljahresbeschwerden sonst angewendet wird, hat hier keinen Effekt.

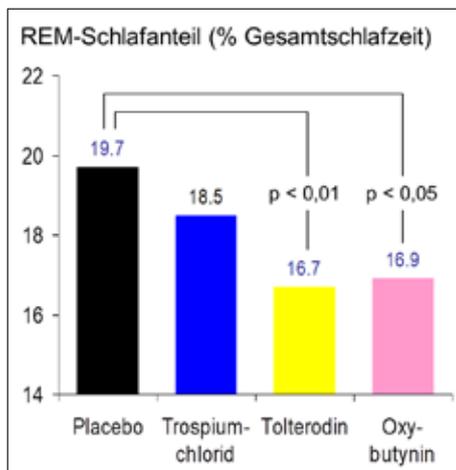
Bei einer „idiopathischen“ überaktiven Blase, bei der keine fassbaren Ursachen vorliegen, wird die Blase mit sog. Antimuskarinika gedämpft. Diese Substanzen greifen in die Übertragung von Nervenimpulsen an der neuromuskulären Endplatte ein und reduzieren die Detrusorcontractilität.

Wirkweise sogenannter Alpha-Blocker: „Kardiologische“ Alpha-Blocker (alpha-2-Blocker) führen zu einer Dilatation von Blutgefäßen und einer Blutdrucksenkung, „urologische“ Alpha-Blocker (Alpha-1A-Blocker) führen zu einer Erweiterung der verengten Harnröhre im Bereich der Prostata – es resultiert ein besserer Harnstrahl ohne Blutdrucksenkung.

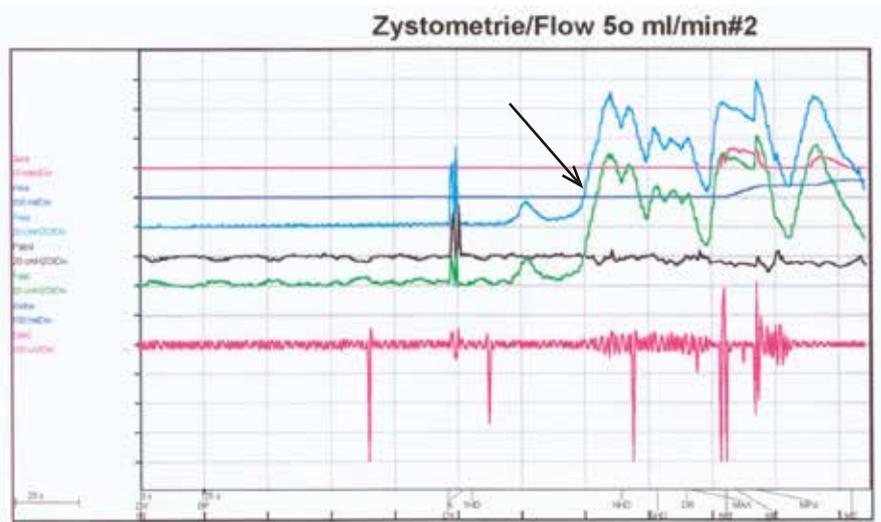


Dies kann nicht nur klinisch durch das Abfragen der Häufigkeit des Wasserlassens bzw. der Inkontinenzepisoden ermittelt werden, sondern auch unter der Therapie messtechnisch verfolgt werden. Während bei der sog. Blasendruckmessung (Urodynamik) anfangs eine geringe Blasenkapazität mit einer ungehemmten, pathologischen Detrusor- kontraktion vorliegt, lässt sich durch die Anwendung der Antimuskarinika einerseits die Blasenkapazität erhöhen, andererseits werden die den nächtlichen Harndrang und letztlich die Dranginkontinenz verursachenden Detrusorkontraktionen unterdrückt.

Alle Substanzen der 6 Mitglieder umfassenden „Antimuskarinika-Familie“ haben diese Effekte an allen mit Muskarinrezeptoren besetzten Organen. So erklären sich die Nebenwirkungen: Es kann zu Verstopfung (Dämpfung der Magen-Darm-Motilität), Mundtrockenheit (Reduktion der Speichelproduktion), trockener Haut (geringere Schweißbildung), Tachykardie (Hemmung der „bremsenden“ parasymphatischen Fasern) und Sehstörungen (Weitstellung der Pupille, damit schlechtere Hell-Dunkel-Anpassung und unscharfes Sehen) sowie Schlaf- und Konzentrationsstörungen (Dämpfung Acetylcholin-abhängiger Neurone im Gehirn) kommen. Ein Vertreter der sog. Antimuskarinika bzw. Anticholinergika nimmt hier eine Sonderstellung ein: Trosipiumchlorid ist das einzige Mitglied der Substanzfamilie, das durch seine Moleküleigenschaften (geladene Substanz, damit hydrophil) nicht in das Gehirn eindringen kann. So konnte im Schlaflabor bewiesen werden, dass zwar Tolterodin und Oxybutynin als nicht geladene, lipophile Substanzen die gesunden „Traumschlafphasen“ (REM-



Prozentualer Anteil des erholsamen „guten“ REM-Schlafes (rapid eye movement) unter der Therapie mit einem Scheinmedikament (Plazebo), dem nicht in das Gehirn gelangenden Trosipiumchlorid (Spasmex®) und zwei weiteren, gehirngängigen Anticholinergika zur Behandlung der Überaktiven Blase (Tolterodin und Oxybutynin) nach Diefenbach K, BJU Int. 2005 Feb;95(3): 346-9. Nur unter Tolterodin und Oxybutynin kommt es zu einer statistisch signifikanten Reduktion des erholsamen REM-Schlafes.



Schlaf) unterdrücken, nicht jedoch Trosipiumchlorid. Ein weiterer Effekt der Hydrophilität von Trosipium: Die Substanz ist in Wasser und Urin löslich und wird auch so ausgeschieden. Sie erreicht das Erfolgsorgan für die Behandlung der Überaktiven Blase also von 2 Seiten – über das Blut und den Urin. Ein problematischer, von vielen Faktoren beeinflussbarer Abbau über die Leber, wie bei allen anderen Antimuskarinika, unterbleibt. Trosipiumchlorid ist daher im urologischen Alltag die meistverordnete Substanz, besonders bei Hochbetagten, von Stürzen bedrohten Menschen und solchen, die im Alltag am Verkehr teilnehmen oder Maschinen führen müssen.

Eine weitere Anforderung an die moderne Antimuskarinika-Therapie stellt die Titrationsfähigkeit des Präparates dar. Die einfache Formel: „once-daily = bessere Compliance“ ist nicht in allen Fällen aufrecht zu erhalten. So benötigt der eine Patient neben seiner lokalen Östrogenisierung oder dem prostata-selektiven Alpha-Blocker nur eine „Spur“ von Substanz, der andere – dazu zählen besonders Patienten mit einer Überaktiven Blase bei neurologischer Grunderkrankung – braucht sogar Antimuskarinika-Dosierungen, die jenseits der empfohlenen Tagesdosen liegen. Die individuelle Therapie ist schon seit 20 Jahren oberstes Prinzip in der geriatrischen Pharmakotherapie. „Start low, go slow“, ist die Devise bei Hochbetagten, vulnerablen Patienten mit Sturzgefährdung, gegenüber Jüngeren mit veränderten Verteilungsvolumina und geringerem Serum-eiweiß. Dieser Anforderung kommen nur wenige Anticholinergika nach, die höchstens in zwei Dosierungsstufen vorliegen. Nur Trosipiumchlorid, das in einer drittelbaren 45-mg-Tablette zur Verfügung steht, kann dem Körpergewicht, der Beschwerdesymptomatik oder anderen Anforderungen angepasst werden. So kann die Therapie mit 1 x 15 mg oder 2 x 15 mg begonnen, auf die Standardtherapie von 3 x 15 mg erhöht werden; eine 1 x Gabe von 45 mg ist genauso möglich wie 60 oder 90 mg über den Tag verteilt – sofern keine Nebenwirkungen vorliegen. Ebenso bietet die variable Dosierung von Trosipiumchlorid die Möglichkeit, die Substanz z. B. bei Besserung der Grunderkrankung wieder langsam auszuschleichen. Bei „once-daily“ Präparaten ist dies nur nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip möglich.

Urodynamische Messung mit „instabiler“, ungehemmter Detrusor- kontraktion (s. Pfeil)

Informationen

■ Prof. Dr. med. Andreas Wiedemann
Chefarzt Urologische Klinik
Ev. Krankenhaus Witten gGmbH
Pferdebachstraße 27
58455 Witten
Tel.: +49 (0) 2302/175-0
<http://www.evk-witten.de>

■ Deutsche Kontinenz Gesellschaft e.V.
Geschäftsstelle
Friedrichstraße 15
60323 Frankfurt
www.kontinenz-gesellschaft.de

■ Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH
Medizinischer Infoservice
„Trosipiumchlorid“
D-96045 Bamberg
Tel.: +49 (0) 951 6043- 0 Zentrale
www.dr-pflieger.de
www.dieblase.de

Weichgewebssarkome –

seltene böartige Tumore



Sarkome sind böartige Tumore, die entweder im Knochen oder in Binde-, Muskel- oder Fettgewebe vorkommen. Sie zählen zu den sogenannten „rare Cancers“ und machen lediglich rund 1% der böartigen Tumore im Erwachsenenalter aus. Sarkome treten überwiegend an den Extremitäten sowie am Rumpf und Retroperitoneum auf, wobei durchaus auch der Kopf, der Hals oder der Magen-Darm-Trakt befallen sein können.

Das erste Anzeichen eines Weichgewebssarkoms ist meist eine Schwellung oder Wucherung. Weitere Vorboten, die auf einen Tumor hinweisen können, sind Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Schwäche, Blutarmut oder Fieber. Sarkome im Magen-Darm-Trakt können auch Beschwerden wie Völlegefühl, Übelkeit oder Verstopfung auslösen. Da die Symptome oft nicht eingeordnet werden können, erfolgt die Diagnose oft sehr spät, sodass sich oft schon Metastasen (Tochtergeschwülste) gebildet haben. Herausfordernd ist nicht nur die große Vielzahl verschiedener Subtypen wie z. B. das Liposarkom (von Fettzellen ausgehend), das Leiomyosarkom (von Muskelzellen ausgehend), das Angiosarkom (von Blutgefäßen ausgehend) oder das Fibrosarkom (von Bindegewebszellen ausgehend), sondern auch die oft riesige Größe bei Diagnose, wodurch eine Vielzahl von Blutgefäßen und Nerven bereits befallen sein können.

rik (Oberflächengefühl der Haut). In der Vergangenheit wurde hier die Indikation zur Amputation gestellt. Man war der Meinung, dass ein Bein ohne den wichtigen Leitnerven mehr behindere als nutze. Heute wird dies kontrovers diskutiert. In einer eigenen Arbeit gelang es uns, die Stammnervenbeteiligung des Ischiasnervs zu klassifizieren. Diese Klassifikation (nach Sweiti/Schwarzbach) hat in der modernen Sarkomchirurgie der Extremitäten geholfen, Patienten für bestimmte operative Therapiestrategien zu identifizieren. Ist der Nerv komplett umwachsen (Typ A) operieren wir hier in Frankfurt Höchst gliedmaßenerhaltend unter Entfernung des Ischiasnervs. Der Patient benötigt zwar im weiteren Verlauf meist Orthesen und Gehhilfen, aber das Ergebnis ist natürlich besser als bei einer Amputation. Bei Patienten, die eine geringere Nervenbeteiligung (Typ B oder C) aufweisen, bevorzugen wir multimodale Therapiestrategien mit Extremitätenperfusion oder vorgeschalteter Strahlentherapie, die eine nervenerhaltende Operation des Sarkoms ermöglichen. Dadurch können nicht nur die Körperteile erhalten bleiben, sondern auch deren volle Funktionsfähigkeit.



Prof. Dr. med.
M. Schwarzbach

Sarkome der Gliedmaßen

Wenn ein Weichgewebesarkom an den Gliedmaßen auftritt, ist eine gliedmaßenerhaltende Operation die Therapie der Wahl. Die Amputation von Armen und Beinen sollte der Vergangenheit angehören. Besonders kompliziert ist eine Beteiligung von Blutgefäßen und Nerven. Die Klassifikation nach Schwarzbach ermöglicht eine Einteilung der Sarkome hinsichtlich der Beteiligung von Stammgefäßen. Je nachdem wie weit das Sarkom die Arterien und Venen umschließt, wird entschieden, ob gefäßrekonstruktive Maßnahmen erforderlich sind, um den Arm/das Bein bei einer vollständigen Entfernung des Sarkoms zu erhalten. Durch das Sarkom können auch die Leitnerven betroffen sein, z. B. der Nervus ischiadicus. Dieser Nerv versorgt am Bein nicht nur die Muskulatur, sondern auch die Senso-

Extremitätenperfusion bei Sarkomen der Gliedmaßen

Bei einem Gliedmaßensarkom, das auf den ersten Blick nur durch eine Amputation behandelt werden kann, nutzen wir die sog. „isolierte hypertherme Extremitätenperfusion“ (ILP). Bei diesem Verfahren wird eine Herz-Lungen-Maschine mit einem Wärmergerät an die Körperteile angeschlossen und das Bein oder der Arm vom Körperkreislauf abgekoppelt. Anschließend wird die an die Herz-Lungen-Maschine gekoppelte Extremität mit einem erwärmtem und sauerstoffangereichertem Blut-



Dr. med. F. Scholten

Kochsalz-Perfusat durchströmt, welches den Tumor für die nachfolgenden Medikamente empfindlich macht. Über einen Zeitraum von 90 Minuten wird dann die Körpergliedmaße mit TNF Alpha und Melphalan durchspült. TNF Alpha ist ein für wachsende Blutgefäße äußerst schädigendes Medikament, welches die Tumorgefäße selektiv zerstört, ohne die gesunden Gefäße des Betroffenen anzugreifen. Darüber hinaus bewirkt es eine stärkere Aufnahme von Melphalan (Chemotherapeutikum) durch den Tumor. Nach 6 bis 10 Wochen ist ein Absterben und eine Verkleinerung des Sarkoms festzustellen, sodass dieses nach 8 bis 10 Wochen operativ entfernt werden kann.



Retroperitoneale Weichgewebssarkome

Im Retroperitoneum (dem Bereich hinter der Bauchhöhle) werden nur etwa 500 Sarkome pro Jahr in Deutschland diagnostiziert. Daher gibt es nur sehr wenige Chirurgen, die mehr als zehn derartiger Sarkome während ihres gesamten Berufslebens operiert haben. Im Retroperitoneum befinden sich neben den großen Nervenstämmen zum Bein auch die Nieren, die Nebennieren und die Bauchspeicheldrüse sowie Anteile des auf- und absteigenden Dickdarmes. Auch die großen Blutleiter sind dort lokalisiert. Man kann sich vorstellen, dass Tumore in dieser Region besonders schwer zu operieren sind. Erschwerend kommt hinzu, dass die Tumore lange unerkannt wachsen und bei Diagnose oft Kindskopfgröße erreicht haben. Die Operation erfordert sehr viel Expertise, Erfahrung und Geschick, um das Sarkom im Ganzen zu entfernen.

Bei uns wird entweder eine vorgeschaltete perkutane Strahlentherapie empfohlen oder die vorgeschaltete Chemotherapie in Tiefenhyperthermie, welche bei unseren Kooperationspartnern in Erlangen und München durchgeführt wird. Dabei wird das Sarkom erwärmt und mehrere Zyklen Chemotherapeutika unter der Erwärmung des Sarkoms appliziert. Bei diesen Patienten erfolgt die Strahlentherapie nach der Operation.

Mit diesen multimodalen Therapieverfahren und der kompartimentalen Sarkomresektion im Retroperitoneum werden 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 70% erreicht.

Gastrointestinale Stroma Tumoren

Gastrointestinale Stroma Tumore (GIST) kommen im Magen, dem Dünn-, Dick- oder dem Mastdarm vor. Sie entstehen aus den Schrittmacherzellen für die Darmmuskulatur in der Darmwand selbst. Die Tumoren wachsen entweder in den Darm hinein oder in die Bauchhöhle heraus. Nicht selten neigen sie zur Blutung durch ein oberflächliches Geschwür, was sich in den Tumoren ausbildet. Daher kommen diese Tumore oft erst zur Diagnose, wenn Patienten Blut im Stuhl feststellen, ein Darmverschluss auftritt oder als Zufallsbefunde bei der Gastroskopie.

Die Inzidenz, d.h. das Auftreten der GIST, liegt bei 1,5 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner

pro Jahr. Die Besonderheit dieser Tumore ist eine Expression einer Rezeptor-Tyrosinkinase. Mit diesem Marker ist der GIST zweifelsfrei zu identifizieren. GIST werden zu den bösartigen Sarkomen gerechnet und können in das Bauchfell und in die Leber, aber auch in andere Regionen metastasieren. Die Therapie der Wahl ist die tumorgerechte Operation. Meist gelingt dies mit einer kompletten Erhaltung des Magens. Sollte der GIST initial sehr groß sein, ist eine Vorbehandlung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) in Tablettenform möglich.

Treten die GIST im Darm auf, ist die Operation einfacher als am Magen, da nur ein kurzes Stück Darm zu entfernen ist. Sollten GIST bereits Metastasen gebildet haben oder platzt der GIST während der Operation, wird anschließend eine Tabletten-therapie mit TKIs durchgeführt. Mussten noch vor einem Jahrzehnt GIST-Patienten mit metastasierten Tumorleiden binnen von 6 Monaten versterben, können diese Patienten heute Jahrzehnte weiterleben.

Strahlentherapie / Protonentherapie

Bei Sarkomen, die besonders eng zu benachbarten Strukturen wie Gefäßen, Nerven oder Knochen lokalisiert sind oder die tief in Armen oder Beinen vorkommen, ist die perkutane Strahlentherapie eine wichtige Behandlungsoption. Diese wird entweder vor oder nach der Operation eingesetzt. Durch die Kombination mit der OP können lokale Rezidive in 80 - 90% der Fälle vermieden werden.

Die Protonentherapie wird durch unsere Partnerklinik in Heidelberg durchgeführt. Protonenstrahlen werden dabei erzeugt, beschleunigt und gezielt auf den Tumor gerichtet, ohne gesundes Gewebe zu beeinträchtigen. Die ionisierende Wirkung der Protonen führt zu einer Schädigung der Tumorzellen-DNA. Das Verfahren wird insbesondere bei Patienten angewandt, bei denen die herkömmliche Röntgenbestrahlung nicht ausreichend genutzt werden kann, weil der Tumor entweder zu tief im Körper sitzt oder aber von strahlenempfindlichen Organen umgeben ist. Es laufen derzeit klinische Studien die untersuchen, welche Tumore mit welcher Strahlengqualität am erfolgreichsten behandelt werden können, um eine Bestrahlung noch individueller auf jeden Tumorpatienten zuschneiden zu können und

damit die Heilungschancen des Einzelnen zu verbessern.

Chemotherapie

Als weitere Therapieoption zur Behandlung von Weichgewebssarkomen stehen medikamentöse Therapien zur Verfügung. Diese können neoadjuvant (unterstützend vor einer OP), adjuvant (unterstützend direkt nach der OP) oder palliativ (lindernd, lebensverlängernd im Falle einer Krankheitsverschlechterung) eingesetzt werden. Dabei stehen uns aktuell verschiedene zugelassene Therapien zur Verfügung. Während bei den Weichgewebssarkomen Doxorubicin allein oder in Kombination mit Ifosfamid oder Dacarbazin in der Erstlinientherapie bei fast allen Sarkomtypen eingesetzt wird, stehen für die Zweitlinientherapien mehrere Systemtherapeutika zur Auswahl. In der Sequenz folgt oft Trabectedin. Hierbei handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Zytostatika mit antiproliferativen Eigenschaften, der ursprünglich aus einem Manteltier („Seescheide“, *Ecteinascidia turbinata*) gewonnen und heute synthetisch hergestellt wird.

Als weitere Systemtherapien werden u.a. Pazopanib (zugelassen ab der Zweitlinie, nicht bei Liposarkom) und Eribulin (zugelassen ab der Zweitlinie nur bei Liposarkom) eingesetzt.

Während zu Beginn der onkologischen Behandlung eine standardisierte Therapie für alle Weichgewebssarkome einem individualisierten Ansatz noch überlegen zu sein scheint, kann für spätere Krankheitsverschlechterungen eine individualisierte Therapie erfolgen. Dadurch gelingt es auch bei Metastasen das Sarkom über mehrere Jahre gut zu kontrollieren. Welches Medikament zu welchem Zeitpunkt zum Einsatz kommt, wird in unserem interdisziplinären Sarkomtumorboard unter Berücksichtigung von Patientenwünschen entschieden und richtet sich nach bestimmten Kriterien. Welches Medikament hat für den jeweiligen Subtyp bereits die Wirksamkeit bewiesen und wie stark wird das Ansprechen erwartet? Bei seltenen Sarkomtypen tauschen wir uns hierzu auch mit nationalen und internationalen Experten aus.

Welches Stadium der Erkrankung liegt vor und wie ist die Zielsetzung der Behandlung? Hier kann sowohl eine Tumorverkleinerung als auch eine langfristige Krankheitsstabilisierung im Vordergrund stehen. Beide Therapieziele sind gleichwirksam, was die Lebensverlängerung betrifft. Bei Trabectedin, anderen Immuntherapeutika aber auch bei Bestrahlung kann initial ein Pseudoprogress (eine Vergrößerung des Tumors, bei gleichzeitiger Abnahme der Tumordichte) auftreten. In solchen Fällen ist eine Fortsetzung der Therapie wichtig, um später eine Verkleinerung des Tumors zu erzielen.

Wenn andere Erkrankungen vorhanden sind und Begleitmedikamente eingenommen werden, müssen ggf. Wechselwirkungen mit der Chemotherapie ausgeschlossen werden. Es muss natürlich immer



Trabectedin ist eine DNA-bindende Substanz. Ursprünglich wurde sie aus der im Meer lebenden Seescheide gewonnen, mittlerweile wird sie synthetisch hergestellt. Die antiproliferative Wirkung von Trabectedin beruht vermutlich hauptsächlich darauf, dass Trabectedin die Bindung anderer Proteine an die DNA behindert. Dadurch kann Trabectedin das Fortschreiten von Tumoren verlangsamen, indem es in den Zellzyklus eingreift und so Krebszellen daran hindert, sich zu vermehren.



ein offenes Gespräch mit den Betroffenen erfolgen, um die unerwünschten Begleitfolgen und Nebenwirkungen abzumildern bzw. auszuschließen. Allerdings sind die Therapien in der Regel gut verträglich, so dass der Patient ambulant behandelt werden kann und die Lebensqualität so wenig wie möglich eingeschränkt wird.

Interdisziplinäres Kompetenzzentrum für Sarkome

Da Sarkome selten sind und die Behandlung äußerst anspruchsvoll ist, sollte eine Therapie nur durch Experten empfohlen werden. Das Sarkomzentrum Frankfurt am Main zeichnet sich durch Hochleistungsmedizin im Bereich der lokalen und systemischen Sarkomtherapie aus. Es handelt sich dabei um eine klinikübergreifende Sarkomzentrumsstruktur, die jeweils die ausgewiesene Kompetenz der Kooperationspartner in den Vordergrund stellt. Eine über zehnjährige enge Zusammenarbeit mit der Patientenorganisation „Das Lebenshaus“ bietet unseren Patienten weitreichende Hilfestellungen bei der Krankheitsbewältigung. Als Mitglied der German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG) ist auch eine Studienteilnahme mit Zugang zu den neuesten Medikamenten gesichert.

Das Sarkomzentrum Frankfurt am Main bietet sich durch seine Expertise und der guten Erreichbarkeit auch als überregionales Zentrum für die Behandlung von Sarkompatienten an.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med. M. Schwarzbach**
Chefarzt Chirurgie
Klinikum Frankfurt Höchst
Klinik für Allgemein-, Viszeral-,
Thorax- und Gefäßchirurgie
Gotenstr. 6 – 8
65929 Frankfurt am Main
Leiter des Sarkomzentrums Frankfurt
Telefon 069 3106-2437
chirurgie@KlinikumFrankfurt.de
www.sarkom-frankfurt.de
www.klinikumfrankfurt.de

■ **Dr. med. F. Scholten**
Ltd. Oberärztin Hämatologie, Onkologie,
Palliativmedizin
Klinikum Frankfurt Höchst
Klinik für Hämatologie, Onkologie
und Palliativmedizin
Gotenstr. 6 – 8
65929 Frankfurt am Main
Kordinatorin des Sarkomzentrums
Frankfurt

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

■ **PharmaMar GmbH**
Uhlandstraße 14
10623 Berlin
Tel.: +49 30 3199182-0
info@pharmamar.de
www.pharmamar.com

PharmaMar ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das Medikamente gegen Krebs entwickelt, mit besonderem Fokus auf Mittel für Menschen mit seltenen Erkrankungen. Dabei verfolgt das Unternehmen einen innovativen Ansatz: PharmaMar erforscht das reiche therapeutische Potenzial des Meeres, um innovative und wirksame Arzneimittel herzustellen. Dabei nutzt das Unternehmen die durch Evolution entstandene Artenvielfalt in den Ozeanen und findet hier Substanzen mit einzigartiger biologischer Aktivität.

Gentherapie für die RPE65-vermittelte Netzhautdystrophie

Mit der Zulassung von Voretigen Neparvovec (LUXTURNA®) für die RPE65-vermittelte Netzhautdystrophie hat erstmalig eine Gentherapie in die Augenheilkunde Einzug gehalten. Der Weg von experimenteller Forschung zur klinischen Anwendung ist durch viele Herausforderungen langwierig und beschwerlich. Der erfolgreiche Abschluss ermöglicht nun eine Therapieoption mit nachgewiesenem Nutzen für diese seltene Netzhauterkrankung. Es profitieren aber auch viele weitere Forschungsansätze in diesem Bereich, die das Potential haben, die Behandlung von sehr vielen Patienten zu revolutionieren.

Einleitung

Die Netzhaut ist diejenige Schicht im Auge, die das eintreffende Licht in einen elektrischen Reiz umwandelt, der über den Sehnerven und die Sehbahn schließlich im Gehirn verarbeitet wird, um das entsprechende Bild des ursprünglichen Seheindrucks zu erzeugen. Eine Vielzahl von Erkrankungen, die sich auf die Netzhaut auswirken können, sind bisher bekannt. Darunter finden sich häufige systemische Erkrankungen wie der Bluthochdruck und der Diabetes mellitus, aber auch spezifische Augenerkrankungen, die sich primär dort manifestieren wie die altersabhängige Makuladegeneration oder die Gruppe der Netzhautdystrophien. Netzhautdystrophien sind selten und meist auf ein spezifisches verändertes Gen zurückzuführen. Sie führen oft schon frühzeitig im Leben zu Seheinschränkungen bis hin zur Erblindung. Je nach zugrundeliegender Ursache, gibt es unterschiedliche Behandlungsansätze. Eine der vielversprechenden Therapieoptionen, die in aktuell unterschiedlichen Studien untersucht werden, ist die Gentherapie. Erstmals überhaupt wurde sie im Dezember 2017 in den USA und im November 2018 in der EU zur Behandlung einer Netzhautdystrophie zugelassen. Dabei handelt es sich um eine Therapie der RPE65-vermittelte Netzhautdystrophie, die unter dem Handelsnamen LUXTURNA® (Voretigen Neparvovec) vertrieben wird.

RPE65-vermittelte Netzhautdystrophie

Die RPE65-vermittelte Netzhautdystrophie ist eine Augenerkrankung, die meist bereits im frühkindlichen Alter zu starken Seheinschränkungen führt. Je nach Verlaufsform und Schweregrad kann sie sich als sog. „Retinitis pigmentosa“ mit Nachtblindheit und zunehmenden Gesichtsfeldeinschränkungen oder als „Lebersche Kongenitale Amaurose“ mit



frühkindlicher Erblindung manifestieren. Bedingt ist diese Erkrankung der Netzhaut durch Veränderungen (Mutationen) im namensgebenden Gen, RPE65. Bis heute sind über 30 verschiedene solcher Mutationen bekannt. Diese führen zu einem Funktionsverlust im RPE65-Protein, für das das RPE65-Gen kodiert. Dieses Protein ist für die Wiederherstellung des Sehpigments im Sehzzyklus, also Prozesse, die beim Sehen im Auge geschehen, unerlässlich. Ist das Protein defekt, so kommt es zu Schäden in der Netzhaut, die ursächlich für die schweren Seheinschränkungen sind. Häufig führt die Erkrankung noch vor Erreichen des 20. Lebensjahres zur Erblindung. Nach aktuellen Zahlen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG) sind in Deutschland circa 150-200 Menschen von dieser Netzhautdystrophie betroffen. Bis zur Zulassung der Gentherapie mittels Voretigen Neparvovec im Dezember 2017 in den USA und im November 2018 in der EU, gab es weltweit keine Therapieoption mit nachgewiesenem Nutzen für die betroffenen Patienten.

Methoden der Gentherapie

Es werden drei verschiedene Methoden bei Gentherapien unterschieden, die abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankungsursache genutzt werden: Genaugmentation, Geninaktivierung und Geneditierung. Bei der Genaugmentation wird eine gesunde Kopie des mutierten Gens in eine Zelle gebracht, so dass ein funktionierendes Protein produziert wird. Im Gegensatz hierzu wird die Geninaktivierung genutzt, um die schädliche Expression



Dr. med. Philipp L. Müller



Prof. Dr. med. Frank G. Holz

von Genen zu blockieren. Dieser Ansatz wird bei Erkrankungen gewählt, die durch eine Überproduktion oder Überaktivierung eines Proteins entstehen. Bei der Geneditierung wird ein Teil der DNA der Zielzelle modifiziert, indem einzelne Gensequenzen entfernt, ersetzt oder so verändert werden, dass diese nicht bzw. vermehrt abgelesen werden. Dabei muss jedoch auf ungewollte Veränderungen in anderen DNA Bereichen der Zielzelle geachtet werden. Bei der *RPE65*-vermittelten Netzhautdystrophie kommt es zu einem Funktionsverlust des RPE65-Proteins, so dass hier die Genaugmentation genutzt wird. Daher beschränken wir uns im Folgenden auf diese Methode.

Umsetzung der Genaugmentation

Zur Umsetzung der Genaugmentation bei Netzhauterkrankungen gibt es im Allgemeinen drei wichtige Komponenten: (i) Das genetische Material, das aus der kodierenden Sequenz für das funktionelle Protein sowie zusätzliche regulatorische Sequenzen für das korrekte Ablesen des Gens besteht. (ii) Der Vektor, der das genetische Material in die Zelle bringt. Hier werden in aller Regel Viren verwendet, die so modifiziert werden, dass sie keine Erkrankung hervorrufen, jedoch weiterhin gene-



tisches Material in die Zelle übertragen. Diese Modifizierung geht sogar so weit, dass die Viren nur bestimmte gewünschte Zellen infizieren können. Meist werden bei Netzhauterkrankungen Adenoassoziierte Viren (AAV) genutzt, da diese eine hohe Affinität zur Netzhaut bei gleichzeitiger sehr guter Verträglichkeit aufweisen. Diese können mit Genen bis zu einer gewissen Größe (u.a. auch das RPE65-Gen) beladen werden. Für größere Gene wird auf sogenannte Lentiviren zurückgegriffen. Über 75% aller bekannten Netzhautdystrophien sind durch Mutationen in Genen bedingt, die in einen der beiden viralen Vektoren passen. Bei größeren Genen werden Möglichkeiten untersucht, das Gen auf zwei Viren aufzuteilen oder nur die wichtigsten Sequenzen des Gens in den Virus zu laden. Auch Nanopartikel werden als Vektoren untersucht. (iii) Der Verabreichungsweg auf dem der beladene Vektor

an die Zielzelle gebracht wird. Bei Netzhautdystrophien werden die intravitreale (d.h. in den Glaskörper) und die subretinale (d.h. unter die Netzhaut) Darreichungsform unterschieden. Bei der intravitrealen Gabe werden die Vektoren, ähnlich der antiangiogenen Therapie bei der feuchten Form der altersabhängigen Makuladegeneration, in den Glaskörperraum gegeben und diffundieren dann an ihre Zielzellen. Die subretinale Darreichungsform ist deutlich aufwendiger, jedoch auch spezifischer. Sie wird unter anderem bei der hier besprochenen Genterapie für *RPE65*-vermittelte Netzhautdystrophie genutzt. Hierbei werden die Vektoren mit einer feinen Kanüle (29 Gauge = 0,33 mm Außendurchmesser nach EN ISO 9626) unter die Netzhaut gespritzt und gelangen so direkt an die gewünschten Zielzellen.

Voraussetzung der Genaugmentation

Die Netzhaut ist ein ideales Gewebe für die Genterapie, da sie leicht zugänglich ist. Eine lokalisierte Medikamentengabe und eine gute Erfolgskontrolle ermöglichen, dass nur minimale Mengen des Wirkstoffes in den systemischen Kreislauf entweichen können. Bei Netzhautzellen handelt es sich um sog. postmitotische Zellen, die sensibel für toxische Effekte sind und sich nicht reproduzieren können. Damit die Genaugmentation bei Netzhauterkrankungen erfolgreich gelingen kann, bedarf es daher, nach aktueller Forschungslage, einer ausreichenden Anzahl an bestimmten lebensfähigen Netzhautzellen, damit diese als Zielzelle für die Genterapie fungieren können. Für Fälle von ausgeprägten Verlusten dieser Netzhautzellen, werden momentan erste Versuche unternommen, Sehpigment in andere Zellen der Netzhaut zu transferieren, damit diese sensitiv auf Licht reagieren und so theoretisch zum Sehvermögen beitragen können. Letzteres wird als "Optogenetik" bezeichnet.

Genterapie bei *RPE65*-vermittelter Netzhautdystrophie

Im Dezember 2017 (USA) und im November 2018 (EU) erfolgte die Zulassung von Voretigen Neparvovec, bei *RPE65*-vermittelter Netzhautdystrophie. Der erste Patient außerhalb von Studien wurde im März 2018 behandelt. Damit schaffte es Voretigen Neparvovec als erste Genterapie für Netzhautdystrophien überhaupt, den langen Weg von experimenteller Forschung zur klinischen Anwendung erfolgreich zu vollziehen.

Nach ersten zellbasierten Grundlagenstudien vor bereits über 20 Jahren, wurde Voretigen Neparvovec kurz nach der Jahrtausendwende erstmals erfolgreich in kleineren und größeren Tierstudien getestet. 2007 kam es zur Initiierung der ersten Studien an Menschen. Dabei wurden unter anderem verschiedene Variationen des AAV-Vektors und die erfolgversprechendste Art der Darreichungsform untersucht. In der kürzlich vorgestellten Zulassungsstudie mit 31 Patienten wurde schließlich

auch der signifikante Therapieerfolg der Gentherapie bei RPE65-vermittelter Netzhautdystrophie mit Voretigen Neparvovec dargelegt. Dabei zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Mobilität bei schlechten Lichtverhältnissen und der Lichtsensitivität im Dunkeln bei den behandelten Patienten. Darüber hinaus existieren Fallberichte von Patienten mit RPE65-vermittelter Netzhautdystrophie, die nach der Gentherapie mit Voretigen Neparvovec erstmalig die Wolken am Himmel sehen konnten oder auf ihren Langstock im Alltag verzichten konnten. Insgesamt hat sich die Lebensqualität der meisten Patienten spürbar verbessert. Jedoch handelt es sich nicht um eine Heilung der Grunderkrankung. Ist die Gentherapie erfolgreich, können beschädigte Zellen ihre Funktion wieder aufnehmen, kann wieder ein funktionsfähiges Enzym produziert werden und kann das Absterben weiterer Zellen aufgehalten werden. Abgestorbene Netzhautzellen können jedoch nicht wiederbelebt werden, so dass die Therapie möglichst frühzeitig durchgeführt werden sollte. Weiterhin ist noch unklar, wie lange die Wirkung der Therapie anhält. Mittlerweile konnte eine Wirksamkeit von mindestens drei Jahren nachgewiesen werden. Endgültige Aussagen zur Langzeitwirkung sind jedoch erst in einigen Jahren möglich.

Bei der praktischen Anwendung der Gentherapie bei RPE65-vermittelter Netzhautdystrophie wird das Medikament (Voretigen Neparvovec), wie oben beschrieben, mittels einer feinen Kanüle unter die Netzhaut gespritzt. Um dem Risiko einer unerwünschten Entzündungsreaktion entgegen zu wirken, nehmen die Patienten um die Behandlungszeit Corticosteroide ein. Weiter werden beide Augen immer separat mit einem Mindestabstand von sechs Tagen behandelt. Unter diesen Sicherheitsmaßnahmen kam es bisher zu keinen drastischen Nebenwirkungen. Häufiger wurden eine kurzfristige Rötung der Bindehaut, temporäre Erhöhung des Augeninnendrucks oder Linsentrübung beschrieben.

Ausblick

Auch nach der Zulassung von Voretigen Neparvovec wird weltweit auf dem Gebiet der Therapie von erblichen Netzhautdystrophien geforscht, mit dem Ziel einer Optimierung der Therapie. Ergebnisse dieser Studien sind abzuwarten. Weitere Zulassungen sind jedoch kurzfristig noch nicht absehbar.

Neben der RPE65-vermittelten Netzhautdystrophie wird aktuell die Wirksamkeit von Gentherapien bei anderen Netzhautdystrophien in klinischen Studien untersucht. Darunter fallen unter anderem die Chorioïderemie, die Retinitis Pigmentosa, das Usher Syndrom, die X-chromosomale Retinoschisis, die Achromatopsie und der Morbus Stargardt. Die Zulassung von Voretigen Neparvovec als konzeptioneller Beweis hat diesen weiteren Gentherapiestudien deutlichen Vorschub gegeben. So gibt es nun auch erste Ansätze bei häufigeren multifakto-

riellen Netzhauterkrankungen wie der altersabhängigen Makuladegeneration oder der Diabetischen Retinopathie. Erfolgreiche Gentherapien könnten hier einen Paradigmenwechsel für Millionen von Patienten bedeuten. Die Idee dabei ist es, modifizierte Gene in die Netzhautzellen zu transferieren, die antiangiogene Stoffe produzieren, so dass künftig auf intravitreale Injektionen verzichtet werden könnte. Aus präklinischen Studien gibt es hier bisher eher heterogene und teils widersprüchliche Angaben zur Effektivität dieser Therapie. Die weitere Entwicklung bleibt abzuwarten.

Dennoch werden die Jahre 2018 und 2019 ohne Zweifel in der Augenheilkunde als die Jahre in Erinnerung bleiben, in denen die Gentherapie erstmalig in die therapeutischen Möglichkeiten bei Netzhauterkrankungen Einzug gefunden hat. Hinsichtlich weiterer Studien, Zulassungen und Verbesserungen des genetischen Materials, des Vektors und des Verabreichungsweges dieses innovativen Verfahrens werden auch die kommenden Jahre weitere interessante Erkenntnisgewinne und spannende Herausforderungen mit sich bringen. Falls sich das Indikationsspektrum der Gentherapie vor allem im Bereich der Netzhautdystrophien weiter ausweiten wird, wird auch die genaue Differentialdiagnostik inklusive ophthalmologischer Bildgebung und molekulargenetischer Untersuchung in Zukunft immer wichtiger werden. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit in spezialisierten Zentren ermöglicht in diesem Zusammenhang eine optimierte, ganzheitliche und patientenorientierte Betreuung der Erkrankten vom Erstkontakt über Diagnostik bis hin zur Therapie und zu den wichtigen Verlaufskontrollen.

Zusammenfassung

Gentherapie ist ein innovativer Behandlungsansatz für Netzhauterkrankungen, deren Ursache auf ein spezifisches verändertes Gen zurückzuführen ist. Zu diesen Erkrankungen zählt unter anderem die RPE65-vermittelte Netzhautdystrophie, die meist bereits im frühkindlichen Alter zu Seheinschränkungen bis hin zur Erblindung führt. Für diese Erkrankung ist nun seit November 2018 erstmals in der EU die Gentherapie (Voretigen Neparvovec, Handelsname LUXTURNA®) zugelassen. Die Gentherapie hat das Potential, die zugrundeliegende genetische Ursache der Erkrankung anzugehen, um so einen Langzeiteffekt zu ermöglichen und Spätkomplikationen der Erkrankung zu vermeiden. Die Zulassung von Voretigen Neparvovec für die RPE65-vermittelte Netzhautdystrophie als konzeptioneller Nachweis der Wirksamkeit bei Netzhauterkrankungen bestärkte und ermöglichte weitere Gentherapiestudien, die auf eine Optimierung der Therapieform und/oder eine Ausweitung des Indikationsspektrums abzielen. Insgesamt könnte die Gentherapie - je nach Ergebnissen der laufenden Studien - die Behandlung weiterer Netzhauterkrankungen in den kommenden Jahren revolutionieren.

Informationen

■ **Universitäts-Augenklinik Bonn**
Dr. med. Philipp L. Müller
Facharzt für Augenheilkunde, FEBO, FICO
Zentrum für seltene Erkrankungen,
Universitätsklinikum Bonn,
Prof. Dr. med. Frank G. Holz
Direktor der Augenklinik, FEBO, FARVO
Ernst-Abbe-Str. 2
53127 Bonn
Telefon: +49(0) 228 287-15505
www.augenklinik.uni-bonn.de

■ **Novartis Pharma GmbH**
Novartis Pharma Infoservice
Medical Competence Center (MCC)
Tel: +49(0) 911-273-12100
(Mo-Fr. 08:00-18:00 Uhr)
infoservice.novartis@novartis.com
www.infoservice.novartis.de

■ **DOG – Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.**
Geschäftsstelle
Platenstraße 1
80336 München
Tel. +49 (0)89 5505 7680
www.dog.org

■ **PRO RETINA Deutschland e. V.**
Selbsthilfvereinigung von Menschen
mit Netzhautdegenerationen
Kaiserstraße 1c
53113 Bonn
Telefon: +49 (0)228 227 217 – 0
www.pro-retina.de

Stuhlinkontinenz – Therapieoptionen



Stuhlinkontinenz ist eine häufige, oft verschwiegene Erkrankung. Die körperlichen, seelischen und sozialen Auswirkungen sind erheblich. Das Krankheitsbild ist tabuisiert; nur wenige Patienten wenden sich hilfeschend an den behandelnden Arzt. In den letzten Jahren haben sich das Verständnis für die Erkrankung sowie die diagnostischen und vor allem die therapeutischen Optionen deutlich entwickelt, so dass heutzutage für die meisten Patienten Symptomlinderung oder Heilung erreichbar geworden ist.

Einleitung

Unter Stuhlinkontinenz versteht man die Unfähigkeit, den Abgang von festem oder flüssigem Darminhalt willkürlich zu kontrollieren. Die Definition der International Consultation on Incontinence (ICI) grenzt die Stuhlinkontinenz von Flatusinkontinenz – dem unkontrollierten Abgang von Gas – und von Schleiminkontinenz – dem unkontrollierten Abgang von ausschließlich Schleim ab. Stuhlinkontinenz, Flatusinkontinenz und Schleiminkontinenz sind unter dem Überbegriff „anale Inkontinenz“ zusammengefasst.

Stuhlinkontinenz ist das Resultat eines komplexen Zusammenspiels mehrerer Komponenten des unmittelbaren Kontinenz-Organsystems (Dickdarm, Enddarm, Beckenboden, analer Verschlussmuskel und deren entsprechende nervale Strukturen) sowie weiterer organischer und funktioneller Faktoren wie Stuhlkonsistenz und Darmmotilität. Eine Funktionsstörung einer einzelnen Komponente kann bereits eine Stuhlinkontinenz verursachen.

Stuhlinkontinenz ist keine eigenständige Entität. Sie beschreibt ein Symptom, das häufig auftritt: Die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung schwankt von 5,9% bis 8,4%; im Rahmen anonymer Befragungen wurden Raten von bis zu 12,4% ermittelt. Das Auftreten ist altersabhängig: In Altersheimen wird von einer Prävalenz bis zu 47% berichtet. Das Krankheitsbild führt oft zu signifikanter Einschränkung der Lebensqualität mit hohem Leidensdruck und negativen Auswirkungen auf soziale Aktivitäten. Durch notwendige Diagnostik, Therapie und Pflegebedürftigkeit sowie Leistungsverlust und Arbeitsunfähigkeit entstehen zudem erhebliche Kosten. Der demographische Wandel in Deutschland lässt erwarten, dass die Relevanz des Krankheitsbildes in Zukunft weiter steigen wird.

Die Ursachen der Stuhlinkontinenz sind vielfältig (Tab1). Bei der sekundären Inkontinenz zielt die Therapie auf die Behandlung der Grunderkrankung ab. Bei der primären Stuhlinkontinenz, die als direkte Folge einer Schädigung des Kontinenzorgans

definiert ist, richtet sich die Therapie nach der zugrunde liegenden Schädigung. Die Behandlungsziele sind, Häufigkeit und Schwere der Inkontinenz zu reduzieren und die Lebensqualität zu verbessern.

Aufgrund der vielfältigen und teils auch kombiniert vorliegenden Ursachen sowie der unterschiedlichen Ausprägung der klinischen Symptome gibt es für die Behandlung einer Stuhlinkontinenz keine einheitliche Therapieempfehlung. Auch die individuell sehr unterschiedliche Erwartungshaltung macht die Individualisierung der Therapie unabdingbar. Folgende Grundprinzipien sollten dabei beachtet werden: Die konservative Therapie ist nahezu immer der erste Behandlungsschritt. Wenn konservative Maßnahmen nicht zu ausreichender Symptomlinderung führen oder therapeutisch aussichtslos sind, dann sind operative Interventionen indiziert.

Die konservative Behandlung basiert oft pragmatisch auf einem Individualversuch und wird maßgeblich durch die Patientenakzeptanz (Compliance und Fähigkeit, die Behandlung durchzuführen) bestimmt. Die konservativen Maßnahmen zielen darauf, Stuhlkonsistenz, Passagezeit und Sphinkterfunktion positiv zu beeinflussen. Ziel ist dabei eine zeitlich planbare, vollständige Stuhlentleerung und eine Kräftigung des Analsphinkters. Die Kombination verschiedener Behandlungsverfahren ist oft effektiver als die Anwendung eines einzelnen.

Der Einsatz operativer Verfahren ist indiziert, wenn konservative Maßnahmen nicht zu adäquater Symptomlinderung führen. Inwieweit das Ausmaß einer Symptomlinderung als adäquat empfunden wird, ist subjektiv. Insofern sind für die Indikationsstellung nicht nur Aspekte der quantitativ messbaren Symptomverbesserung, sondern auch Gesichtspunkte der Lebensqualitätsverbesserung wesentlich.

Im letzten Jahrzehnt wurden zum einen neue operative Techniken zur Behandlung der Stuhlinkontinenz entwickelt, zum anderen hat sich die Evidenz bestehender Therapiemöglichkeiten deutlich weiterentwickelt. Im Folgenden werden die



Prof. Dr. med. Klaus Matzel

aktuell in Deutschland verfügbaren Techniken vorgestellt:

Sphinkteroplastik

Die Sphinkteroplastik ist der direkte Nahtverschluss eines Defekts des zirkulären analen Verschlussmuskels durch Adaptation der auseinandergewichenen Muskulatur. Sie ist das am weitesten verbreitete chirurgische Verfahren bei Kontinuitätsunterbrechung des analen Sphinkterkomplexes (z.B. nach Entbindungstraumen, postoperativ oder posttraumatisch).

Die Erfolgsraten des Verfahrens sind sehr variabel, von 43% – 89%. Im Langzeitverlauf nimmt die Kontinenzfunktion immer weiter ab. Die Patientenzufriedenheit bleibt allerdings relativ hoch und liegt nach 5 – 10 Jahren bei 40 – 45%.

Bulking Agents

Die Technik der Injektion von Fremdsubstanzen, sogenannten „Bulking Agents“, in den analen Sphinkterkomplex, beruht auf dem Konzept, durch Injektion von Fremdmaterialien eine Fibrose/Kollagenbildung zu induzieren. Ob der Wirkmechanismus in der Vergrößerung der Hämorrhoidalkissen oder im Auffüllen einer Sphinkterlücke besteht, bleibt kontrovers.

Verschiedene Substanzen, wie autologes Fett, Silikon, Kollagen, Dextranomer in Hyaluronsäure (NASHA/Dx) wurden verwendet. Vorteile dieser Technik bestehen in der Einfachheit der Anwendung; die Datenlage ist jedoch noch relativ gering: Die Erfolgsraten –meist limitiert auf einen Kurzzeitverlauf – bewegen sich zwischen 52% und 70%. Die Wiederbehandlungsraten sind mit 82% hoch.

Die klinische Wirkung von Bulking Agents ist limitiert. Aktuell wird die Indikation vorwiegend bei Patienten mit passiver Inkontinenz, milder Symptomatik und fehlendem Sphinkterdefekt gesehen.

Sakrale Neuromodulation/ Sakralnervstimulation, SNM/ SNS

Die sakrale Neuromodulation zielt darauf ab, die Restfunktion des anorektalen Kontinenzorgans durch kontinuierliche Niederfrequenzstimulation mittels eines implantierten Stimulationssystems zu aktivieren. Das Stimulationssystem besteht aus einem Impulsgeber und einer Elektrode. Letztere wird unter Röntgenkontrolle und Stimulation nahe am Zielnerv, in der Regel der sakrale Spinalnerv S3 oder S4, durch die natürlichen Öffnungen des Kreuzbeins positioniert.

Die Elektrode wird mit einem Impulsgeber, der in einer Tasche im Unterhautfettgewebe im Gesäßbereich platziert wird, verbunden.

Das Stimulationssystem wird mittels Telemetrie programmiert. Die Einstellungsparameter orientieren sich an der Wahrnehmung der Stimulation im Bereich des Beckenbodens. Der Impulsgeber kann

vom Patienten in vorgegebenem Rahmen mittels Telemetrie verändert oder deaktiviert werden. Die Batterielebensdauer des Impulsgebers ist zeitlich limitiert (etwa 5–7 Jahre), sodass ein Impulsgeberwechsel zu erwarten ist. Bei einigen Patienten können wiederholte Anpassungen der Stimmulationsparameter zur Optimierung der Effizienz erforderlich werden.

Die Therapieentscheidung für die permanente Implantation eines Stimulationssystems erfolgt aufgrund des klinischen Ergebnisses einer zeitlich limitierten Probestimulationsphase. Während der zweiwöchigen Testphase dokumentiert der Patient seine Stuhlgewohnheiten mit standardisierten Stuhltagebüchern. Positive Ergebnisse der Probestimulation haben eine hohe Aussagekraft hinsichtlich der Ergebnisse der dauerhaften Stimulation. Nach einer positiven Testphase liegt die Erfolgsrate der SNS bei ungefähr 80%. Die Langzeitergebnisse sind stabil: Bei einem Nachbeobachtungszeitraum von 85 Monaten erfahren etwa 80% der Patienten eine mindestens 50%ige Verbesserung, etwa die Hälfte davon sogar eine 100%ige Symptomverbesserung. Die Verbesserung der Lebensqualität ist bei Symptomverbesserung hochsignifikant. Das Verfahren ist sicher, die Komplikationen sind gering und gut beherrschbar. Die Entfernung des implantierten Systems ist im Langzeitverlauf in ca. 3% erforderlich. Die Kontraindikationen für die SNM sind limitiert: Pathologische Veränderungen des Kreuzbeines und der Innervation, die eine adäquate Elektrodenpositionierung nicht erlauben, septische Hautveränderungen im Bereich der Implantationsstelle, neurologische Pathologien (kompletter Querschnitt), Schwangerschaft, Blutungsrisiko, Unvermögen, das Verfahren zu verstehen, und die Notwendigkeit für wiederholte MRT-Untersuchungen (ausgenommen 1,5 Tesla Kopfspule).

Die Tatsache, dass die Ergebnisse reproduzierbar und nachhaltig sind, das Verfahren wenig invasiv, reversibel und mit geringer Komorbidität behaftet ist und anhand einer positiven Testphase der Erfolg einer chronischen Stimulation gut vorausgesagt werden kann, haben zu einer breiten Akzeptanz dieser Behandlungsoption geführt. Die Rolle der sakralen Neuromodulation ist heutzutage zentral in der operativen Behandlung der Stuhlinkontinenz und wird effektiv bei unterschiedlichsten Ätiologien und Grunderkrankungen eingesetzt. (SNM kann auch bei kombinierter Urin- und Stuhlinkontinenz klinisch wirksam sein.)

Die Wirkungsweise des Verfahrens ist komplex und betrifft mehrere periphere und zentralnervöse Funktionen. Der Wirkmechanismus scheint primär auf der Modulation afferenter peripherer Nerven zum Gehirn zu beruhen. Die Wirkung ist nicht



Prinzip der sakralen Neuromodulation (Beckenbodenschrittmacher InterStim™ der Fa. Medtronic)

Häufige Ursachen einer Stuhlinkontinenz	
Anale Sphinkterdysfunktion	Angeborene anale Malformationen (Fehlbildungen) Radiatio (Bestrahlung) Sphinkterverletzungen (z.B. im Rahmen von Geburtstraumata, Z.n. analen/rektalen chirurgischen Eingriffen) Analfisteln Sexueller Missbrauch
Störungen des Rektums	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Morphologische Veränderungen des Rektums (Rektumprolaps, Rektozele, rektale Intussuszeption) Stuhlimpaktierung
Neurologische Störungen	Spinalkanalläsionen/Rückenmarksschädigungen Multiple Sklerose Schlaganfall Demenz Sakrale Malformationen (Spina bifida, sakrale Agenesie) Diabetische Neuropathie Nervenschäden (z.B. im Rahmen von Geburtstraumen)
Myopathien	Systemische Sklerodermie
Beschleunigte Kolontransitzeit	Chronische Diarrhoe Reizdarmsyndrom
Psychologisch	Enkopresis Demenz
Idiopathisch	

Tab. 1: Häufige Ursachen einer Stuhlinkontinenz.

Ventrale Netzrektopexie

Da Stuhlinkontinenz oft im Rahmen einer „maskierten“ Stuhlentleerungsstörung bei morphologischen Veränderungen des hinteren Beckenbodenkompartiments (z. B. innerer Rektumprolaps, Enterozele, Rektozele) auftritt, haben chirurgische Verfahren zur anatomischen Korrektur dieser Veränderungen an Bedeutung gewonnen. Vor allem die ventrale Netzrektopexie hat sich als effektives und sicheres Verfahren etabliert. Dabei wird der Enddarm durch ein an seiner Vorderwand befestigtes Netz, welches am Kreuzbein fixiert wird, stabilisiert und angehoben. Der Eingriff wird minimalinvasiv (laparoskopisch, roboter-assistiert) unter Verwendung eines synthetischen oder biologischen Netzes durchgeführt. Wesentliche Vorteile des nicht resezierenden Verfahrens sind Organerhalt, die fehlende Notwendigkeit einer Anastomose und einer vollständigen Mobilisierung des Rektums. Damit wird die Gefahr einer Verletzung des Plexus hypogastricus und das erneute Auftreten von funktionellen Stuhlentleerungsstörungen minimiert.

Stoma

Eine der ältesten Therapieoptionen bei Stuhlinkontinenz ist die Anlage eines künstlichen Darmausganges. Dies ist heutzutage angebracht, falls konservative und operative Maßnahmen nicht zielführend sind oder das Stoma Präferenz des Patienten ist. Das Stoma dient weniger der Herstellung der Kontinenz als der Vermeidung von Inkontinenz.

Fazit

Stuhlinkontinenz sollte nicht als schicksalhaft betrachtet werden. Es stehen heutzutage bewährte Behandlungsmethoden zur Verfügung, um Symptome zu lindern und die Lebensqualität signifikant zu verbessern. Die Wahl des Behandlungsverfahrens orientiert sich an Ausmaß und Schwere der Symptomatik, anatomischen Voraussetzungen und Patientenakzeptanz. Operative Verfahren sind nur in Ausnahmefällen die erste Therapiewahl. Das Verständnis des Krankheitsbildes hat sich über die letzten Jahre verbessert, insbesondere auch dahingehend, dass es häufig mit funktionellen Störungen der anderen Beckenorgansysteme vergesellschaftet ist. Dies macht es empfehlenswert, dass nach initialer konservativer Therapie, weiterführende Diagnostik und Therapie in spezialisierten Kontinenz- und Beckenbodenzentren durchgeführt werden.

Literatur beim Verfasser
Fachautor: Prof. Dr. med. Klaus Matzel

auf das anorektale Kontinenzorgan und den Dickdarm beschränkt, sondern betrifft auch die kontrollierenden Anteile des zentralen Nervensystems.

Nervus tibialis posterior Stimulation (posterior tibialis nerve stimulation, PTNS)

Das Verfahren zielt ähnlich der Sakralnervstimulation darauf, die Restfunktion des Kontinenzorgans zu aktivieren. Die Stimulation der Afferenz des Nervus tibialis posterior, erfolgt entweder perkutan mittels Nadelelektroden oder transkutan (TENS) mit Klebelektrode. PTNS, das sich in der Urologie bei der Behandlung einer überaktiven Blase wirksam zeigte, hat Interesse als ein minimal invasives, ambulant durchzuführendes Verfahren, das nicht sehr kostenintensiv ist, geweckt. Die Ergebnisse sind insgesamt moderat und nicht eindeutig; sie scheinen bei Dranginkontinenz besser zu sein.

Gatekeeper

Die Injektionsapplikation von 6 selbstexpandierenden Implantaten aus Polyacrylonitril (Gatekeeper) in den Raum zwischen innerem und äußerem Schließmuskel, die den Durchmesser von 1,2 mm bei Kontakt mit menschlichem Gewebe um das 7-fache vergrößern, findet zunehmend Beachtung, ist jedoch kaum in Deutschland verbreitet. Anhaltende Verbesserung der Inkontinenz- und Lebensqualität-Scores über einen Verlauf von 33 Monaten konnten nachgewiesen werden. Eine Weiterentwicklung dieser Technik ist der sogenannte Sphinkkeeper, bei dem 10 Implantate auf diese Weise appliziert werden.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Klaus Matzel
Leiter Sektion Koloproktologie
Chirurgische Universitätsklinik Erlangen
Krankenhausstr. 12
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131/85-36169 (Sekretariat)
koloproktologie-matzel.chir@
uk-erlangen.de
www.kontinenzzentrum.uk-erlangen.de

■ Deutsche Kontinenz
Gesellschaft e.V.
Friedrichstrasse 15
60323 Frankfurt
Fon +49 69 - 795 88 393
www.kontinenz-gesellschaft.de

Seltene Erkrankungen erfordern Spezialambulanzen

Seit über 50 Jahren Betreuung von Blutern an der Universitätsklinik Bonn

Eigentlich wollte der junge Medizinstudent Hans-Herrmann Brackmann Anfang der 60er Jahre nur eine Famulatur im gerade neu gegründeten Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn durchführen, mit dem Ziel, die große HNO-Praxis seines Vaters in Frankfurt zu übernehmen.

Dass diese beruflichen Pläne niemals realisiert wurden und Hans-Herrmann Brackmann sein ganzes Berufsleben an der Universität Bonn der Betreuung von Blutern (Hämophilie-Patienten) gewidmet hat, war vor allem einer auslösenden Situation geschuldet: „Bei meiner Famulatur sah ich vielfach die Qualen von Kindern, bei denen es zu sehr schmerzhaften Blutungen in Muskeln und Gelenken gekommen war. Ich hatte mir damals das Ziel gesetzt, diesen Patienten helfen zu wollen“.



Prof. Dr. med. Hans Egli



Dr. med. Hans-Herrmann Brackmann

Der damalige Direktor des Institutes Prof. Hans Egli erkannte sehr schnell die Fähigkeiten dieses jungen Arztes und übertrug ihm bald die Leitung der neu gegründeten und damals einzigartigen Spezial-Ambulanz für Bluter.

Entscheidend für den Erfolg des neuen Hämophilie-Zentrums in Bonn war es, dass Egli und Brackmann Ende der sechziger Jahre aus den USA eine neue, revolutionäre Therapie für Bluter mit nach Deutschland gebracht hatten, die sogenannte „ärztlich kontrollierte (Heim-)Selbstbehandlung“ für die von Hämophilie Betroffenen.



Dabei erhalten Patienten Gerinnungsfaktorkonzentrate für den häuslichen Gebrauch und werden angeleitet sich davon selbständig eine bestimmte Menge in einem bestimmten Intervall (z. B. 2-3 / Woche) in die Vene zu applizieren.

Dies hat den großen Vorteil, spontanen Blutungen vorzubeugen und damit Blutungskomplikationen wie das Entwickeln einer Gelenkarthropathie zu verhindern. Um das Bonner Ärzte- und Schwestern-Team mit dieser neuen Methode vertraut zu machen, hatte Dr. Brackmann eine Medizinerin aus den USA einfliegen lassen, um die Kollegen vor Ort entscheidend zu schulen.

Zudem entwickelte Dr. Brackmann, der mittlerweile akademischer Direktor des Hämophilie-Zentrums Bonn geworden war, neue Therapieregime, insbesondere für die Behandlung der Hemmkörper-Hämophilie in Form des sogenannten „Bonn-Protokolls“, das auch heute noch weltweit Anwendung findet. Daneben war der Mediziner maßgeblich bei der Entwicklung vieler neuer Gerinnungsmedikamente eingebunden.

Das Bonner Hämophilie-Zentrum wurde im Verlauf der folgenden Jahre zu einem der weltweit größten Versorgungszentren für Patienten mit Hämophilie A und B, Von-Willebrand-Syndrom (vWS) und seltenen schweren Blutungsneigungen. Heute werden über 1600 Patienten mit diesen Erkrankungen in Bonn behandelt.

Die Begründungen von Dr. med. Hans-Herrmann Brackmann für seinen Erfolg:

1. „Eine hervorragende technische Ausstattung“

Aufgrund der über die gesamte Bundesrepublik und auch die Benelux-Länder verteilten Patienten fand



Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann



Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Chronik der Hämophilie-Therapie

■ 2. Jh. v. Chr.:

Erste Erwähnung der Hämophilie im babylonischen Talmud. Hier verfügte der Patriarch Rabi Judah, dass der dritte Sohn einer Frau, deren beiden ersten Söhne nach der rituellen Beschneidung verblutet waren nicht mehr beschnitten werden durfte.

■ 10. Jh. n. Chr.:

Der islamische Arzt Abul Qasim al-Zahrawi („Albucasis“, 936–1013) beschreibt in seinem medizinischen Handbuch „Al-Tasrif“ die Möglichkeit bei häufiger familiärer Blutungsneigung, Wunden gezielt zu verglühen, was einer heutigen Elektrokoagulation entsprechen würde.

■ 1840:

James Blundell berichtet im Lancet von der Durchführung der ersten erfolgreichen Vollbluttransfusion bei einem elfjährigem hämophilen Jungen. Aufgrund der häufigen lebensbedrohlichen Unverträglichkeiten bei der Blutübertragung – die unterschiedlichen Blutgruppen waren zu dieser Zeit noch nicht entdeckt – wurde aber nur in Notfällen transfundiert.

■ 1900:

Karl Landsteiner entdeckt die drei menschlichen Blutgruppen A, B und C – später 0 genannt – und ermöglicht dadurch einen Verträglichkeitstest des Blutes beim Empfänger durchzuführen. Davor waren rund 50% aller Patienten bei einer Transfusion gestorben.

■ 1937:

Patek und Taylor identifizieren die Hämophilie A als Faktor-VIII-Mangel

■ 1952:

Abgrenzung der Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) durch Biggs et al.

■ 1950er Jahre:

Edwin J. Cohn entwickelte die sogenannte „Cohn-Fraktion“ ein Eiweißgemisch, das auch Faktor VIII enthielt und aus menschlichem Plasma durch Zugabe von Alkohol gewonnen wurde.

■ 1963:

Judith Graham Pool gelingt der Durchbruch in der Hämophilie-Therapie indem Sie herausfand, dass sich Faktor VIII Protein als Kryopräzipitat aus gefrorenem menschlichem Plasma gewinnen ließ. Ihre Entdeckung führte 1966 zum ersten konzentrierten Faktor VIII Medikament. Eine stundenlange Infusion von Cohn-Fraktion war nicht mehr nötig. Der Faktor konnte erstmals auch vorbeugend also prophylaktisch eingesetzt werden, was zu einer deutlich verbesserten Lebenssituation der Bluter führte.

■ 1968:

Erste Therapie mit plasmatischem Faktor-VIII-Konzentrat

■ 1970er Jahre:

Nach internationalem Vorbild wird in Deutschland die sogenannte ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung der Hämophilie begonnen. Patienten bzw. deren Angehörige erlernten die venöse Punktion, erhielten Faktorkonzentrate zur Heimbehandlung und waren dadurch in der Lage sich selbständig im Falle eines Blutungsereignisses, später auch prophylaktisch, Gerinnungsfaktor zu substituieren.

■ 1992:

Erstes gentechnisch hergestelltes Faktor-VIII-Konzentrat kommt auf den Markt

■ 1996:

Zulassung von rekombinantem Faktor VIIa *(Eptacog alfa) zur Behandlung von Blutungen und Operationen bei hämophilen und nicht-hämophilen Patienten, welche Antikörper gegen die Gerinnungsfaktoren VIII oder IX entwickelt haben.

■ Bis heute:

Ständige Weiterentwicklung von aus Plasma und gentechnisch hergestellten Faktorkonzentraten. Hierbei wird derzeit bei der Hämophilie A der Faktor in der Regel mindestens 2–3 mal wöchentlich substituiert. Bei der Hämophilie B besteht mittlerweile die Möglichkeit, die Intervalle dank Entwicklung neuer Medikamente auf eine wöchentliche Anwendung auszudehnen. Ein Ziel der Forschung zu neuen Medikamenten für Bluter ist es, dieses Zeitintervall (insbesondere für Patienten mit Hämophilie A) weiter zu verlängern oder ggf. zukünftig sogar weitgehend ohne intravenöse Injektion auszukommen. Insbesondere in der Therapie der sehr schwierig zu behandelnden Hemmkörperhämophilien wird zukünftig durch bereits neu zugelassene bzw. in klinischen Studien befindliche Medikamente eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität für diese Patientengruppe zu erhoffen sein ggf. in Kombination mit *FVIIa-Bypassprodukt.



Dr. med. Hans-Herrmann Brackmann und Christine Brackmann

schon damals zusätzlich zu den ambulanten Patiententerminen in Bonn ein großer Teil der Kommunikation über das analoge Festnetztelefon statt. Ab 1973 verfügte Dr. Brackmann über das erste Autotelefon an der Universität Bonn, so dass eine 24/7 Arzt-Erreichbarkeit für den Patienten garantiert war, was zu damaliger Zeit eine unglaubliche Neuerung darstellte und nicht der täglichen medizinischen und klinischen Routine entsprach.

Die meisten Patienten – oder deren Angehörige – wurden durch spezielle Schulung in der sogenannten „ärztlich kontrollierten (Heim-) Selbstbehandlung“ in die Lage versetzt, sich im Blutungsfalle (nach telefonischer Anweisung) den fehlenden Gerinnungsfaktor selber in die Vene zu applizieren.

Zudem führte Brackmann am Bonner Hämophilie-Zentrum für die ärztliche Beratung bereits ab den 80ziger Jahren ein speziell angepasstes EDV-System, das sogenannte „Interaktive-Hämophilie-Informationen-System (IHIS)“ ein, in dem alle für die Therapie relevanten Patientendaten hinterlegt waren.

Die Patienten gewannen durch diese frühe Art der Telemedizin enorm an Lebensqualität, da nicht bei jedem fraglichen Blutungsereignis – oder anderen mit der Hämophilie in Zusammenhang stehenden Fragestellungen – ein Arzt bzw. Krankenhaus aufgesucht werden musste, was zum Teil auch aufgrund fehlender Infrastruktur am Wohnort des jeweiligen Patienten gar nicht so einfach möglich gewesen wäre.

2. „Eine gute Kooperation mit anderen medizinischen Fachgebieten“

Dr. Brackmann erkannte schnell, dass aufgrund von Komorbiditäten die Behandlung von Hämophilie-Patienten nur in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Kollegen anderer Fachrichtungen stattfinden konnte. So etablierte er seit 1972 eine enge Kooperation mit den ärztlichen Kollegen aus der Orthopädie in Form einer ausschließlich für Patienten mit angeborenen Blutungsleiden bestehenden wöchentlichen Spezialsprechstunde, in die neben einem Orthopäden sowie dem Hämophiliebehandler noch ein Physiotherapeut regelmäßig mit eingebunden war. Durch diese hämostaseologisch-orthopädische Spezialsprechstunde und die entsprechende perioperative Betreuung wurde und wird auch noch heute Patienten mit Gerinnungsstörungen die Möglichkeit gegeben, elektive Operationen sicher durchführen zu lassen. Ein spezieller Schwerpunkt lag und liegt hierbei in der erhaltenden und ersetzenden Gelenkchirurgie. Die orthopädische Spezialsprechstunde existiert mit großem Zulauf bis zum heutigen Tag und es findet mittlerweile auch eine Teilnahme an speziellen Schulungsprogrammen für auswärtige Physiotherapeuten auf dem Gebiet der Hämophilie statt (siehe Bild oben).

Weitere enge Kooperationen entwickelten sich im Laufe der Jahre dann noch insbesondere mit den Kollegen der Immunologie, Gastroenterologie, Hepatologie, Allgemeinchirurgie und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie.

3. Eine maximale Unterstützung durch die eigene Familie



Haemacademy: Spezielle Schulung von Physiotherapeuten am Universitätsklinikum Bonn.

„Meine Familie stand nicht nur mein gesamtes Berufsleben hinter mir, sondern insbesondere meine Ehefrau Christine hat mich aktiv unterstützt, in dem sie die komplette administrative Organisation des Hämophilie-Zentrums über 30 Jahre übernommen hatte“, sagte Dr. Brackmann.

Die Hämophilie ist eine angeborene und genetisch determinierte Blutgerinnungsstörung. Betroffenen Patienten fehlt ein bestimmter Gerinnungsfaktor im Blut oder er ist nicht funktionsfähig. Durch diesen Mangel an Gerinnungsfaktoren verläuft beim Hämophilen die Blutungsstillung extrem verzögert. Die Blutungen treten nicht nur bei Verletzungen, Operationen und anderen Eingriffen auf, sondern es kann auch spontan ohne erkennbaren Anlass zu Blutungen kommen. Diese müssen umgehend mittels intravenöser Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden. Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren wird vor allem bei Kindern mit schwerer Verlaufsform regelmäßig als sogenannte Dauerbehandlung (Prophylaxe) mit einem festgelegten Dosierintervall durchgeführt. Im Erwachsenenalter kann die Dauerbehandlung in Abhängigkeit des klinischen Verlaufes fortgeführt werden. Alternativ hierzu kann auch bei Erwachsenen und Patienten mit leichteren Verlaufsformen eine Bedarfsbehandlung (On-Demand-Therapie) erfolgen.

Historie

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar.

Sie wird auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin (Überträgerin) der Hämophilie B eine Verbreitung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte. Erstmals systematisch beschrieben wurde die Erkrankung vom amerikanischen Chirurgen John C. Otto 1803. Das Wort Hämophilie wurde erstmals 1828 vom deutschen Mediziner F. Hopff im Titel seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen“ verwendet. In den 1950er-Jahren gelang die Unterscheidung zwischen Hämophilie A (Faktor-VIII Mangel) und B (Faktor-IX Mangel) sowie 1984 die Klonierung der Gene F8 und F9.

Mit der Entwicklung schnell zu applizierender Gerinnungskonzentrate aus Blutplasma und der Einführung des sog. „Home Treatment“ in den USA bzw. der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung in Deutschland in den 1970er-Jahren gelang es, die Therapie für die betroffenen Patienten deutlich zu vereinfachen.

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

Das Hämophiliezentrum Bonn, welches mittlerweile von Herrn Prof. Dr. Johannes Oldenburg geleitet wird, ist eines der größten Hämophiliezentren weltweit und als sogenanntes „Comprehensive Care Center“ auf die Behandlung von Blutgerinnungsstörungen mit den entsprechenden personellen und apparativen Voraussetzungen für dieses komplizierte Krankheitsbild spezialisiert.

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 Fachabteilungen der Universitätsklinik 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 und ist seit ca. 50 Jahren eines der weltweit größten Behandlungszentren.

Zum Hämophiliezentrum gehört ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapielevanten Gerinnungsparameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden/7 Tage) durchgeführt werden können.

Als fester Bestandteil einer ganzheitlichen Hämophilie-Behandlung verfügt das Hämophiliezentrum Bonn zudem über eine psychosoziale Betreuung und eine orthopädische Spezialsprechstunde.

In den letzten Jahren ist die Behandlung der Menschen mit Hämophilie mit und auch ohne Hemmkörper immer weiter verbessert worden. Die klinische Praxis zeigt, dass regelmäßiges physiotherapeutisches Training neben der medikamentösen Therapie den Gelenkstatus verbessert, die Blutungshäufigkeit reduziert und einen präventiven Effekt auf die Blutung hat.

Zusammen mit den Hämophiliespezialisten Dres. Günter Auerswald, Martina Bührlen, Susan Halimeh, dem Orthopäden Dr. Axel Seuser und den Physiotherapeuten Marc Rosenthal und Bianca Wiese gibt Novo Nordisk interessierten Physiotherapeuten die Möglichkeit, sich auf dem Gebiet der Behandlung von Menschen mit Hämophilie weiterzubilden und beizutragen, diese Bedarfslücke zu schließen.

Bild und Text: Mit freundlicher Unterstützung der Novo Nordisk Pharma GmbH

Informationen

■ Universitätsklinikum Bonn

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

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft

Neumann-Reichardt-Str. 34
 22041 Hamburg
 Telefon.: +49-(0) 40 672 29 70
 www.dhg.de; dhg@dhg.de

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.

Remmingsheimer Str. 3
 D-72108 Rottenburg am Neckar
 Telefon: +49-(0) 7472 22648
 www.igh.info; mail@igh.info

■ Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen e.V. (BDDH)

Strümpellstrasse 40
 04289 Leipzig
 Telefon: +49 (0) 7472 22648
 www.bddh.org

■ Novo Nordisk Pharma GmbH

Brucknerstrasse 1, D-55127 Mainz
 www.novonordisk.de

Das Engagement von Novo Nordisk im Bereich Hämophilie geht weit über das Bereitstellen innovativer medizinischer Produkte hinaus.

Mit der Initiative „Changing Possibilities in Haemophilia®“ fokussiert sich das Unternehmen auf die Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten und die Betreuung der Menschen mit Hämophilie.

Ichthyosen – Hautveränderungen von häufig bis extrem selten

Ichthyosen sind klinisch und genetisch heterogene Verhornungsstörungen der Haut. Als genetisch bedingte Erkrankungen sind sie nicht heilbar und begleiten den Patienten ein Leben lang. Verschiedene Behandlungsmöglichkeiten können jedoch das Hautbild und damit auch die Lebensqualität der Betroffenen verbessern.

Ichthyosen sind erbliche Verhornungsstörungen der Haut, die mit einer trockenen und verdickten äußersten Hautschicht (Epidermis) mit unterschiedlich stark ausgeprägter Schuppenbildung einhergehen. Oft ist auch die Fähigkeit zum Schwitzen stark vermindert. Ichthyosen werden durch vererbte Störungen in wichtigen Komponenten der Epidermis verursacht und sind nicht ansteckend. Aufgrund ihres genetischen Charakters sind Ichthyosen nicht

heilbar. Die sichtbaren, oft als stigmatisierend empfundenen Hautveränderungen führen meist neben den funktionellen Einschränkungen durch die starre, unflexible Haut und möglichen weiteren Begleitsymptomen wie Juckreiz oder Schmerzen zu starken psychischen Belastungen und damit zu einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität. Das Erscheinungsbild lässt sich aber oftmals durch individuell abgestimmte Pflegemaßnahmen deutlich verbessern.

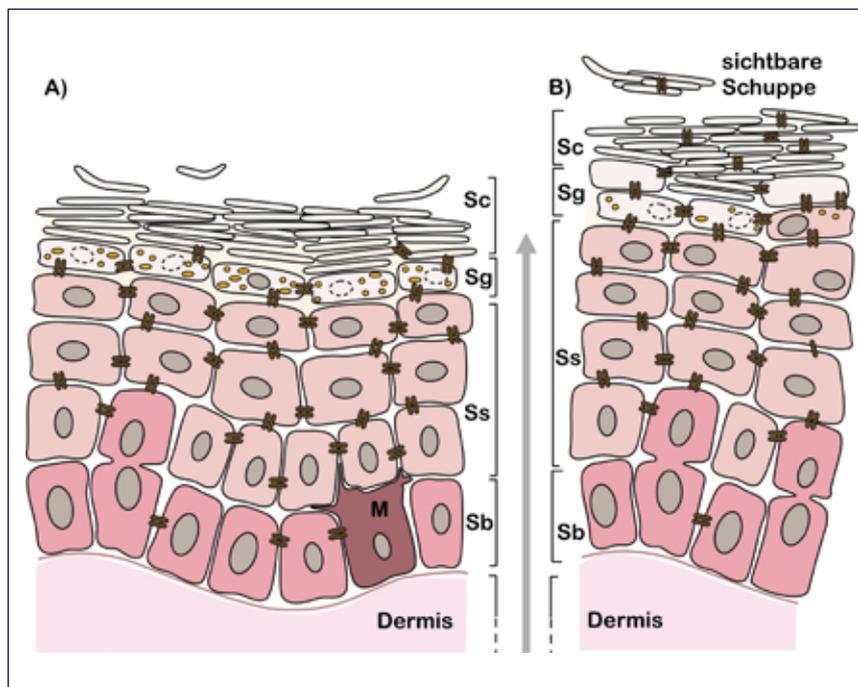


Abbildung 1:

(A) Die Epidermis (Oberhaut) liegt über der Dermis und besteht in erster Linie aus Keratinozyten (hornbildende Zellen). Diese werden permanent in der untersten Schicht der Epidermis (Stratum basale, Sb) durch Zellteilung neu gebildet und wandern dann in einem ungefähr vierwöchigen Prozess zur Hautoberfläche. Während dieser Wanderung reifen und verhornen die Zellen im Stratum spinosum (Ss) und sondern im Stratum granulosum (Sg) Fette ab, wodurch sie der Haut ihre mechanische Stabilität, Elastizität und Undurchlässigkeit für Feuchtigkeit verleihen. Schließlich lösen sich die Verbindungen zwischen den Zellen, welche dann im Stratum corneum (Sc) als feinste, abgestorbene Schüppchen abfallen.

(B) Bei einer Ichthyose ist das Gleichgewicht aus Neubildung von Keratinozyten und Ablösen toter Zellen gestört. Die Zellen teilen sich stärker und/oder werden in geringerem Maße abgeschuppt. Auch die Funktion der Zellen, beispielsweise ihre Produktion von Fetten, ist gestört. Als Folge verdickt sich die Epidermis, trocknet aus und es bilden sich sichtbare Schuppen.

Aufbau der menschlichen Haut

Die Haut lässt sich grob – von außen nach innen – in drei Schichten unterteilen: Epidermis (Oberhaut), Dermis (Lederhaut) und Subcutis (Unterhaut). Die Epidermis kann wiederum in mehrere Schichten untergliedert werden (siehe Abbildung 1). Die äußerste Schicht stellt die Hornschicht dar (Stratum corneum). Ihr folgen die Glanzschicht (Stratum lucidum – nur an Handflächen und Fußsohlen), die Körnerzellschicht (Stratum granulosum) und die Stachelzellschicht (Stratum spinosum) und die Basalschicht (Stratum basale). In der Basalschicht nimmt die kontinuierliche Erneuerung der Haut ihren Anfang. Sie besteht aus einer Lage sich stetig teilender Zellen. Die neu gebildeten Tochterzellen wandern in Richtung Hautoberfläche. Während dieses Prozesses reifen sie, wobei sich in ihrem Innern Keratin bildet. Keratin ist ein faserartiges Material, das den Hautzellen Festigkeit und mechanische Stabilität verleiht. Gleichzeitig sondern die Zellen Fettsubstanzen ab, die die Haut wasserundurchlässig machen und geschmeidig halten. Während dieses Prozesses sterben die Zellen ab und werden schließlich als mikroskopisch kleine Schüppchen abgestoßen. Der gesamte Prozess von Neubildung der Hautzellen bis hin zur Abschuppung dauert beim Menschen normalerweise ungefähr vier Wochen.

Die Bildung neuer Hautzellen in der untersten Schicht der Epidermis und die Abschuppung toter Zellen an ihrer Oberfläche erfolgen mit gleicher Geschwindigkeit, so dass sich bei gesunder Haut ein Gleichgewicht einstellt. Bei einer Ichthyose ist dieses Gleichgewicht gestört. Die Zellen teilen sich zu schnell, während gleichzeitig in unterschiedlichem Maße ihr Reifungsprozess beeinträchtigt und

der Abschilferungsvorgang gestört sind. Die verdickte Hornschicht kann nicht ausreichend Feuchtigkeit speichern und trocknet aus. Resultat sind die plattenartigen, schuppigen Verhornungen, die der Ichthyose ihren Namen gegeben haben (ichthýs/ Fisch, "Fischschuppenkrankheit").

Ichthyosen als genetisch bedingte Erkrankungen (Erbkrankheiten)

Die Ursache einer Erbkrankheit liegt in den Erbanlagen, die auch als Gene bezeichnet werden. In den Genen speichert der Organismus die Baupläne für Proteine (Eiweiße). Jedes Protein besitzt einen spezifischen Aufbau, der an seine individuelle Funktion angepasst ist. Es gibt beispielsweise Strukturproteine, die das Grundgerüst von Geweben bilden. Der Organismus nutzt Proteine aber auch in Form von Enzymen, die als hochspezialisierte, körpereigene Werkzeuge die vielfältigen biochemischen Reaktionen des menschlichen Stoffwechsels steuern. Liegt in einem Gen eine Veränderung (Mutation) vor, kann die Stabilität oder Funktionsfähigkeit eines Proteins eingeschränkt oder komplett unterbunden sein. Betrifft dies ein Strukturprotein, so kann der Aufbau des betroffenen Gewebes, beispielsweise der Haut, gestört sein. Ist hingegen ein Enzym betroffen, kann der Körper bestimmte wichtige Stoffe, die zum Beispiel unter anderem für die Funktionsfähigkeit der Haut notwendig sind, nicht mehr herstellen oder abbauen. Mutationen in Genen können in den mütterlichen oder väterlichen Keimzellen neu entstanden sein (de-novo-Mutationen), so dass keine weiteren Familienmitglieder betroffen sind. Es ist aber auch möglich, dass bestimmte Mutationen in einer betroffenen Familie über verschiedene Vererbungsmuster von den Eltern an ihre Kinder weitergegeben werden. Diese Muster sind insbesondere in Hinblick auf ein mögliches Wiederholungsrisiko bei der weiteren Familienplanung zu berücksichtigen, weshalb Betroffenen eine humangenetische Beratung empfohlen wird.

Diagnostik bei Ichthyosen

Einen wichtigen Anhaltspunkt für die Diagnose einer Ichthyose kann das Hautbild mit seinen typischen Schuppenformen und Farben bzw. spezifischen Verteilungsmustern geben. Auch das erstmalige Auftreten (bei Geburt oder später) der Hautveränderungen liefert Hinweise auf den Ichthyosetyp. Ebenfalls hilfreich für eine eindeutige Diagnosestellung sind mögliche zusätzlich auftretende Symptome in weiteren Organen oder Organsystemen (Skelett, Gelenke, Zähne, Augen/Ohren, Nervensystem, etc.). Bei bestimmten Ichthyosen kann über eine Laboruntersuchung ein möglicher Enzymmangel in Haut- oder Blutproben nachgewiesen werden. Eindeutige Diagnosen sind mittels molekulargenetischer Untersuchungsmethoden, bei denen das krankheitsverursachende Gen und die jeweilige Mutation identifiziert werden, möglich.

Therapieoptionen bei einer Ichthyose

Aufgrund ihrer genetischen Grundlage sind Ichthyosen nicht ursächlich heilbar, weshalb als Ziel einer Therapie die Linderung der Symptome im Vordergrund steht. Zweck der Behandlung ist es, die Schuppen und Hornplatten zu lösen, die Haut feucht und geschmeidig zu halten und zusätzlich Infektionen vorzubeugen. Ein wichtiger Teil der Therapie ist eine umfangreiche – und leider recht zeitaufwändige – Hautpflege. Dazu wird, bei schweren Formen oft mehrfach täglich, gebadet, um die Haut zu hydratisieren, Salbenreste zu entfernen und die Schuppen aufzuweichen, welche dann mechanisch entfernt werden. Dazu können Hilfsmittel wie Bimsstein, Mikrofasertücher oder spezielle Seidenlappen dienen. Verschiedene Badezusätze, insbesondere Natriumhydrogencarbonat (Backpulver), unterstützen diesen Prozess. Nach dem Baden werden Salben oder Cremes aufgetragen. Sie bestehen aus Öl-Wasser-Emulsionen, denen zusätzliche Wirkstoffe zugefügt werden, die die Abschuppung unterstützen (Harnstoff z. B. Ureotop®, Salizylsäure oder Vitamin-A-Säure z. B. Ureotop® + VAS). In einigen Fällen kann auch eine medikamentöse Therapie erfolgen. Dazu stehen Wirkstoffe wie Acitretin (z. B. Acicutan®) oder Tretinoin zur Verfügung. Bei diesen handelt es sich um Retinoide, Verbindungen, die mit dem Vitamin A verwandt sind. Sie regulieren die unkontrollierte Vermehrung der Hautzellen und wirken damit normalisierend auf die Zellteilung und Zelldifferenzierung. Aufgrund ihres Nebenwirkungsspektrums dürfen sie jedoch nur unter ärztlicher Kontrolle verwendet werden. Jede Behandlung sollte individuell auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden und muss auch immer wieder dem aktuellen Hautzustand angepasst werden.

Die sichtbaren Hautveränderungen, die brennende und juckende Haut und die tägliche, zeitraubende Hautpflege beeinflussen die seelische Verfassung der Patienten und wirken sich oft negativ auf das soziale oder berufliche Leben aus. Aus diesem Grund erweist sich meist eine psychotherapeutische Begleitung als sinnvoll. Auch der Austausch mit anderen Betroffenen und betroffenen Familien über eine Selbsthilfeorganisation unterstützt die Patienten.

Ein weiteres großes Problem bei Ichthyosen ist in vielen Fällen das Unvermögen der Haut zu schwitzen. Schon bei moderaten Temperaturen kann es bei körperlicher Belastung zu einem Wärmestau kommen. Insbesondere bei einer höheren Umgebungstemperatur droht eine Überhitzung des Körpers und eine Dehydrierung (Austrocknung), wobei die Gefahr eines Kreislaufkollapses oder, bei Kindern, von Fieberkrämpfen droht. Insbesondere für Kinder bedeutet dies, dass sie in ihrem Spielverhalten stark eingeschränkt sind.

Beispiele verschiedener Ichthyosen

Die häufigste Ichthyose, und eine der häufigsten Erbkrankheiten überhaupt, ist die Ichthyosis vulga-



Dr. rer. nat. Stina Schiller



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner



Prof. Dr. med. Steffen Emmert

■ Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen

Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
www.zseg.uni-goettingen.de

■ **Dr. rer. nat. Stina Schiller**
wissenschaftliche Koordinatorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin und des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

■ **Prof. Dr. med. Jutta Gärtner**
Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und Vorstandssprecherin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG)

■ Zentrum für Seltene Erkrankungen Rostock
Universitätsmedizin Rostock

Ernst-Heydemann-Str. 8
18057 Rostock
www.selten.med.uni-rostock.de

■ **Prof. Dr. med. Steffen Emmert**
Direktor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie der Universitätsmedizin Rostock und Leiter European Reference Network for Rare Skin Diseases Rostock
Stempelstrasse
1318057 Rostock
www.dermatologie.med.uni-rostock.de

■ **Dermapharm AG**
Medizinischer Informationsservice
Lil-Dagover-Ring 7
D-82031 Grünwald
www.dermapharm.de
service@dermapharm.de

■ **Patientenorganisation Selbsthilfe Ichthyose e.V.** / www.ichthyose.de

■ **AWMF Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Ichthyosen“**
(<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-043.html>)



Abbildung 2: (A) Nahaufnahme der Oberschenkelvorderseiten: Die typische lamelläre Schuppung einer mittelschwer ausgeprägten autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyose (ARCI) ist deutlich erkennbar. (B) Nahaufnahme vom oberen mittleren Rücken: Die typische lamelläre Schuppung einer schwer ausgeprägten autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyose (ARCI) ist deutlich erkennbar.

ris mit einer Häufigkeit von 1:100-1:250. Sie gehört zu den milder verlaufenden Ichthyosen und ist in erster Linie durch eine trockene, fein geschuppte Haut gekennzeichnet. Die Hautveränderungen zeigen sich erst im Alter von einigen Monaten. Ursache sind Mutationen in einem Gen, das den Bauplan für das Strukturprotein Filaggrin trägt. Bei Betroffenen besteht zusätzlich eine Neigung zur atopischen Dermatitis (Neurodermitis) oder eines allergischen Asthmas, da Filaggrin-Mutationen auch an der Entstehung dieser Erkrankungen beteiligt sind.

Weniger häufig ist die X-chromosomale Ichthyose (Steroid-Sulfatase-Mangel). Sie tritt fast ausschließlich bei Männern mit einer Häufigkeit von 1:4.000 (bezogen auf Männer) auf. Erste Symptome können sich bereits bald nach der Geburt als feine, helle Schuppen zeigen. Später entwickeln sich graue, dicke Schuppen. Ursache der X-chromosomalen Ichthyose ist ein genetisch bedingter Mangel an funktionsfähiger Steroid-Sulfatase. Dieses Enzym ist am Fettstoffwechsel der Epidermis beteiligt.

Neben diesen relativ häufigen Ichthyosen gibt es die Gruppe der autosomal-rezessiven kongenitalen Ichthyosen (ARCI). Sie weisen unterschiedliche genetische Ursachen auf und variieren entsprechend stark in Ausprägungen und Verläufen. Gemeinsam ist ihnen, dass sowohl die ererbte mütterliche als auch die väterliche Genkopie verändert sind (autosomal-rezessiver Erbgang) – aus diesem Grund gehören diese Varianten zu den seltenen bis extrem seltenen Ichthyosen. Die Hautveränderungen sind meist direkt nach der Geburt zu erkennen (kongenital). Manche Neugeborene sind von einer straffen Membran umhüllt, die an geöltes Pergament erinnert (Kollodiummembran) und später einreißt und abschuppt. In der mildesten Form heilt die Kollodiummembran nach einigen Tagen ab, wobei keine oder nur eine sehr leichte Schuppung zurückbleibt (self-healing collodion baby/self-improving congenital ichthyosis). Zu den ARCI gehören aber auch die Lamelläre Ichthyose, bei der sich dunkle, plattenförmige Schuppen ausbilden, und die schwerste Form, die Harlekin-Ichthyose, an der das betroffene Kind bereits im Mutterleib oder kurz nach der Geburt versterben kann. Eine weitere Ichthyose-Unterform sind blasenbildende Ichthyosen. Durch Fehler im Keratin ist die Haut instabil und neigt zur Blasenbildung. Die Haut eines betroffenen Neugeborenen ist stark gerötet; die oberste Hautschicht löst sich großflächig ab. Die Tendenz zur Blasenbil-

dung verringert sich im Laufe des Lebens, während die Verhornung zunimmt. Bei manchen Formen sind nicht nur die Haut, sondern auch weitere Organe beeinträchtigt (syndromale Ichthyosen). Zu diesen gehören beispielsweise das KID-, das Charnarin-Dorfman- und das Refsum-Syndrom. Weitere, ebenfalls sehr seltene Ichthyose-Syndrome, die zusätzlich mit einer ausgeprägten neuronalen Symptomatik und einer teilweise stark verkürzten Lebenserwartung einhergehen, sind Morbus Gaucher/Typ 2, Multipler Sulfatase-Mangel und das CEDNIK-Syndrom. Zu den syndromalen Ichthyosen gehört auch das Netherton-Syndrom, für das, neben weiteren möglichen Symptomen wie z. B. Entwicklungsrückstand und Kleinwuchs, Haaranomalien charakteristisch sind.

Zentren für Seltene Erkrankungen

Mit Ausnahme der Ichthyosis vulgaris gehören die Ichthyosen zu den seltenen Erkrankungen. Selten bedeutet, dass jede einzelne dieser höchst unterschiedlichen Erkrankungen weniger als fünf von 10.000 Menschen betrifft. In der Summe betrachtet sind sie jedoch häufig. Gemeinsam ist ihnen, dass die geringen Fallzahlen einzelner Erkrankungen die Forschung an neuartigen Diagnoseverfahren und Therapien erschweren, während die oftmals komplexen und überlappenden Krankheitsbilder eine eindeutige Diagnosestellung verzögern. Darüber hinaus gibt es oftmals nur sehr wenige Experten, die sich auf die Diagnose und Behandlung einer dieser Erkrankungen spezialisiert haben. Wird eine seltene Erkrankung vermutet, können die Zentren für seltene Erkrankungen wie beispielsweise das „Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen“ (ZSEG) oder das „Zentrum für Seltene Erkrankungen Rostock“ Hilfe bringen. Solche Zentren wurden deutschlandweit an Universitätskliniken konstituiert und unterstützen Patienten und behandelnde Ärzte bei der Suche nach einer eindeutigen Diagnose oder speziellen Therapieangeboten. Des Weiteren besteht eine Zentrenzusammenarbeit auch auf europäischer Ebene, den sogenannten Europäischen Referenzzentrumzentren zu seltenen Hauterkrankungen (ERNskin), dem Rostock angehört. Darüber hinaus hat die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) ein Forum für seltene Erkrankungen initiiert, um sich diesen besonders in Forschung und Lehre sowie der Krankenversorgung zu widmen.

Fahrtauglichkeit und Morbus Parkinson

Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms stellt für die Betroffenen oftmals einen schweren Schicksalsschlag dar. Dabei sind die meisten Symptome der Krankheit mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten gut behandelbar, so dass erst einmal kein Grund zur Sorge besteht. Trotz guter Therapie kann die Erkrankung zu Einschränkungen im Alltag führen – das gilt auch für die Fahrtauglichkeit. Die Problematik soll in diesem Artikel thematisiert werden.



Die Parkinson Erkrankung ist durch einen Mangel an dem wichtigen Botenstoff Dopamin in einigen Hirnarealen begründet.

Die typischen Symptome der Erkrankung wie verlangsamte Bewegungsabläufe, Bewegungsarmut, Muskelsteife, Zittern/Tremor und oftmals eine starre Mimik sind hinreichend bekannt. Daneben existiert noch eine Vielzahl weiterer, sogenannter nichtmotorischer Symptome, die auch die kognitiven Fähigkeiten betreffen können.

Betroffene Patienten sind auf eine adäquate Fortbewegungsmöglichkeit angewiesen. Die individuelle Fahrtauglichkeit kann jedoch durch die neurologische Erkrankung unterschiedlich stark eingeschränkt sein und bedarf unbedingt neben der medikamentösen Therapie einer stetigen ärztlichen Kontrolle.

Das Führen eines PKW hat in unserer Gesellschaft eine besonders hohe Wertigkeit. Das Fahrzeug ist ein Zeichen der individuellen Freiheit und Unabhängigkeit und ermöglicht insbesondere Menschen mit Krankheiten oder Behinderungen ihre Mobilität trotz der funktionellen Einschränkungen aufrecht zu erhalten. Personen, besonders die im ländliche Bereich leben, sind aufgrund des meist mangelhaften Vorhandenseins öffentlicher Verkehrsmittel auf die eigenständige Fortbewegung mit einem PKW angewiesen und werden es wahrscheinlich bis auf Weiteres auch bleiben. Gerade Patienten mit Bewegungseinschränkungen sind auf diese Option dringend angewiesen, um die

erforderlichen Arzttermine wahrnehmen und die Versorgung mit Alltagsgütern und Medikamenten sichern zu können.

Das Thema der Fahrtauglichkeit ist aus diesen Gründen von essentieller Bedeutung zur Aufrechterhaltung des gewohnten, selbst bestimmten Lebens sowohl bei Krankheit als auch im Alter. Der Gesetzgeber hat für eine Vielzahl von Erkrankungen Einschränkungen in Bezug auf die Fahrtauglichkeit ausgesprochen und diese somit reglementiert. Zu diesen Erkrankungen zählt auch der Morbus Parkinson. Die kognitiven und motorischen Beeinträchtigungen erfordern eine kritische Auseinandersetzung des Patienten mit dem Thema. Hierbei ist der Facharzt / Neurologe ein wichtiger Ansprechpartner. Das Patienten- bzw. Aufklärungsgespräch über die psychosozialen Auswirkungen sollte deshalb dieses oftmals sensible Thema beinhalten.

Die Gesetzeslage

Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms hat für die Betroffenen eine Reihe von Auswirkungen, die ihren Alltag in erheblicher Weise beeinflussen und verändern können. In diesem Artikel soll über die Fahrtauglichkeit von Parkinson-Patienten berichtet werden, die oftmals im Gespräch zwischen Arzt und Patient nicht ausreichend thematisiert wird.

Die Therapie der Parkinson-Patienten erfolgt entweder durch den Ersatz des Botenstoffes Dopa, der dem Gehirn fehlt, oder durch eine Sensibilisierung der dopaminergen Zellen durch die sogenannten Dopaminagonisten. Hierbei steht eine Vielzahl verschiedener Medikamente zur Verfügung, die entweder als Tabletten eingenommen werden oder auch als transdermales Pflaster auf die Haut geklebt werden.

Der Gesetzgeber hat genaue Vorgaben für die Fahrtauglichkeit von Parkinson Patienten gemacht (siehe Textkasten). Demnach ist eine Fahrtauglichkeit nur bei einer ganz leichten Ausprägung der Erkrankung oder bei erfolgreicher medikamentöser Therapie gegeben.

Die Beurteilung obliegt dem befähigten Neurologen. Die Fahrtauglichkeit bezeichnet dabei die



Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

generelle Fahreignung, während die Fahrfähigkeit oder Fahrtüchtigkeit die situations- und zeitbezogene Fähigkeit ein Fahrzeug zu führen beschreibt. Dies trifft beispielsweise für Alkoholkonsum zu, aber auch für die Nebenwirkungen verschiedener Medikamente.

Wer unter einer extrapyramidalen (oder zerebellaren) Erkrankung leidet, die zu einer herabgesetzten Leistungs- und Belastungsfähigkeit führt, ist nicht in der Lage, den gestellten Anforderungen zum Führen von Kraftfahrzeugen der Gruppe 2 gerecht zu werden. Die Fähigkeit, Kraftfahrzeuge der Gruppe 1 sicher zu führen, ist nur bei erfolgreicher Therapie oder in leichteren Fällen der Erkrankungen gegeben. Sie setzt die nervenärztliche/neurologische und, je nach den Umständen, psychologische Zusatzbegutachtung voraus. Nachuntersuchungen in Abständen von 1, 2 und 4 Jahren sind je nach den Befunden, die der Einzelfall bietet, zur Auflage zu machen.

Begutachtungsleitlinien zur Kraftfahreignung des Bundesministeriums für Verkehr

Zahlen und Fakten

Das Führen eines KFZ stellt einen hohen Anspruch an die kognitiven und motorischen Fertigkeiten eines Menschen. Im städtischen Raum ist dieser Anspruch erfahrungsgemäß ungleich höher als im ländlichen Raum. Über 80% der Parkinson-Patienten haben einen Führerschein und etwa 60% davon nutzen einen PKW. Nach wissenschaftlichen Untersuchungen waren etwa 15% der erkrankten Patienten in einen Unfall verwickelt, dabei 11% schuldhaft. Die Unfallrate und die Schwere der motorischen Einschränkungen stehen dabei in keiner direkten Korrelation; vielmehr spielen andere Faktoren ebenfalls eine wichtige Rolle. Zu den wichtigsten Risikofaktoren zählen neben dem Alter, die Kognition und Sehstörungen. Ein guter Indikator für die Einschränkungen der Fahrtauglichkeit ist der Beifahrer, der die kritischen Situationen oftmals besser und früher wahrnimmt, als der Parkinson-Patient bzw. Fahrzeugführer selbst.

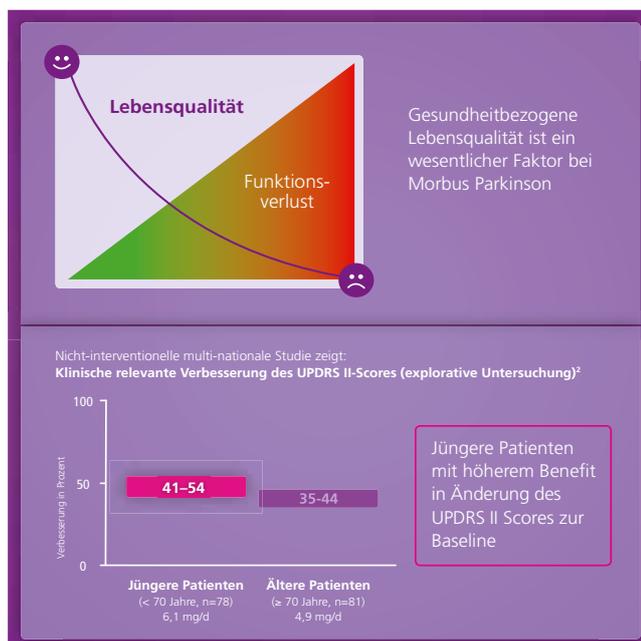
Die Parkinson-Erkrankung läßt sich heutzutage über viele Jahre mit Medikamenten gut behandeln; die motorischen Symptome verschwinden unter der zielgerichteten Therapie oftmals vollständig. Diese Zeit der sehr guten Medikamentenwirkung (sog. Honeymoon) hat bei jedem Patienten eine unterschiedliche Dauer. Das Nachlassen der positiven Medikamentenwirkung wird von den Patienten oftmals in zeitlicher Abhängigkeit zur Tabletteneinnahme bemerkt. Einige Patienten entwickeln unkontrollierbare Bewegungen, die einer medikamentösen Umstellung bedürfen.

Genauso wichtig wie die motorischen Einschränkungen sind die kognitiven Veränderungen, die oft nicht ausreichend beachtet werden. Das Führen eines KFZ erfordert das komplexe Zusammenspiel mehrerer unterschiedlicher Strukturen des ZNS und der Sinnesorgane.

Optische Informationen müssen in ihrem Bedeutungsgehalt erfaßt und kognitiv verarbeitet werden: Das rote Ampellicht der Abbiegespur darf nicht mit dem der Geradeausspur verwechselt werden, die Geschwindigkeit entgegenkommender Fahrzeuge muß mit der eigenen Geschwindigkeit abgeglichen werden. Das Handeln muß einer Zielorientierung entsprechen, die die unterschiedlichen Informationen erfaßt, abgleicht und in die eigenen Handlungen einfließen läßt. Dabei ist es notwendig die gesamte Fahrzeit eine ausreichende Konzentration aufrecht zu erhalten, auch und insbesondere in monotonen Situationen. Potentielle Ablenkungen durch Mitfahrer oder Nachrichten aus dem Radio dürfen den Fahrer nicht beeinflussen; gleichzeitig müssen relevante Informationen jedoch erfaßt, umgesetzt und integriert werden. Dies kann die Warnung vor einem Kind auf der Straße oder einem Unfall sein, die Nachricht über einen Geisterfahrer im Radio oder die Ansage aus dem Navigationssystem. Gerade die Vielzahl an Informationen mit denen ein Fahrer in modernen PKW konfrontiert wird, stellt in diesem Zusammenhang eine Herausforderung dar. Die Technik ist hier oftmals kein Segen, sondern für viele betroffene Patienten eine Belastung und mancher Autofahrer wünscht sich die alten Zeiten ohne Navigationsgerät, Fahrspurerkennung, digitale Nachrichten, Fahrassistenz usw. zurück.

Die Aufmerksamkeitsverteilung zwischen den verschiedenen Informationsquellen, aber auch der Wechsel von Monotonie zu hoher Konzentration muß kognitiv bewältigt werden. Parkinson-Patienten zeigen hierbei oftmals Einschränkungen, lange bevor sich motorische Symptome einstellen, die zu einem erkennbaren Defizit der Fahrtauglichkeit führen. Die motorische Reaktionen müssen rechtzeitig erfolgen, die Bewegungen mit der richtigen Geschwindigkeit und der richtigen Kraft ausgeführt werden, damit die Bremsung nicht zu langsam, aber auch nicht zu abrupt erfolgt. Die Reaktionsfähigkeit und Reaktionsgeschwindigkeit dürfen nicht relevant eingeschränkt sein. Unter Berücksichtigung der vorgenannten Tatsachen muß die psychische Voraussetzung bestehen, die motorischen Handlungen mit der notwendigen Sorgfalt einer-

Mit ansteigendem Lebensalter nehmen die Symptome der Parkinson-Erkrankung einen immer stärkeren Einfluß auf die Lebensqualität betroffener Patienten. Insbesondere jüngere Patienten profitieren von der gezielten medikamentösen Therapie (im Beispiel an Rotgotin) in besonderem Maße.



seits und der erforderlichen Schnelligkeit andererseits auszuführen. Dabei darf eine übertriebene Vorsicht nicht dazu führen, dass andere Verkehrsteilnehmer gefährdet werden.

Aus diesen Ausführungen wird deutlich, welch komplexes Verhalten das Führen eines PKW erfordert und erklärt vielleicht auch, weshalb es bis zum heutigen Tag nicht gelungen ist, PKW ausschließlich mit künstlicher Intelligenz zu steuern. Die Einschätzung der kognitiven Voraussetzungen stellt für den Patienten und den Arzt die größte Herausforderung dar.

Anforderungen an die Patienten

Jeder Verkehrsteilnehmer hat die Pflicht seine Eignung zur Teilnahme am Straßenverkehr zu prüfen und bei Unsicherheit ärztlichen Sachverstand einzuholen. Bestehen Zweifel an der eigenen Fahreignung, sollte dies gegenüber dem Arzt unbedingt thematisiert werden. Die Beurteilung, inwieweit eine Einschränkung der Fahrtauglichkeit vorliegt, muß durch einen auf diesem Gebiet erfahrenen Neurologen erfolgen, gegebenenfalls ist ein psychologisches Gutachten einzuholen oder eine Fahrprobe durchzuführen. Wir empfehlen unseren Patienten grundsätzlich eine solche Fahrprobe mit einem Fahrlehrer durchzuführen. Der Fahrlehrer dokumentiert die Defizite, aber auch die positiven Eigenschaften und auf der Basis dieser Einschätzung kann der Neurologe dann die Fahrtauglichkeit beurteilen. Diese Leistung wird von den Krankenkassen nicht bezahlt und muß daher vom Patienten getragen werden. In Abhängigkeit von der Dynamik und der Schwere der Erkrankung ist eine Nachbeobachtung in vom Gesetzgeber festgelegten Intervallen notwendig.

Wir raten jedem Patienten mit diesem Thema offensiv umzugehen. Auch im Fall eines passiv verschuldeten Unfalls kann der Patient in eine Bringschuld geraten, wenn der Unfallgegner Zweifel an der Fahreignung äußert und die Polizei diese Einschätzung teilt. Und auch im Falle eines unverschuldeten Unfalls könnten sich (in der Aufregung des Ereignisses) die Parkinsonsymptome verstärken und die gesamte Situation negativ beeinflussen. Sofern die Polizei ebenfalls Zweifel an der Fahrtauglichkeit hat, wird seitens der Behörde eine Fahrtauglichkeitsuntersuchung angeordnet. In diesem Fall ist der Patient in einer wesentlich schlechteren Position, da ein Unfallereignis stattgefunden hat und somit eine andere Ausgangslage der Begutachtung besteht. Ich rate daher jedem Patienten: Gehen Sie offen mit dem Thema um, sprechen sie ihren Arzt an und lassen sich begutachten, bevor ein Schaden eingetreten ist.

Einfluss der Medikation auf die Fahrtauglichkeit

Nicht nur die Erkrankung selbst – auch die Wirkung der Medikation – kann die Fahreignung negativ beeinflussen. Neben den negativen Effekten auf

die kognitive Leistungsfähigkeit ist hierbei insbesondere die Auslösung von Müdigkeit und auch Sekundenschlaf zu nennen. Das Schlafverhalten ist bei Parkinson-Patienten häufig bereits zu Beginn der Erkrankung gestört und Tagesmüdigkeit ein häufiges Symptom. Die tageszeitlichen Effekte von Müdigkeit berühren die Fahrfähigkeit, also die situations- und zeitbezogene Fertigkeit ein Fahrzeug zu führen, und müssen von jedem Fahrzeugführer geprüft werden, unabhängig von einer spezifischen Erkrankung. Gerade der Sekundenschlaf stellt ein besonderes Problem dar, er kann jederzeit unvermittelt auftreten, weshalb Personen, die an Sekundenschlaf leiden, kein PKW führen dürfen.

Gleiches gilt für Sehstörungen in ihren verschiedenen Ausprägungen. Neben Doppelbildern zählen hierzu Einschränkungen der Sehschärfe, des Kontrastsehens, aber auch Störungen des visuell räumlichen Sehens. Leiden Patienten unter Halluzinationen, ist die Fähigkeit zum Führen eines Pkw ebenfalls aufgehoben. Selten führen die Medikamente zu einer Veränderung des Verhaltens. Im Falle einer vermehrten Rücksichtslosigkeit oder Aggressivität oder bei vermehrtem Auftreten risikofreundlichen Verhaltens können sich Einschränkungen für die Fahrtauglichkeit ergeben. Nicht unerwähnt bleiben dürfen in diesem Zusammenhang die motorischen Beeinträchtigungen wie Tremor, Dyskinesien oder unvorhersehbare Phasen der Steifigkeit (off-Phasen).

Aus den bisherigen Ausführungen läßt sich ableiten, dass es sich hierbei keinesfalls um ein einfaches Thema handelt. Der Gesetzgeber berücksichtigt bei der Frage der Fahreignung jedoch auch die Kompensationsmöglichkeiten, die die Betroffenen aufgrund von Gewöhnung, veränderter Verhaltenssteuerung oder einer rücksichtsvollen Einstellung aufweisen können. Die meisten Parkinson-Patienten fahren dementsprechend unsicherer als eine vergleichbare Altersgruppe, aber immer noch hinreichend sicher, um am Straßenverkehr teilzunehmen. Die Gutachter sind befugt entsprechende Einschränkungen auszusprechen, beispielsweise das Fahren in gewohnter Umgebung oder mit einer maximalen Geschwindigkeit. Die ist besonders in ländlicher Umgebung von großer Relevanz, denn neben der ungleich höheren Angewiesenheit auf ein Fahrzeug sind die Herausforderungen in dieser Umgebung gewöhnlich geringer als in der Stadt.

Patienten und Ärzte sollten sich bemühen, dieses für uns alle wichtige Thema anzusprechen und einen offenen, vertrauensvollen Umgang damit zu praktizieren. Selbstverständlich stehen Ärzte immer hinter ihren Patienten und unterstützen sie in jeder Hinsicht – gleichzeitig verlangen Gesetzgeber und Gesellschaft jedoch, dass Mediziner ihren Verpflichtungen zur Aufklärung und zum Schutz Unbeteiligter vor den Auswirkungen einer Erkrankung nachkommen. Deshalb muss die Frage der Fahrtauglichkeit offen und transparent beantwortet werden. Die Fahrprobe bietet hierbei ein wichtiges Indiz, Maßstab bleibt jedoch die Einschätzung des Facharztes.



Informationen

■ **Prof. Dr. med. Dirk Woitalla**
Chefarzt der Klinik für Neurologie
St. Josef-Krankenhaus Kupferdreh
Heidbergweg 22-24
45257 Essen
Tel. (0201) 455-1701
www.contilia.de

■ **LegaPlus – das Therapiebegleitprogramm bei Morbus Parkinson**
LegaPlus-Schwesternservice
Serviceteam / telefonische Beratung
Mo bis Fr von 08:00 bis 18:00 Uhr
Tel. 0800 70 70 70 6
www.legaplus.bayer.de
www.leganto.bayer.de

Anaphylaxie – ein häufig unterschätztes Risiko

Trotz potentiell lebensbedrohlicher Symptome wird eine Anaphylaxie in vielen Fällen nicht rechtzeitig erkannt und nicht entsprechend behandelt. Da Anaphylaxien häufig ohne vorherige Anzeichen auftreten, ist die Identifizierung von Risikopatienten besonders wichtig. Vor allem bei Asthmapatienten, die zusätzlich unter Nahrungsmittelallergien leiden, sollte die Möglichkeit einer Anaphylaxie unbedingt in Betracht gezogen werden. Für den Notfall sollten Risikopatienten einen Adrenalin-Autoinjektor bei sich tragen und mit der Anwendung hinreichend vertraut sein.

Anaphylaxie ist eine schwere, systemische Reaktion, die durch allergische oder nichtallergische Trigger ausgelöst wird. Sie kann den gesamten Organismus betreffen und ist charakterisiert durch ein schnelles Auftreten lebensbedrohlicher Atemwegs- oder Kreislaufprobleme, die zumeist mit Veränderungen der Haut oder der Schleimhäute einhergehen. Während bei Erwachsenen Insektengifte (55%) und Medikamente (wie Penicillin, Anästhetika) mit 21% klassische Auslöser einer Anaphylaxie darstellen, sind im Kindesalter Nahrungsmittel wie Erdnüsse oder Milch mit 58% die häufigsten Auslöser einer schweren Anaphylaxie.

Epidemiologische Untersuchungen zeigen jährliche Inzidenzraten von 2 – 4 Personen pro 100.000 Einwohner in Deutschland bzw. 7 bis 50 pro 100.000 Einwohner in den USA, Großbritannien und Australien, wobei bei der Varianz der Studien die fehlende einheitliche Definition einer Anaphylaxie zu berücksichtigen ist. Zudem lassen sich hohe Dunkelziffern vermuten. Unbehandelt treten im Extremfall ein bis drei durch Anaphylaxie bedingte Todesfälle im Jahr pro eine Million Einwohner auf. Laut aktueller Untersuchungen nehmen die Inzidenzraten für Anaphylaxien sowie für Anaphylaxie-bedingte Krankenhausaufenthalte weltweit zu, wobei für nahrungsmittelinduzierte Anaphylaxien sogar ein jährlicher Anstieg von 9,8% in den Jahren 2001-2010 verzeichnet werden konnte.

Auch wenn das wiederholte Auftreten einer Anaphylaxie sehr wahrscheinlich ist, sind Anaphylaxien häufig unvorhersehbar. So zeigten die Ergebnisse einer Studie, dass bei 66% der Todesfälle durch Insektengifte und 75% der Todesfälle durch Medikamente zuvor keinerlei Symptome auftraten, die auf eine mögliche Anaphylaxie hätten hinweisen können.

Anaphylaxie hat viele Gesichter

Hat im Körper bereits eine Sensibilisierung mit dem Antigen stattgefunden (Erstkontakt), führt ein erneuter Allergen-Kontakt IgE-vermittelt zur Aktivierung von Mastzellen mit anschließender Freisetzung von Mediatoren, die die klinische Wirkung an den verschiedenen Organsystemen vermitteln. Eine zentrale Rolle nimmt hier das Histamin ein. Es verursacht z. B. Juckreiz und Ausschlag auf der Haut, gastrointestinale Beschwerden sowie eine sofortige Erweiterung der Blutgefäße mit nachfolgendem teils dramatischem Blutdruckabfall, der bereits nach wenigen Minuten zu Bewusstlosigkeit und einem Herz-Kreislauf-Stillstand führen kann. Neben der kardialen Problematik sind respiratorische Symptome ausgelöst durch eine Bronchialobstruktion die häufigste Todesursache bei anaphylaktischen Notfällen. Eine nahrungsmittelinduzierte Anaphylaxie geht häufig mit einem solchen respiratorischen Versagen einher: Eine Studie zeigte, dass 86 % der Nahrungsmittelallergiker,



Prof. Dr. med. Ludger Klimek

die eine tödlich anaphylaktische Reaktion erlitten haben, erstickt sind. Entsprechend der Organbeteiligung und Intensität der klinischen Symptomatik erfolgt eine Klassifizierung der Anaphylaxie in vier Schweregrade.

Schnelles Handeln rettet Leben

Die Symptome setzen meist akut ein, können abhängig vom Patienten in unterschiedlicher Weise gleichzeitig oder nacheinander auftreten, sich innerhalb von Minuten verstärken und im Extremfall tödliche Folgen haben. Somit bedürfen Patienten mit akuter Anaphylaxie einer unverzüglichen Behandlung. Deutsche und europäische Leitlinien empfehlen als First-Line-Therapie in einer Notfallsituation die intramuskuläre Applikation von Adrenalin. Adrenalin wirkt in vielfältiger Weise positiv bei anaphylaktischen Reaktionen. Es wirkt blutdrucksteigernd, in dem es die Gefäße verengt sowie die Herzfrequenz und Kontraktionskraft erhöht, es fördert den Rückgang von Ödemen, erweitert die Bronchien und verringert die Ausschüttung entzündungsfördernder Botenstoffe. So verhindert die sofortige Verabreichung von Adrenalin das Fortschreiten der Anaphylaxie, verbessert die Prognose und reduziert Krankenhausaufenthalte und Todesfälle, während eine zu späte Verabreichung die schwerwiegenden, im Extremfall tödlichen Folgen nicht mehr verhindern kann.

Nach aktuellen Daten aus dem europäischen Anaphylaxie-Register wird Adrenalin von ärztlichen Fachkräften jedoch nur bei 25 % der Anaphylaxie-Patienten verabreicht; und Adrenalinautoinjektoren zur Selbstapplikation durch den Patienten oder Begleitpersonen nur bei 12 % der Anaphylaxiepatienten eingesetzt. Zudem zeigten Studien, dass bis zu 50% der Patienten den Adrenalin-Autoinjektor im Notfall nicht bei sich trugen. Somit sollten nicht nur Ärztgruppen und verwandte Gesundheitsberufe, sondern auch Risikopatienten unbedingt vermehrt aufmerksam gemacht werden, dass Adrenalin-Autoinjektoren lebensrettend sein können.

Verstärkende Faktoren unbedingt berücksichtigen

Nicht nur die auslösenden Allergene sind bedeutend für das Auftreten einer Anaphylaxie, auch gleichzeitig beim Allergenkontakt vorliegende Summations- oder Augmentationsfaktoren können den Schweregrad zusätzlich erhöhen und eine Anaphylaxie provozieren. Dazu zählen z. B. psychischer Stress, schwere Herz-Kreislaufkrankungen, Einnahme von Medikamenten (z. B. β -Blocker, ACE-Hemmer, NSAR) oder erhöhte basale Serumtrypsin/Mastozytose. Ebenso kann durch körperliche Anstrengung eine Anaphylaxie ausgelöst werden: Untersuchungen zeigten sogar, dass körperliche Anstrengung der häufigste Kofaktor bei nahrungsmittelabhängiger Anaphylaxie ist. Besondere Vorsicht ist bei Weizen geboten, der als häufiger Verursacher einer anstrengungsinduzierten Nahrungsmittelanaphylaxie gilt. Anstrengungsinduzierte Anaphylaxie kann ebenso durch Medikamente und/oder Insektengifte hervorgerufen werden. Die Relevanz dieser gleichzeitig auftretenden Augmentationsfaktoren zeigte eine Studie von Worm et al., die verstärkende Kofaktoren bei 65% der Erwachsenen und 29% der Kinder bei wiederholt auftretender Anaphylaxie identifizierte.



Notfallset

Abhängig vom Auslöser der Anaphylaxie (vermeidbar/nicht vermeidbar) wird dem betroffenen Patienten ein Notfallset verordnet, bestehend aus einem Adrenalin-Autoinjektor, einem oralen Antihistaminikum und Glukokortikoid sowie ggf. einem Asthma-Spray (z. B. Salbutamol). Aus praktischen Erwägungen empfiehlt es sich, Antihistaminikum und Glukokortikoid je nach Verfügbarkeit in Form von Schmelztabletten oder Tropfen zu verordnen. Die Medikamente können so auch ohne Wasser geschluckt werden bzw. im Fall auftretender Schwellungen im oberen Atem-Schlucktrakt leichter eingenommen werden.

Der Adrenalin-Autoinjektor ermöglicht gefährdeten Patienten eine Selbstverabreichung im Notfall und ist essentieller Bestandteil des Anaphylaxie-Notfallsets. In Deutschland sind mehrere Modelle zugelassen, erhältlich in den Dosierungen 150 µg (Fastjekt®: 7,5–25 kg KG, andere Autoinjektoren: 15–30 kg KG), 300 µg (Fastjekt®: >25 kg KG, andere Autoinjektoren: >30 kg KG) und 500 µg Epinephrin (für Erwachsene und Jugendliche; Angaben in Klammern gemäß Herstellerinformation). Ein Autoinjektor mit der Dosierung 150 µg (Fastjekt®) ist zugelassen ab 7,5 kg KG. Es gibt Hinweise, dass auch mit anderen Autoinjektoren eine Dosis von 150 µg Epinephrin keine Gefährdung für gesunde Kinder von 10–15 kg KG darstellt.

Eine Schulung zur korrekten Handhabung des Autoinjektors ist unerlässlich, da sich die in Deutschland erhältlichen Modelle in ihrer Handhabung unterscheiden. Ggf. sollten auch Angehörige in die Schulung mit einbezogen werden.

Die Anaphylaxie-Schulung ist eine der wichtigsten Präventivmaßnahmen für den Patienten zur Vermeidung weiterer Anaphylaxien. Zu diesem Zweck bietet die Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Edukation (AGATE) ein Schulungsprogramm für Anaphylaxie-Patienten (www.anaphylaxieschulung.de).

Fazit

Patienten mit einer Anaphylaxie sollten mit einem Notfallset ausgestattet werden. Eine ambulante allergologische Ursachenabklärung mit Auslotung therapeutischer Optionen und Präventivmaßnahmen ist notwendig. Der Patient sollte einen Allergiepass erhalten und diesen sowie den Adrenalin-Autoinjektor stets mit sich führen.

Literatur beim Verfasser

Asthma zählt zu den Hauptrisikofaktoren

Auch ohne Anaphylaxie in der Vorgeschichte zählen Allergiker zu den Hauptrisikopatienten. Patienten mit systemischer allergischer Reaktion und Asthma bronchiale, mit zunehmendem Schweregrad der Symptomatik der systemischen allergischen Reaktion, mit systemischer Allergie auf potente Allergene wie Erdnüsse, Baumnüsse und Sesam oder Patienten, die bereits auf winzige Mengen des Allergens reagieren, haben ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko und sollten daher einen Adrenalin-Autoinjektor bei sich tragen und für den Ernstfall wiederholt trainiert worden sein.

Zur Risikoeinschätzung

Unterschiedliche Allergien beeinflussen sich gegenseitig und erhöhen die jeweilige Prävalenz. Nachweislich besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen allergischer Rhinitis und allergischem Asthma, die sich in der anatomischen Besonderheit des nasobronchialen Luftwegs als funktionelle Einheit begründet. Des Weiteren ist bei Asthmatikern die Häufigkeit für Nahrungsmittelallergien erhöht; eine frühe Sensibilisierung auf Nahrungsmittelallergene im ersten Lebensjahr steigert wiederum die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung von Asthma. Asthma stellt einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer Anaphylaxie dar, wobei das Risiko einer Anaphylaxie mit dem Schweregrad der Asthmaerkrankung zunimmt. Insbesondere schlecht eingestellte Asthmapatienten und solche, die zusätzlich Nahrungsmittelallergien aufweisen, sind einem erhöhten Anaphylaxierisiko ausgesetzt. In einer kanadischen Studie wurde beobachtet, dass von den Kindern, bei denen innerhalb eines Jahres erneut eine Nahrungsmittelanaphylaxie auftrat, ca. jedes dritte Kind zusätzlich an Asthma erkrankt war. Neben Asthma treten weitere atopische Erkrankungen bei Anaphylaxiepatienten vermehrt auf, z. B. atopische Dermatitis (umgangssprachlich Neurodermitis) und allergische Rhinitis.

Aufgrund des häufig gleichzeitigen Auftretens verschiedener allergischer Erkrankungen sollte man die Möglichkeit einer Anaphylaxie und die entsprechende Notfallschulung bei Allergikern immer im Blick behalten. Neben Allergenkenz und der Beachtung von Augmentationsfaktoren kann die Kontrolle und Behandlung weiterer bestehender Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis das Auftreten einer Anaphylaxie oftmals verhindern.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Ludger Klimek
Präsident des Ärzteverbandes
Deutscher Allergologen
Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10
D-65183 Wiesbaden
phone: +49-611-308 608-0
www.Allergiezentrum.org

www.mein-fastjekt.de
www.achtung-allergie.de
www.daab.de
www.anaphylaxieschulung.de
www.anaphylaxie-experten.de

Allergologie im Kloster

Interdisziplinäres Symposium und Workshop, 17. und 18. Mai 2019 in den historischen Räumlichkeiten von Kloster Eberbach in Eltville, Rheingau

Hauptvorträge am FREITAG im Mönchsrefektorium
Freitag, den 17. Mai 2019, 14:00 – 16:00 Uhr

- Versorgungssituation in der Allergologie in Deutschland
- Das Kontaktekzem: Eine interdisziplinäre Aufgabe in Dermatologie, Pädiatrie und HNO
- Update Anaphylaxie: Spannende Register-Daten
- Adrenalin und Anaphylaxie – Gedanken zur Überarbeitung der aktuellen Leitlinie

Hauptvorträge am SAMSTAG in der Basilika
Samstag, den 18. Mai 2019, 09:00 – 13:30 Uhr

- Asthma-Trainer und Fußball-Trainer: Was ist eigentlich der Unterschied?
- Urtikaria: Was gibt's Neues? Biologika und mehr...
 - Hausstaubmilben-Asthma: Besser diagnostizieren und therapieren mit inhalieren – ingestieren – insistieren???
 - Der Placebo-Effekt in der Allergologie: Die ideale Therapieoption?
 - Allergen-Immuntherapie bei Nahrungsmittelallergien: Eine neue Ära beginnt
 - New ARIA guidelines: Care pathways for allergic diseases
 - Workshops für Ärzte

■ Informationen

Zentrum für Rhinologie und Allergologie
Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Ludger Klimek
An den Quellen 10, 65183 Wiesbaden
T: +49 (0)611 / 308 608 – 290, F: +49 (0)611 / 308 608 – 295
info@allergologie-im-kloster.org
www.allergologie-im-kloster.org



Allergietagebuch online „MACVIA-ARIA“

Das Allergietagebuch von MACVIA-ARIA ermöglicht es Allergieklienten, Symptome der allergischen Rhinitis (Entzündung der Nasenschleimhaut) und weitere allergisch bedingte Komorbiditäten wie Entzündungen der Nasennebenhöhlen (Sinusitis) und Asthmasymptome sowie den täglichen Arzneimittelbedarf zu dokumentieren. Dies hat sich als besonders wertvoll herausgestellt, um die Verlaufskontrolle bei der Hyposensibilisierungsbehandlung für Patient und Arzt besser dokumentierbar zu machen.

Das Allergietagebuch fürs Smartphone wurde vom Projekt „MASK-Rhinitis“ (MACVIA-ARIA Sentinel network) ins Leben gerufen. ARIA steht dabei für „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma“. Die App wurde von einem internationalen Team aus weltweit führenden Allergologen entwickelt.

Die tägliche Symptombewertung wird in der Allergietagebuch-App mittels validierten Messungen erfasst, die als Grad der Symptomkontrolle interpretiert werden können. Die Bewertungsskala stellt sich als eine einfache Linie dar, die nur angetippt werden muss, um die Fragen

zu den Symptomen zu beantworten. Auch die täglich verwendeten Arzneimittel werden dokumentiert. Die Symptombewertung und der Arzneimittelbedarf können auch während des Tages aktualisiert werden. Dadurch soll die Erkrankung besser kontrollierbar und die Kom-

munikation zwischen Arzt und Patient verbessert werden. Die Ergebnisse werden in Graphiken dargestellt, sodass die Symptome, über eine längere Zeitspanne zu bewerten sind. Im Tagebuch findet sich auch eine Erinnerungsfunktion, die den Patienten unterstützen soll, die Symptome regelmäßig zu dokumentieren. Bei einer Verschlechterung der Symptomatik, schlägt die App dem Allergiker einen Arztbesuch vor.

In einer Studie haben Jean Bousquet und Kollegen die App beziehungsweise die durch die App gewonnenen Daten ausgewertet. Dazu wurden die Angaben der ersten 730 Allergietagebuch-Nutzer geprüft.

Die Analyse der Ergebnisse bescheinigt der App eine hohe Nutzer- bzw. Patientenfreundlichkeit – die grundlegenden Fragen wurden von allen Teilnehmern korrekt beantwortet. Darüber hinaus konnten zur Klassifizierung der Rhinitis einfache phänotypische Charakteristika identifiziert werden. Entsprechend der Anzahl der Symptome, die die Patienten in der Allergietagebuch-App notierten, schienen die täglichen sozialen und beruflichen Beeinträchtigungen bei Allergikern mit Rhinorrhö (starke Absonderung von Nasensekret) übereinstimmend stärker zu sein.

Die Ergebnisse der Studie sollen zukünftig noch durch Analysen einer größeren aus der App gewonnenen Datenmenge (mehr App-Nutzer) sowie weiteren Untersuchungen validiert werden, so das Fazit der Studienautoren.

Die MACVIA-ARIA-App ist derzeit in 15 verschiedenen Sprachen erhältlich und steht zum kostenlosen Download im Google Play Store oder im Apple Store zur Verfügung.

Konsensusempfehlung des internationalen Expertennetzwerkes ARIA-MASK

Welche Pharmakotherapie für Patienten mit allergischer Rhinitis (AR) die richtige ist, hängt von verschiedenen Faktoren wie Alter, den vorherrschenden Symptomen und deren Ausprägungsgrad, Vorlieben der Patienten sowie Kosten der Therapie ab. Zudem sollte die Behandlung auf die Dauer der Allergenexposition und der daraus resultierenden Symptome angepasst werden. Hierbei kann ein clinical decision support system (CDSSs) helfen, das von MASK derzeit erarbeitet wird. Es fußt auf evidenz-basierten Grundlagen, auf deren Basis ein Therapiealgorithmus entwickelt wird sowie einem (bidirektionalen) Arzt-Patienten-Kommunikationssystem.

MASK (MACVIA-ARIA Sentinel NetworK for Allergic Rhinitis) ist ein Expertennetzwerk zur europaweiten Überwachung der allergischen Rhinitis. Es gehört zur Initiative **MACVIA-ARIA (Contre les MALadies Chroniques pour une Vieillesse Actif – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)**, die im Rahmen der Europäischen Innovationspartnerschaft „Aktives und gesundes Altern“ gegründet wurde.

Der im letzten Jahr von MASK vorgestellte Algorithmus soll dazu dienen, abhängig von der Schwere der Ausprägung bzw. von dem Grad der Symptomkontrolle die individuell wirksamste Therapieoption für jeden AR-Patienten zu finden. Patient und Arzt werden hier gleichermaßen verstärkt in die Pflicht genommen: Ob die Behandlung anschlägt, soll der Patient täglich überprüfen. Er erfasst den Grad seiner Symptomkontrolle mittels visueller Analogskala vorzugsweise elektronisch via Smartphone-App, während der behandelnde Arzt, nach engmaschiger Betreuung des Patienten und Bewertung der VAS-Scores, die medikamentöse Therapie – gemäß des step-up/step-down Prinzips – entsprechend anpasst.

Konkret spricht MASK folgende Empfehlungen für ein optimiertes Therapiemanagement der AR aus:

– Eine individualisierte Herangehensweise, geprägt vom step-up/step-down Prinzip analog zur Asthma Therapie, wobei zwischen therapie-naiven und vorbehandelten Patienten zu differenzieren ist.

Folgende Aspekte sind bei der Auswahl einer geeigneten medikamentösen Therapie zu berücksichtigen:

- Adhärenz bzw. Compliance des Patienten
- Individuelle Vorlieben des Patienten (Art der Anwendung, Angst vor Nebenwirkungen, Erfahrungen)
- Mögliche Nebenwirkungen
- Kosten
- Die Einbeziehung früherer medikamentöser Behandlungen und deren Wirksamkeit in die Entscheidung für die aktuelle Therapie
- Die regelmäßige Überprüfung des Behandlungserfolges mittel VAS.



Prof. Dr. med. Ludger Klimek

Die schrittweise Steigerung der Therapie (step-up) beinhaltet die folgenden Therapieoptionen:

■ Schritt 1 (bei milder Symptomatik)

Intranasale oder nicht-sedierende orale H1-Antihistaminika

■ Schritt 2 (bei mittelschwerer bis schwerer Symptomatik und/oder persistierender AR)

Intranasale Kortikoide (ggf. in steigender Dosierung)

■ Schritt 3 (weiterhin unkontrollierte Symptome (derzeit oder in der Vergangenheit))

Kombination aus einem intranasalen Kortikosteroid und einem intranasalen Antihistaminikum, ggf. andere therapeutische Maßnahmen

■ Schritt 4 (weiterhin unkontrollierte Symptome)

Ggf. orale Kortikosteroide (kurzzeitige Gabe), intraokulare Cromone, intraokulare H1-Antihistaminika

Ob die Behandlung anschlägt oder ggf. angepasst werden muss, soll zeitnah (1-7 Tage) durch den behandelnden Arzt überprüft werden. In jedem Fall gilt es, die Therapieadhärenz bzw. die korrekte Anwendung/Handhabung der Präparate in die Beurteilung mit einzubeziehen.

Ein step-down kann – nach ein paar Tagen guter/kompletter Symptomkontrolle – erwogen werden. Schritt 3 sollte die bevorzugte Behandlungsoption darstellen, wenn Patienten trotz Monotherapie symptomatisch bleiben oder sich in der Vergangenheit eine Behandlung als unwirksam erwiesen hat.

Der AeDA-Präsident Prof. Dr. med. Ludger Klimek hat gemeinsam mit einem Team der Charité die Initiative „NAMSA (Nationales Aktionsbündnis für Menschen mit seltenen Allergien)“ gegründet, um die Forschung im Bereich seltener Allergien und Allergene voranzubringen. In einem Register werden die Daten von Patienten mit seltenen Allergien erhoben und ausgewertet. Darüber hinaus wurde eine epidemiologische Studie mit rund 20.000 Patienten initiiert, die beleuchten soll, wie häufig seltene Allergien auftreten.

Harndranginkontinenz und überaktive Blase

Solange der unwillkürliche Harndrang beherrscht werden kann, ohne dass es zu einem Harnverlust kommt, spricht man von einer Drangsymptomatik bzw. einer überaktiven Blase. Ist diese Erkrankung mit einem Harnverlust verbunden, wird es als „Dranginkontinenz“ bezeichnet. Der englische Begriff OAB wurde in den letzten Jahren als „Over Active Bladder“ Syndrom in den deutschen Sprachgebrauch aufgenommen und wird in „dry“ (trocken) und „wet“ (nass) unterteilt. Kann kein entsprechender Auslöser eruiert werden spricht man von einer ideopathischen OAB (iOAB).¹

Es wird davon ausgegangen, dass mindestens 17 % der Bevölkerung von einer OAB betroffen sind. Durch den demographischen Wandel bedingt ist in naher Zukunft ein enormer Anstieg von betroffenen Patienten zu erwarten.^{2,3}

Für viele Betroffene wirkt sich die OAB wesentlich stärker auf ihre Lebensqualität aus, als vergleichsweise der Diabetes mellitus (Zuckerkrankung). Durch reduzierte Flüssigkeitsaufnahme versuchen betroffene Patienten die plötzliche Harninkontinenz zu vermeiden, ziehen sich aus dem sozialen Alltag und Umfeld zurück oder werden aufgrund der Harninkontinenz und deren Folgen gemieden oder in ein Pflegeheim übergeben.

Trotz allgemeiner Aufklärung ist die OAB ein Tabuthema, welches nur von einem Viertel der Patienten beim Arztbesuch angesprochen wird.^{4,5}

Nach wie vor wird diese – grundsätzlich gut behandelbare – Erkrankung stigmatisiert und auch in der urologischen Sprechstunde selten thematisiert. In diesem Zusammenhang ist neben der medizinischen Fachkenntnis des behandelnden Urologen viel Einfühlungsvermögen und Taktgefühl bei der Anamnese erforderlich.

Vor der Entscheidung über eine mögliche Behandlung muss der Patient ausführlich aufgeklärt, informiert und beraten werden.

Standardisierte Fragebögen zum Thema „Urinverlust“, z. B. der ICIQ – SF (International Consultation on Incontinence Questionnaire – short form) geben bereits erste Hinweise für die jeweils geeignete Therapie.

Unbedingt sollte jeder Betroffene in einem Miktionsprotokoll Trinkmengen, Miktionsvolumina und Urinverlust über einen Zeitraum von 24 Stunden (aussagekräftiger ist ein 3-Tageprotokoll) zuverlässig messen und aufzeichnen.

Die Harndranginkontinenz (OAB wet) kann unbehandelt aufgrund der Symptomatik weitere folgenschwere Beeinträchtigungen nach sich ziehen.

Bei Frauen im Alter > 70 Jahre ist die urologische Erkrankung ursächlich für Stürze und Frakturen. Dieses ist umso tragischer, weil infolge einer möglichen Schenkelhalsfraktur bereits 6,6 % der Gestürzten im Rahmen eines dann zwingend erforderlichen Krankenhausaufenthaltes versterben. Im weiteren Verlauf des ersten Jahres sind es bereits 25-33 % dieser Patientinnen, die den (mit einer rechtzeitig eingeleiteten Therapie vermeidbaren) Sturz nicht überleben.⁶⁻⁸

Auch mit dem Gedanken einer potentiellen Verletzungsgefahr sollte die OAB schnellstmöglich individuell entsprechend therapiert werden und somit auch der Frakturprävention (-vorbeugung) dienen. Allein in Deutschland liegen die jährlichen Kosten für diese orthopädischen Behandlungen bei fast 4 Mrd. Euro pro Jahr.⁸

Medikamentöse Therapieansätze

Die „Anticholinergika“ haben bei ca. 50 % der Anwender eine gute Wirksamkeit mit tolerierbaren Nebenwirkungen. Die andere Hälfte des Patientenklentels ist jedoch mit der Anticholinergika-Behandlung nicht zufrieden und bricht die Therapie ab (0,9 % aufgrund unzureichender Wirksamkeit, 23,7 % aufgrund nicht tolerierbarer Nebenwirkungen⁹⁻¹¹). Nebenwirkungen von Anticholinergika (Mundtrockenheit, Obstipation, Trockene Augen und/oder Mundtrockenheit, Zunahme der Herzfrequenz, kognitive Beeinträchtigungen, Schläfrigkeit, Visusstörungen) können die Lebensqualität stark beeinträchtigen und führen somit zu hohen Abbruchraten.¹²

Haben konservative Therapieansätze, die in den letzten Jahren durch eine neue Medikamentensubstanz (Betamimetika: Betmiga®) ergänzt wurden – entsprechend der in 2019 aktualisierten Leitlinien der EAU (European Association of Urology) – versagt oder weisen entsprechende Medikamente



Prof. Dr. med.
Karl-Dietrich Sievert



Dr. med. Alfons Gunnemann

nicht tolerierbare Nebenwirkungen auf, können dem Patienten leitliniengemäß weitere Therapieoptionen angeboten und vorgeschlagen werden.

Alternative Maßnahmen

Bei der sogenannten „sakralen Neuromodulation“ werden mittels implantierter Elektroden die Nervenwurzeln im Kreuzbein dauerhaft von einem Schrittmacher mit elektrischen Impulsen stimuliert.^{12, 13}

In individuell angepassten Schritten kann mit dem Patienten festgestellt werden, ob und inwieweit dieses Therapieverfahren geeignet ist. Bei einer entsprechenden Befundverbesserung von >50 % wird abschließend neben einer Elektrode ein Impulsgeber unter die Haut implantiert. Ein solches Schrittmachersystem kann neben der „Normalisierung“ der Symptome bei manchen Patienten auch zu einer Verbesserung der Stuhlsituation führen. In den letzten Jahren sind neuere und auch kleinere Implantate auf den Markt gekommen, wodurch hier eine Anpassung für die jeweiligen Bedürfnisse erfolgen kann.^{13, 14}

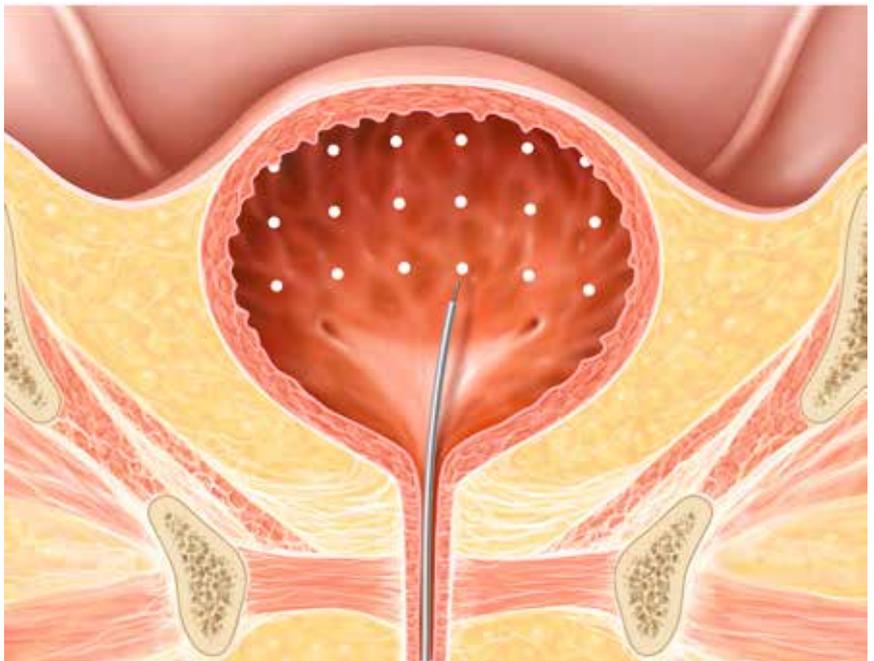
Injektion von Botulinumtoxin A

Die Injektion von Botulinumtoxin A in die Harnblasenmuskulatur stellt eine minimal invasive und ambulant durchzuführende Therapieoption mit geringen Nebenwirkungen dar. Bei Onabotulinumtoxin A (BOTOX®) handelt es sich um ein vom Bakterium Clostridium botulinum produziertes Protein. Es hemmt über die Wirkung auf die efferenten Bahnen die Ausschüttung von Acetylcholin aus den präsynaptischen Endigungen der Motoneurone und verhindert so die Acetylcholin-Freisetzung und die Muskelkontraktion. Daraus resultiert eine Relaxation des M. detrusor. Darüber hinaus wirkt Botulinumtoxin A auf die afferenten Bahnen und blockiert die Ausschüttung von Neurotransmittern wie CGRP und Substanz P und reduziert damit den Harndrang.¹⁵⁻¹⁸

Nachdem die Isolation des Proteins Botulinumtoxin bereits 1896 gelungen war, bedurfte es in der Urologie der Pionierarbeiten von B. Schurch, bis die Zulassung von BOTOX® (Allergan) 1989 durch die FDA (Food and Drug Administration) und schließlich 1993 für Deutschland erfolgte.

Die Zulassung von BOTOX® zur Behandlung der iOAB und der NDO infolge einer stabilen subzervikalen Rückenmarksverletzung oder Multipler Sklerose (MS), stellt für diesen hochpotenten Wirkstoff gegenwärtig ein Alleinstellungsmerkmal dar. Die Behandlung erfolgt hier direkt durch Injektion in die Blasenwand, wodurch es zur Entspannung des überaktiven Detrusormuskels und zu einer deutlichen Verbesserung der iOAB- bzw. NDO-Symptome kommt.¹⁹⁻²¹

Bei der NDO, der neurogenen Harnblasenüberaktivität, können folgende Faktoren ursächlich sein: Neurogene, stoffwechselbedingte, lokal pathologische oder endokrine Faktoren, wie z. B. multiple



Sklerose, M. Parkinson, Diabetes mellitus, Infekte, Genitalatrophie oder Blasenkarzinom.

Je nach Indikation werden in den Harnblasenmuskel (an 20 Stellen des M. detrusor vesicae) 100 Allergan-Einheiten (iOAB) oder 200 Allergan-Einheiten (NDO) des Wirkstoffs injiziert. Die Anwendung erfolgt in vielen kleinen Einzeldosen bzw. Depots (20 x 0,5ml bzw. 30 x 1ml).¹⁹

Ein möglicher Harnwegsinfekt sollte vor der Behandlung mit Botulinumtoxin A unbedingt ausgeschlossen werden, da dieser das Medikament in seiner Effektivität beeinflusst bzw. verkürzt und dadurch der Behandlungserfolg und -zeitraum entsprechend verkürzt sein kann. Eine bakterielle Infektion muss im Vorfeld mit dem entsprechenden Antibiotikum effektiv behandelt werden.

Patienten müssen grundsätzlich und bei jeder Therapieoption über mögliche Nebenwirkungen hinreichend aufgeklärt werden. Bei der Injektionsbehandlung kann es passager zu erhöhtem Restharn oder sogar Harnverhalt kommen (gesamt max. 6 %). In dieser Zeit ist dann die Durchführung des intermittierenden Selbstkatheterismus notwendig.

Die mittlere Wirkungsdauer von Onabotulinumtoxin A wird für die iOAB mit 6 Monaten und die NDO mit 9 Monaten angegeben. Die Wirkung kann aber individuell unterschiedlich sein und bei manchen Patienten auch wesentlich länger anhalten.²²⁻²⁴

Die Entscheidung, Botulinumtoxin A als Therapieoption zu wählen, hängt vom Leidensdruck des/r Patienten/in und selbstverständlich von der fachärztlichen Beurteilung bezüglich der Wahrscheinlichkeit eines Behandlungserfolgs, meist auf der Basis urodynamischer und klinischer Untersuchungen, ab. Bei einer urodynamischen Untersuchung werden die Blasenfunktion, die Dehnbarkeit der Blasenwand, die neurologische Steuerung und die funktionelle Anatomie untersucht. Daher sollte diese Therapie an einem - durch die Deutsche Kon-

Je nach Indikation werden in den Harnblasenmuskel (an 20 Stellen des M. detrusor vesicae) 100 Allergan-Einheiten (iOAB) oder 200 Allergan-Einheiten (NDO) Onabotulinumtoxin A injiziert.

Die BOTOX®-Behandlung bei bestimmten Blasenfunktionsstörungen wurde zum 1. Januar 2018 in den EBM aufgenommen. Die Leistung abrechnen können Urologen und Gynäkologen laut KBV. Die Vergütung erfolgt extrabudgetär. Voraussetzung für die Abrechnung ist eine Genehmigung der KBV. Diese wird erteilt, wenn jährlich die Teilnahme an - von den jeweiligen Landesärztekammern anerkannten - Fortbildungen zur Therapie von Blasenfunktionsstörungen im Umfang von mind. 8 CME-Punkten nachgewiesen wurde.

tinenz Gesellschaft zertifizierten - Zentrum mit urodynamischer Ausrüstung und entsprechender Expertise erfolgen.²⁵

Wie klinische Studien zeigen, konnte für die iOAB (EMBARK-Studie) bei 50 % der Behandelten eine signifikante Verminderung der Inkontinenzepisoden erzielt werden, während in der Placebo-Gruppe nur 18 % erreicht wurden. Für die Harn-drangepisoden wurde für die BOTOX® Gruppe eine Verbesserung für 35 % (23 % komplettes Verschwinden der Drangsymptomatik und 58 % Verminderung auf die Hälfte der Episoden) gegenüber der Placebogruppe von 13 % erzielt. Zusätzlich wurde die Anzahl der Miktionen (Frequenz) und das nächtliche Aufsuchen der Toilette (Nykturie) signifikant verbessert (18 % und 20 %) gegenüber Placebo (7 % und 12 %).²⁶

Dieses wirkte sich entsprechend positiv auf alle Bereiche der Lebensqualität aus.²⁷⁻²⁹

Sollten Tabletten zur Behandlung der OAB nicht ausreichend sein, können weitere Therapieoptionen evaluiert werden. Neben der sakralen Neuromodulation stellt die Injektion von BOTOX® eine effektive und nachhaltige Therapieoption dar, die eine „Normalisierung und Optimierung“ der Lebensqualität ermöglicht.

Literatur

1. Abrams P et al: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21(2): 167-78
2. Abrams P et al: How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87(9): 760-6
3. Stewart WF et al: Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003; 20(6): 327-36
4. Diokno AC et al: Perceptions and behaviours of women with bladder control problems. *Fam Pract* 2006; 23(5): 568-77
5. Hägglund D et al: Reasons why women with long-term urinary incontinence do not seek professional help: a cross-sectional population-based cohort study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunc* 2003; 14(5): 296-304
6. Brown JS et al: Urinary incontinence: does it increase risk for falls and fractures? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48(7): 721-5
7. Smektala R et al: On the prognosis of hip fractures. *Unfallchirurg* 2005; 108(11): 927-37
8. Rose S et al: Hip fractures. An epidemiological review. *Bull Hosp Jt Dis* 1999; 58(4): 197-201
9. Kruht J et al. *Scand J Urol* 2014; 48 (1): 79-83.
10. Mauseth SA et al. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92 (10): 1208-15.
11. Chancellor MB et al. *Clin Ther* 2013; 35 (11): 1744-51.
12. Wagg A et al. *Br J Urol Int* 2012; 110:1767-74.

13. Tutolo M, Sievert KD et al, *Eur Urol* 2018; pii:S0302-2838(17)30970-8
14. Amend B, Sievert KD et al, *BJU Int* 2013;111(3):485-91
15. Aoki K et al, *Headache* 2003;43(Suppl 1):S9-S15
16. Dolly JO, Aoki KR. *Eur J Neurol* 2006;13 (Suppl. 4):1-9.
17. Apostolidis A et al, *Eur Urol* 2006;49:644-50
18. Cernuda-Morollón E et al. *Pain* 2015;156:820-4
19. Fachinformation BOTOX®, Stand Oktober 2018
20. Nitti VW et al. *J Urol* 2013; 189:2186-93.
21. Rovner E et al. *Neurourol Urodyn* 2013; 32(8):1109-15
22. Sievert KD, Chapple C, Herschorn S, Joshi M, Zhou J, Nardo C, Nitti VW., OnabotulinumtoxinA 100U provides significant improvements in overactive bladder symptoms in patients with urinary incontinence regardless of the number of anticholinergic therapies used or reason for inadequate management of overactive bladder., *Int J Clin Pract.* 2014 Oct;68(10):1246-56. doi: 10.1111/ijcp.12443. Epub 2014 Apr 22.
23. Wefer B, Ehlken B, Bremer J, Burgdörfer H, Domurath B, Hampel C, Kutzenberger J, Seif C, Sievert KD, Berger K, Pannek J., Treatment outcomes and resource use of patients with neurogenic detrusor overactivity receiving botulinum toxin A (BOTOX) therapy in Germany., *World J Urol.* 2010 Jun;28(3):385-90. doi: 10.1007/s00345-009-0466-1. Epub 2009 Aug 20.
24. Schmid DM et al: Prospects and limitations of treatment with botulinum neurotoxin type A for patients with refractory idiopathic detrusor overactivity. *BJU Int* 2008; 102(Suppl 1): 7-10
25. Expertenbrief „Botulinumtoxin Typ A bei idiopathischer OAB“ [Internet]. sggg.ch. 2007 [cited 2015 Dec 28]. Available from: http://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Dokumente/3_Fachinformationen/1_Expertenbriefe/De/25_Botulinumtoxin_2007.pdf
26. Nitti VW et al. *J Urol* 2013; 189:2187-94.
27. Brubaker L, Gousse A, Sand P, Thompson C, Patel V, Zhou J, Jenkins B, Sievert KD., Treatment satisfaction and goal attainment with onabotulinumtoxinA in patients with incontinence due to idiopathic OAB., *Int Urogynecol J.* 2012 Aug;23(8):1017-25. doi: 10.1007/s00192-011-1655-1. Epub 2012 Jan 25.
28. Chapple C, Sievert KD, MacDiarmid S, Khullar V, Radziszewski P, Nardo C, Thompson C, Zhou J, Haag-Molkenteller C., OnabotulinumtoxinA 100 U significantly improves all idiopathic overactive bladder symptoms and quality of life in patients with overactive bladder and urinary incontinence: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial., *Eur Urol.* 2013 Aug;64(2):249-56. doi: 10.1016/j.euro.2013.04.001. Epub 2013 Apr 10.
29. Nitti VW et al. *J Urol* 2017; 197(2S):S216-23.

Informationen

■ **Beckenboden Zentrum
Klinikum-Lippe DT**
Urologie (Dr. Gunnemann,
Prof. Dr. Sievert), Gynäkologie,
Chirurgie, Neurologie
Zertifiziert durch die
Deutsche Kontinenz Gesellschaft

■ **Prof. Dr. med.
Karl-Dietrich Sievert**
Sektionsleiter NeuroUrologie

■ **Dr. med. Alfons Gunnemann**
Chefarzt Urologische Klinik
Klinikum Lippe GmbH
Röntgenstr. 18 | 32756 Detmold
Fon +49 5231 72- 0 Zentrale
www.klinikum-lippe.de

■ **Pharm-Allergan GmbH**
Westhafenplatz 6-8
60327 Frankfurt am Main
Telefon: +49 69 9203810
www.allergan.de

■ **Deutsche Kontinenz
Gesellschaft e.V.**
Friedrichstrasse 15
60323 Frankfurt
Fon +49 69 - 795 88 393
www.kontinenz-gesellschaft.de

Neue Leitlinie empfiehlt interventionellen PFO-Verschluss bei kryptogenem Schlaganfall



Bei einem Viertel aller Menschen kommt es nach der Geburt nicht zum Verschluss des sogenannten „Foramen ovale“, einer natürlichen Öffnung zwischen den beiden Herzvorhöfen, über welche im fetalen Kreislauf Blut vom rechten in den linken Vorhof gelangt.

Über das offene (persistierende) Fo-

ramen ovale (PFO) wird das Kind im Mutterleib mit dem lebensnotwendigen Sauerstoff über die Nabelschnur versorgt. Das sauerstoffreiche Blut gelangt durch das PFO von der rechten auf die linke Herzseite und dadurch in den Blutkreislauf des Kindes. Das PFO schließt sich bei den meisten Menschen unmittelbar nach der Geburt. Die Funktion wird nicht mehr benötigt. Bei jedem 4. Neugeborenen jedoch, bleibt die Öffnung zeitlebens bestehen.

Einleitung

Grundsätzlich verursacht ein persistierendes Foramen ovale keine Beschwerden. Die direkte Verbindung zwischen venösem und arteriellem Kreislauf kann jedoch dazu führen, dass Blutgerinnsel, die sich beispielsweise aufgrund einer venösen Thrombose gelöst haben, über das offene Foramen ovale in die Hirnstrombahn gelangen und einen Schlaganfall verursachen. Man spricht in diesem Fall auch von einer paradoxen Embolie. Insbesondere bei jüngeren Patienten ist häufig ein diagnostiziertes PFO die Ursache für einen Schlaganfall.

Dieser Zusammenhang soll bei ca. 25% der sogenannten „kryptogenen“ (ohne erkennbare Ursache eingetretene) Schlaganfälle zugrunde liegen, die bei entsprechender Anatomie - vor allem bei jüngeren Patienten - auftreten und für die sich keine anderen Ursachen, wie zum Beispiel Vorhofflimmern oder eine Karotisstenose, finden lassen.

Beim jungen und sonst gesunden Patienten gilt das PFO als wahrscheinlichste Ursache für einen Schlaganfall.

Die Ergebnisse von vier randomisierten Studien sowie drei aktuellen Metaanalysen sprechen dafür, dass sich mit dem interventionellen Verschluss eines persistierenden Foramen ovale nach kryptogenem Schlaganfall das Risiko für das Wiederauftreten eines Schlaganfalls (Hirnfarkt) im Vergleich zur medikamentösen Prophylaxe mehr als halbieren lässt.

Die ersten randomisierten Studien zum interventionellen PFO-Verschluss zeigten bei Patienten mit PFO nach kryptogenem Schlaganfall keine Überlegenheit der Intervention gegenüber der al-

leinigen medikamentösen Therapie (Aspirin/Clopidogrel/Phenprocoumon).

Es ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich wiederkehrender Schlaganfälle oder der Mortalität der Patienten; andererseits kam es zu einem erhöhten Auftreten von Vorhofflimmern.

In den letzten beiden Jahren wurden gleich vier randomisierte Studien publiziert, die den Nachweis erbracht haben, dass durch den interventionellen PFO-Verschluss das Risiko für einen erneuten Schlaganfall signifikant reduziert werden kann.

Studienergebnisse

Die Langzeitergebnisse der RESPECT-Studie, in der 980 Patienten entweder zu einem PFO-Verschluss (Amplatz PFO Occluder) oder zu einer medikamentösen Therapie randomisiert wurden, zeigten nach einer Nachbeobachtung von 5,9 Jahren in der Behandlungsgruppe einen klaren, statistisch signifikanten Nutzen für den PFO-Verschluss. Es konnte durch den Verschluss eine Risikoreduktion von 45% erreicht werden. Patienten mit einem sehr großen PFO oder Vorhofseptumaneurysma profitierten besonders.

2017 wurden die Ergebnisse der CLOSE- und der REDUCE-Studie präsentiert, in denen jeweils 660 Patienten mit verschiedenen Occludern nach kryptogenem Schlaganfall mit einer medikamentösen Therapie mittels Plättchenaggregationshemmern (PAH) oder oraler Antikoagulation verglichen wurden. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,4 Jahren in der CLOSE-Studie war in der Verschlussgruppe kein erneuter Schlaganfall aufgetre-



Dr. med. Harald Beucher

ten; unter der alleinigen PAH-Therapie kam es dagegen zu 14 Schlaganfall-Rezidiven. Ähnliche Ergebnisse erbrachte die REDUCE-Studie mit sechs Insulten in der Verschluss-Gruppe und zwölf Schlaganfall-Rezidiven in der PAH-Gruppe. In beiden Studien trat Vorhofflimmern oder -flattern nach dem PFO-Verschluss häufiger auf als unter der medikamentösen Therapie alleine.

Die DEFENSE-PFO-Studie schloss zwar nur 120 Patienten ein, wovon jeweils 60 Patienten einen interventionellen PFO-Verschluss und Thrombozytenfunktionshemmer erhielten. Das Ergebnis war auch hier statistisch hoch signifikant. Der kombinierte Endpunkt von erneutem Schlaganfall, vaskulärem Tod und Blutung trat in der Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren bei 10% in der medikamentös behandelten Gruppe auf, wohingegen in der Gruppe mit PFO-Verschluss keine Ereignisse beobachtet wurden.

Die größte publizierte Metaanalyse umfasste 3.627 Patienten mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von vier Jahren. Es zeigt sich eine signifikante Reduktion im Auftreten von erneuten Schlaganfällen bei Patienten mit PFO-Verschluss im Vergleich zur medikamentösen Therapie. Das Risiko konnte um 52% reduziert werden. Gleichzeitig kam es bei den Patienten mit PFO-Verschluss zu einem signifikant häufigeren Auftreten von Vorhofflimmern.

Eindeutige Behandlungsempfehlungen

Ein Expertenkomitee hat nun im Auftrag der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft (DSG) und der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) die neue Datenlage geprüft und auf dieser Grundlage die gemeinsame Leitlinie „Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale“ erstellt.

Die wichtigste von insgesamt fünf weiteren in die Leitlinien aufgenommenen Empfehlungen lautet:

Bei Patienten zwischen 16 und 60 Jahren mit einem (nach neurologischer und kardiologischer Abklärung) kryptogenen ischämischen Schlaganfall und offenem Foramen ovale mit moderatem oder ausgeprägtem Rechts-Links-Shunt soll ein interventioneller PFO Verschluss durchgeführt werden.

Diese Empfehlung erreicht in der medizinisch-wissenschaftlichen Bewertung die höchstmögliche Einstufung (Empfehlungsgrad A, Evidenzebene I).

Durch diese Leitlinie gibt es nach vielen Jahren der Unsicherheit für Neurologen und Kardiologen eine klare Behandlungsempfehlung bei Patienten zwischen 16 und 60 Jahren mit kryptogenem Schlaganfall.

Interdisziplinäre Diagnostik

Das diagnostische Vorgehen setzt eine gute Zusammenarbeit zwischen Neurologie und Kardiologie voraus.

Die ursprüngliche Definition eines Schlaganfalls unklarer Ursache ist unter dem Begriff ESUS (Embolic Stroke of Underdetermined Source) zusammengefasst worden. Eine Reihe von Langzeit-EKG-Monitoring-Studien hatte bei Patienten mit „kryptogenem“ Schlaganfall gezeigt, dass ein nicht unerheblicher Anteil im Laufe der Zeit klinisch stummes, paroxysmales Vorhofflimmern entwickelt, welches einer oralen Antikoagulation bedarf. Die Häufigkeit beträgt je nach Altersgruppe 7 – 16% pro Jahr.

Folgende ESUS-Kriterien gelten als Checkliste zur Abklärung eines kryptogenen Schlaganfalls:

1. Nachweis der Durchblutungsstörung im Gehirn in der Bildgebung mittels CT oder MRT sowie den Ausschluß lakunärer Infarkte
2. Ausschluß von hämodynamisch relevanten Gefäßverengungen oder Verschlüssen der hirnversorgenden Arterien inklusive der intrakraniellen Gefäße
3. Ausschluß kardialer Emboliequellen (z. B. Vorhofflimmern)

4. Ausschluß einer erhöhten Thromboseneigung oder anderer möglicher Ursachen

Die typische Methode das PFO zu suchen ist die transösophageale Echokardiographie (TEE).

Hierbei wird Kontrastmittel in eine Vene, bestmöglich in der rechten Armbeuge, gespritzt. Der unmittelbare Übertritt des Echokontrastmittels vom rechten in den linken Vorhof ist dabei diagnostisch für ein PFO im Sinne eines Rechts-Links-Shunts.

Die Sensitivität der Untersuchung steigt, wenn während der Injektion ein Valsalva-Manöver (Ausatmen gegen verschlossene Mund- und Nasenöffnungen mit hohem Druck) passiv oder aktiv durchgeführt wird.

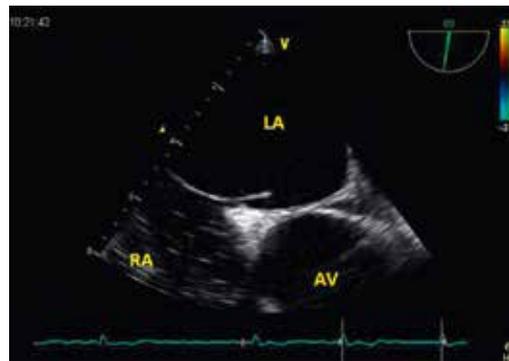


Abb. 1 Transösophageale Echokardiographie mit Nachweis eines PFO

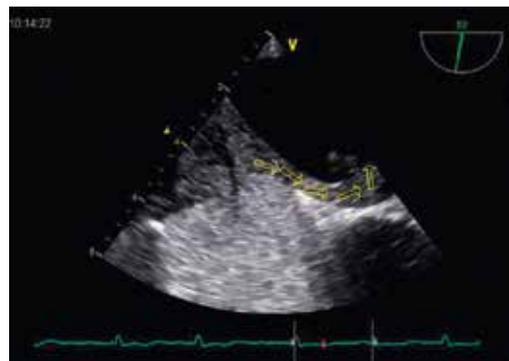


Abb. 2 Passage von Echokontrastmittel durch das PFO nach intravenöser Gabe

Beim Nachweis eines PFOs mit spontanem oder provoziertem Rechts-Links-Shunts besteht in den meisten Fällen ein Vorhofseptumaneurysma bzw. ein hypermobiles Septum, welches insbesondere während eines Valsalva-Manövers den PFO-Tunnel öffnet und somit die paradoxe Embolie möglich macht.

Zusätzlich begünstigt auch das Vorhandensein einer sogenannten Eustachischen Klappe, einem Überrest des vorgeburtlichen Blutkreislaufs, das Auftreten einer Embolie aus einer Beinvenenthrombose durch das PFO.

Zusammenfassend steht in der Diagnose eines offenen Foramen ovale eine gründliche Bildgebung mittels transösophagealer Echokardiographie im Vordergrund.

Eine weitere einfache Orientierung zur Wahrscheinlichkeit einer möglichen paradoxen Embolie als Ursache eines kryptogenen Schlaganfalls ist der RoPE-Score (Risk of Paradoxical Embolism). Dieser Score berücksichtigt Bluthochdruck, Diabetes, Rauchen, frühere Schlaganfälle oder TIAs und die kortikale Lage des aktuellen Hirninfarktes sowie das Patientenalter (siehe Tabelle).

Je höher die errechnete Summe der einzelnen Punkte, desto wahrscheinlicher wird ein Schlaganfall durch das PFO ausgelöst.

Der PFO-Verschluss – interventionelle Vorgehensweise

Seit mehr als 20 Jahren stehen Systeme zum interventionellen Verschluss des PFO zur Verfügung. Etabliert haben sich in dieser Zeit

RoPE-Score		Punkte
keine arterielle Hypertonie		1
kein Diabetes		1
kein(e) Stroke/TIA in der Vorgeschichte		1
Nichtraucher		1
kortikaler Infarkt (CT/MRI)		1
Alter	18–29 Jahre	5
	30–39 Jahre	4
	40–49 Jahre	3
	50–59 Jahre	2
	60–69 Jahre	1
	≥ 70 Jahre	0
Total		10



Abb. 4 Röntgenaufnahme eines freigesetzten Occluders

scheibenbasierte Schirmchen (Occluder), die über einen Katheter durch die Leiste eingeführt werden.

Der Eingriff dauert in der Regel eine halbe Stunde und ist mit keinen nennenswerten Beeinträchtigungen oder Schmerzen verbunden. Der Patient ist wach und liegt auf dem Durchleuchtungstisch.

In den meisten Fällen ist eine örtliche Betäubung in der Leiste ausreichend. Eine Sedierung des Patienten ist nur dann notwendig, wenn während des Eingriffs oder am Ende zur Kontrolle der Lage des Verschluss-Schirmchens eine Schlauchschluck-Untersuchung stattfinden muss.

Über einen Katheter wird ein dünner Draht durch das PFO vorgeführt – nachfolgend eine Schleuse zum Freisetzen des Occluders in den linken Vorhof vorgeschoben. Zuerst wird die linksatriale Scheibe entfaltet und dann an das Septum herangezogen. Anschließend wird unter Zug die Scheibe auf der Seite des rechten Vorhofs entfaltet. Die Doppelscheibe verschließt nun das PFO, wobei sich der schmale Steg zwischen den Scheiben im PFO-Tunnel befindet. Unter Röntgenkontrolle und gegebenenfalls TEE-Kontrolle wird der korrekte Sitz dokumentiert und zum Schluß das Schirmchen freigesetzt.

Die Patienten müssen nach dem Eingriff nur wenige Stunden Bettruhe einhalten und können am nächsten Morgen nach Kontrolle mittels transthorakaler Echokardiographie entlassen werden.



Abb. 3 Typisches Doppel-Scheiben Schirmchen

In der Regel wird für einige Monate Aspirin 100mg zusammen mit Clopidogrel 75mg verschrieben, um einer Thrombenbildung vorzubeugen. Eine TEE-Nachuntersuchung erfolgt ebenfalls nach einigen Monaten, in der mittels erneuter Echokonstrastgabe die Dichtigkeit des PFO-Verschlusses dokumentiert wird.

In der Hand eines erfahrenen interventionellen Kardiologen ist der PFO-Verschluss sicher und mit einer sehr niedrigen Rate an möglichen Frühkomplikationen verbunden. Im Vordergrund stehen lokale Blutungen an der Punktionsstelle, postinterventionelles Vorhofflimmern, sehr selten Perikardtamponaden und Luftembolien.

Spätkomplikationen wie Thrombenbildung, Fehllage des Schirmchens oder Erosion der Aortenwand sind nur in Fallberichten veröffentlicht.

Zusammenfassung

Aus den randomisierten Studien der letzten zwei Jahre mit fast 2500 Patienten resultiert ein Paradigmen-Wechsel in der Sekundärprävention von Patienten unter 60 Jahren mit PFO nach kryptogenem Schlaganfall oder Systemembolie.

Der interventionelle PFO-Verschluss mit einem scheibenbasierten Occluder ist der alleinigen medikamentösen Behandlung dieser Patienten überlegen. Der Eingriff ist sicher und mit einer niedrigen Komplikationsrate verbunden. Für jüngere Patienten nach erstem ischämischen Ereignis mit PFO und relevantem Shuntnachweis ist der interventionelle PFO-Verschluss nun die Therapie der ersten Wahl. Dies empfiehlt die neue Leitlinie „Kryptogener Schlaganfall und offenes Foramen ovale“ als Konsens dreier deutscher Fachgesellschaften. Der Begriff „kryptogener Schlaganfall“ sollte nicht mehr verwendet werden, wenn ein offenes Foramen ovale als Ursache eines Schlaganfalls nach paradoxer Embolie besteht.

Entscheidend ist die sorgfältige, interdisziplinäre Abklärung der individuellen Schlaganfall-Ursache.

Informationen

■ **Dr. med. Harald Beucher**
Oberarzt der Abteilung für Kardiologie und Angiologie
Interventionelle Kardiologie
Herzzentrum Helios-Klinik Siegburg
Ringstrasse 49
53721 Siegburg
Tel +49 (0)2241 180
www.helios-gesundheit.de

■ **RheinKardio**
Privatpraxis für Kardiologie
Dres. med. Madeja, Flüs, Beucher
Goldsteinstrasse 87
53968 Köln
Tel +49 (0)221 13003030
www.rheinkardio.de

■ **Occlutech Deutschland GmbH**
Winzerlaer Straße 2
07745 Jena
Tel +49 (0)3641 508 324
info@occlutech.com
www.occlutech.com
Customer Service International
Tel +46 (0)704 33 65 32

■ **Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe**
Schulstraße 22
D-33311 Gütersloh
Tel +49 (0)5241 97700
info@schlaganfall-hilfe.de
www.schlaganfall-hilfe.de

Neue Wege in der Behandlung des Glioblastoms

Die Zwischenergebnisse einer Phase-Ia/IIb-Studie zur Behandlung des Glioblastom-Rezidivs stimmen zuversichtlich

Erstlinientherapie beim Glioblastom

Das Glioblastom ist der häufigste maligne Tumor des zentralen Nervensystems im Erwachsenenalter. Die Erkrankung betrifft circa 3,2 Personen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. Trotz mancher Fortschritte in der operativen und adjuvanten Behandlung in den letzten Dekaden führt die Erkrankung regelmäßig zum Tod. Der Krankheitsverlauf ist durch eine hohe Symptomlast und daraus resultierende Einschränkung der Lebensqualität sowie durch die nahezu sichere Rezidivierung des Glioblastoms gekennzeichnet. Mit der bisherigen Erstlinientherapie beträgt das Gesamtüberleben (median overall survival - mOS) ab Diagnosestellung 14,6 Monate, wobei weniger als 5 % der Patienten 5 Jahre überleben. Die histo- und molekularpathologische Einteilung des Glioblastoms erfolgt nach der 2016 zuletzt aktualisierten Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Derzufolge sind der Mutationsstatus des Isocitratdehydrogenase-Gens und der Verlust chromosomalen Materials des kurzen Arms von Chromosom 1 und des langen Arms von Chromosom 19 (1p/19q-Kodeletion) relevante Biomarker beim Glioblastom. Das DNS-Reparaturprotein O⁶-Methylguanin-DNS-Methyltransferase (MGMT), dessen O⁶-Position die Zielstruktur für alkylierende Zytostatika ist, wird durch Hypermethylierung des gleichnamigen Gen-Promotors vermindert exprimiert und die betroffene Glioblastomzelle dadurch chemosensibler. Wegen seiner prognostischen und prädiktiven Relevanz ist die Bestimmung des MGMT-Promotor-Methylierungsstatus im Rahmen der molekularen Diagnostik Standard.

Die Erstlinientherapie besteht bei operablen Glioblastomen aus der makroskopischen Komplet- (gross total resection - GTR) oder supramaximalen Resektion des Tumors unter Wahrung der sogenannten onkofunktionalen Balance. In den letzten fünfzehn Jahren wurden hierzu intraoperative Methoden entwickelt, mit denen sowohl die funktionelle Sicherheit der Operation erhöht als auch das durchschnittliche Resektionsausmaß vergrößert werden konnte. Hierzu zählen insbesondere die Tumor-Fluoreszenz mit 5-Aminolävulinäure (5-ALA) und die intraoperative Magnetresonanztomographie (iOP-MRT) in Verbindung mit verschiedenen Methoden des intraoperativen Neuromonitorings. Auch wenn die bioptische Diagnosesicherung ohne Tumorresektion zur Einleitung der adjuvanten

Therapie weiterhin – insbesondere bei nicht sinnvoll resektablen Tumoren – Anwendung findet, ist die unter Beachtung des neurologischen Funktionserhalts maximale operative Zytoreduktion vor Durchführung einer Radiochemotherapie von prognostischer Bedeutung. Aktuelle Daten zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit des 2-Jahres-Überlebens durch eine GTR um 19 % und die des 12-monatigen progressionsfreien Überlebens (progression-free survival - PFS) um 51 % erhöht wird.

Nach der Resektion des Tumors erfolgt in der Erstlinientherapie die adjuvante Bestrahlung sowie konkomitante Chemotherapie mit dem alkylierenden Zytostatikum Temozolomid. Im Anschluss an die komplettierte Radiochemotherapie wird die orale Temozolomid-Gabe für weitere sechs Zyklen im 5/28-Schema fortgesetzt. Patienten, deren molekularpathologisches Tumorprofil einen hypermethylierten MGMT-Promotor aufweist, können im Rahmen der Erstlinientherapie ein weiteres alkylierendes Zytostatikum (Lomustin) erhalten. Darüber hinaus findet die nahezu kontinuierliche Applikation der elektrischen Wechselfeldtherapie (tumor treating fields - TTFields) zunehmende Anwendung bei Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom.

Tumortherapiefelder

Tumortherapiefelder sind elektrische Wechselfelder mit einem mittleren Frequenzbereich zwischen 100-300 kHz und mit niedriger Intensität (1-3 V/cm), die nachweislich die Glioblastomzellteilung stören. Über spezielle, auf der Kopfhaut platzierte Keramikgelpads, sogenannte Transducer Arrays, werden Tumortherapiefelder gezielt auf das Tumorbett gerichtet. Die Applikation erfolgt lokal und nicht-invasiv. In der klinischen Routine wird das Optune(r)-System mit 200 kHz zur zugelassenen Behandlung des Glioblastoms verwendet. Hierbei handelt es sich um ein batteriebetriebenes Gerät, das die Patienten in einer Tasche oder mit einem Rucksack mitführen können. Die Therapieplanung erfolgt individuell anhand von MRT-Aufnahmen der Tumorregion, um eine Ausrichtung der Tumortherapiefelder auf das Tumorgeschehen zu ermöglichen. Die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Behandlung in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie (Temozolomid) bei neu diagnostiziertem Glioblastom wurde in einer Phase-III-Studie mit 695 eingeschlossenen Patienten untersucht, in der



Tim Heiland



Prof. Dr. med.
Marc-Eric Halatsch

das mOS der mit TFields und Chemotherapie behandelten Patienten, im Vergleich zur alleinigen adjuvanten Chemotherapie, gemessen ab Randomisierung um 4,9 Monate verlängert war. Zudem war die Überlebensrate unter der Kombinationstherapie über fünf Jahre hinweg signifikant verbessert. Eine weitere Analyse konnte darüber hinaus zeigen, dass die Kombinationstherapie die Lebensqualität nicht negativ beeinflusst. Von einigen Patienten wurde ein zu erwartendes Hautjucken unter den Transducer Arrays berichtet.

Auch für andere onkologische Erkrankungen wird derzeit der Einsatz von Tumortherapiefeldern getestet. So laufen aktuell, neben einer Phase-II-Studie beim hepatozellulären Karzinom, Phase-III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von TFields beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, Pankreaskarzinom, Ovarialkarzinom und bei Hirnmetastasen des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Eine Phase-II-Studie beim malignen Pleuramesotheliom wurde vor kurzem erfolgreich abgeschlossen.

Für die Untersuchung von TFields im Labor, beispielsweise im Kontext von weiteren Kombinationstherapien, können Wissenschaftler ein spezielles in-vitro-System nutzen. Dieses System ermöglicht es, Tumorzellen in vitro mit Tumortherapiefeldern zu behandeln. Anschließend können molekulare und zelluläre Behandlungseffekte mit den entsprechenden Untersuchungsmethoden analysiert werden.

Behandlungsoptionen beim Glioblastom-Rezidiv

Der Verlauf nach dem Auftreten des nahezu sicher zu erwartenden Glioblastom-Rezidivs ist durch zunehmende Akzeleration des Tumorwachstums und Therapieresistenz gekennzeichnet. Das mPFS nach Auftreten des Rezidivs beträgt in aktuellen Studien zwischen 2 und 6 Monaten, das mOS circa 9 Monate. Für die Behandlung des Glioblastom-Rezidivs existiert kein Standard. Sofern sinnvoll möglich, ist eine erneute makroskopisch vollständige Resektion des Tumors anzustreben. Auch die erneute Bestrahlung kann je nach bereits initial applizierter kumulierter Organdosis in Betracht kommen. Ergänzt werden kann die strahlentherapeutische Behandlung vor allem kleinerer inoperabler Glioblastom-Rezidive durch die Bestrahlung mit einem robotergestützten Linearbeschleuniger (sogenannte Cyberknife-Behandlung). Darüber hinaus finden noch verschiedene Reserve-Chemotherapielinien, immunologische Therapieformen und molekular gerichtete Therapien Anwendung.

Entwicklung eines Medikamentencocktails zur Behandlung des Glioblastom-Rezidivs

Allen bisherigen adjuvanten Behandlungsformen des Glioblastom-Rezidivs ist die eingeschränkte Wirksamkeit gemein. Mit dem Ziel, eine tolerable

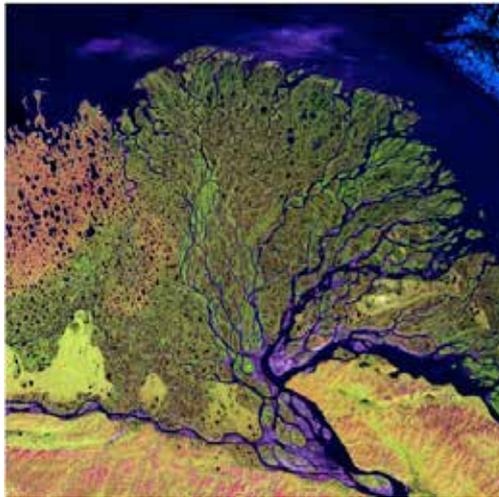


Abbildung 1: Exemplarische Darstellung eines Flussdeltas im Sattelitenfoto (Quelle: https://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Lena_River_Delta_-_Landsat_2000.jpg, 15.04.2019).

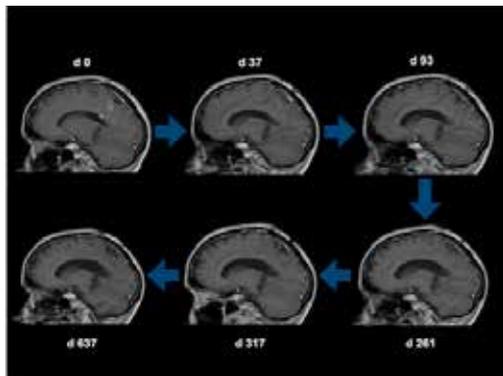
Therapie zu entwickeln, die die Prognose von Patienten mit Glioblastom-Rezidiv verbessert, wurde 2013 das Konzept des koordinierten pharmakologischen Angriffs auf Überlebenssignalwege in Glioblastomzellen (Coordinated Undermining of Survival Paths – CUSP) mit neun umgewidmeten Medikamenten publiziert. Es ist bekannt, dass beim Glioblastom multiple und sich überschneidende, wachstumsfördernde sowie anti-apoptotische Signalwege existieren, welche als „Netzwerk des Tumorüberlebens“ bezeichnet werden können. Um dieses Netzwerk dauerhaft zu inhibieren, bedarf es der simultanen Inaktivierung mehrerer Signalwege und pathogenetischer Mechanismen. Dieses theoretische Konzept kann durch das Bild des Nildeltas illustriert werden: Wenn es nicht möglich ist, den Hauptstrom zu blockieren, besteht die einzige Möglichkeit, den Einstrom des Wassers in das Meer zu verlangsamen, in der gleichzeitigen Unterbindung möglichst vieler Flussarme. Dazu wurde ein Behandlungsprotokoll aus neun vermarkteten Medikamenten erstellt, deren Originalindikationen sich auf nicht-onkologischem Gebiet befinden. Diese Medikamente wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

1. Bekannte Interferenz mit einem bekannten wachstumsfördernden oder anti-apoptotischen Signalweg beim Glioblastom.
2. Valide und durch klinische Langzeiterfahrung bestätigte pharmakologische Charakterisierung.

Tumortherapiefelder, TFields Optune® können die Teilung von Glioblastomzellen verlangsamen oder aufhalten. Hierbei handelt es sich um eine nicht-invasive lokale Therapie.



Abbildung 2: Darstellung eines kontinuierlichen Tumorregresses über 637 Tage unter CUSP9v3 seit Beginn der Behandlung (sagittale T1-gewichtete Magnetresonanztomographie mit Kontrastmittel).



3. Geringe Wahrscheinlichkeit multipler mittlerer oder einzelner schwerer unerwünschter Wirkungen (zum Beispiel durch Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktion).

4. Konzertierte Wirkung gegen das Glioblastom.

Anhand dieser Kriterien wurden in einem komplexen mehrstufigen Auswahlprozess neun Substanzen (Aprepitant, Auranofin, Captopril, Celecoxib, Disulfiram, Itraconazol, Minocyclin, Ritonavir und Sertralin) identifiziert, welche zusammen mit metronomischem, niedrig dosierten (20 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich) Temozolomid (CUSP9v3) auf ihre pharmakologische Kompatibilität geprüft wurden. Die präklinische Wirksamkeit eines Vorläufer-Cocktails (CUSP9*) konnte sowohl mit als auch ohne gleichzeitige Temozolomid-Gabe bestätigt werden. Die daraufhin im Rahmen von 8 individuellen Heilversuchen mit mehrfach vorbehandelten und gesundheitlich schwerst beeinträchtigten Patienten mit Glioblastom-Rezidiv gewonnenen Erfahrungen zeigten eine akzeptable Verträglichkeit der Behandlung. Nachfolgend wurde mit Förderung durch die belgische Stiftung „Anticancer Fund“ eine klinische Phase-Ib/Ila-Studie (proof-of-concept trial) zum Nachweis der Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie initiiert. Diese für zehn Patienten mit nachgewiesenem Glioblastom-Rezidiv genehmigte Studie (NCT02770378) konnte den ersten Patienten im November 2016 einschließen, wird im April 2019 abgeschlossen und befindet sich bei Drucklegung dieses Manuskripts somit unmittelbar vor Beginn der Auswertungsphase.

Ablauf und Zwischenergebnisse der CUSP9v3-Studie

Die Einleitung der Therapie der Patienten innerhalb der Studie erfolgte während eines 35-tägigen Induktionszyklus unter partiell (18 Tage) stationären Bedingungen. In diesem Zyklus wurden die neun Studienmedikamente und Temozolomid schrittweise eindosiert (Tag 1-18) und dann die Dosis der zehn Medikamente in den Zielbereich gesteigert (Tag 19-35). Im Anschluss wurden Behandlung und

Überwachung ambulant im Rahmen von ein- bzw. zweiwöchigen Kontrollen fortgesetzt. Der geplante Behandlungszeitraum betrug primär 12 Monate. In den Fällen, in denen der primäre Behandlungszeitraum ohne Progression verlief (zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Manuskripts bei vier von zehn Patienten), wurde eine zeitlich unbegrenzte Erhaltungstherapie-Phase mit zweimonatlichen Kontrollen angeschlossen. Endpunkte dieser Erhaltungstherapie sind Tumorprogress und inakzeptable Toxizität.

Insgesamt zeigte sich ein hohes Maß an Sicherheit bei befriedigender Verträglichkeit der Medikation. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählten Fatigue, Übelkeit, Tremor, Gangataxie, Anstieg der Leberenzyme und eine milde Knochenmarkdepression. Durch gezielte bedarfsweise Anpassung und Re-Adaptierung der Dosierung einzelner Medikamente konnte das Behandlungsprotokoll bei allen Patienten ohne das Auftreten schwerer Toxizität umgesetzt werden.

Bei fünf von zehn Patienten trat bereits innerhalb der ersten drei Monate nach Studieneinschluss ein früher Tumorprogress auf. Die anderen Patienten erreichten ein progressionsfreies Überleben von mindestens elf Monaten zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Manuskripts. Vier von zehn Patienten erreichten bisher die Erhaltungstherapie-Phase ohne erneute Progression. Das mOS und mPFS dieser Patienten beträgt aktuell 21,5 Monate seit Studieneinschluss (Bereich: 17-28 Monate).

Die Behandlung des Glioblastom-Rezidivs mit CUSP9v3 ist unter ambulanten Bedingungen mit regelmäßigen Kontrollen und individueller Dosisanpassung einzelner Medikamente sicher und verträglich. Auf Grund der geringen Patientenzahl im Rahmen der durchgeführten Phase-Ib/Ila-Studie müssen die Ergebnisse hinsichtlich des mOS und mPFS mit Vorsicht interpretiert werden. Im Vergleich zu 14 in den Jahren 2017 und 2018 publizierten klinischen Studien zur adjuvanten Therapie des Glioblastom-Rezidivs, in denen das 6-monatige PFS zwischen 10 und 52 % betrug, motivieren die bisherigen Zwischenergebnisse der CUSP9v3-Studie zur weiteren Untersuchung dieses Behandlungsansatzes.

Ausblick

Eine konfirmatorische klinische Studie des CUSP9v3-Behandlungsansatzes befindet sich gegenwärtig in der Planung. Darüber hinaus werden in einem in Kürze beginnenden wissenschaftlichen Kooperationsprojekt potentiell synergistische zelluläre Therapieeffekte einer Kombination aus CUSP9v3 und TTFelds zunächst in vitro untersucht.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Marc-Eric Halatsch
Spezielle Neurochirurgische Onkologie (ZertDGNC)
Spinale Neurochirurgie (ZertDGNC)
Leitender Klinischer Prüfer,
NCT 02770378
Tim Heiland
Neurochirurgische Universitätsklinik
Albert-Einstein-Allee 23
D-89081 Ulm
www.uniklinik-ulm.de/neurochirurgie

■ Novocure GmbH
Elektrastraße 6
81925 München
support@emea@novocure.com
www.optune.de
Informationen und Behandlungszentren

■ Deutsche Hirntumorhilfe e.V.
Karl-Heine-Str. 27
D-04229 Leipzig
www.hirntumorhilfe.de

Varizen – schonende Therapieverfahren

Der Begriff „Varizen“ (lat. varix = Knoten) oder Krampfadern (althochdeutsch krimpfan = krümmen) bezeichnet knotig dilatierte und geschlängelte Venen, die einen fibrösen Umbau der Venenwand aufweisen und somit immer mit einer Phlebosklerose (Verhärtung und Elastizitätsverlust) einhergehen. Das Krankheitsbild der Varikosis ist so alt wie die Menschheit selbst.

Stellt die Varikose in den Anfängen oft nur ein kosmetisches Problem dar, entwickelt sie sich unbehandelt zu einem Krankheitsbild mit Schmerzen, Spannungsgefühl und Müdigkeit in den Beinen, Schwellungsneigung, Entzündungen, bräunlichen Verfärbungen sowie starker Induration bis hin zur Entwicklung eines offenen Beines.

Einleitung

Bei Erkrankungen des oberflächlichen Venensystems stellt die Varikose die mit Abstand häufigste Venenerkrankung mit größter klinischer Relevanz dar.

In Deutschland finden wir bei ca. 50% der Erwachsenen eine leichte, bei 15% eine schwere Varikosis mit klinischer Symptomatik.

Grundsätzlich wird ein oberflächliches (epifasiales) und ein tiefes (subfasiales) Venensystem unterschieden, das durch eine Fascie voneinander getrennt, aber durch die Vielzahl von perforierenden Venen miteinander verbunden ist.

Die beiden „großen“ epifasialen Venen der unteren Extremitäten – Vena saphena magna (VSM) und Vena saphena parva (VSP) – sind in diesem Zusammenhang die praxisrelevanten Stammvenen.

Die VSM zieht vom Innenknöchel hoch bis zur Leiste, durchbricht hier die Fascie und gelangt über eine Venenklappe in die tiefe Vene.

In diesen Bereich münden ebenfalls zahlreiche Seitenäste, entweder in die VSM oder direkt in die tiefe Vene.

Diese bedeutsame Region wird als sog. „Krossenregion“ bezeichnet.

Die VSP beginnt hinter dem Außenknöchel und ist die dorsale Längsvene des Unterschenkels. Im Bereich der Kniekehle besitzt die VSP relativ häufig eine unterschiedlich stark ausgeprägte Verbindung (Anastomose) mit der Vena poplitea (tiefe Vene), die im Sprachgebrauch als Krosse der VSP bezeichnet wird.

Die VSM und die VSP tragen Klappen, die sich in Strömungsrichtung des Blutes – zum Herzen hin – öffnen und bei Stromumkehr verschließen. Der Eintritt in das tiefe Venensystem erfolgt über eine Mündungsklappe.

Die Stammvarikose der VSM oder VSP entsteht durch die Insuffizienz der Mündungsklappen im

Bereich der Krosse. Bei Kontraktion der Muskelpumpe wird das Blut aus den tiefen Venen nicht nur zum Herzen, sondern (über den insuffizienten Saphena- oder Parvastamm) auch zurück in das Bein gepumpt. Die pathologisch erhöhte venöse Druck- und Volumenbelastung führt zu einem adaptiven Umbau der Venenwand mit Tonusverlust der Venenmuskulatur und zur dauerhaften Erweiterung der Vene (Phlebektasie), wodurch es zu einer Schlußunfähigkeit (Insuffizienz) auch der distalen Venenklappen kommt.

Die passive Dehnung führt zu einer Schlingelung mit Elastizitätsverlust der Venen, Atrophie und Ersatz durch Bindegewebe. Es entwickelt sich so der Varixknoten.

Primäre und sekundäre Varikose

Die primäre Varikose ist genetisch bedingt und stellt vereinfacht eine generalisierte Bindegewebsschwäche dar, die vermehrt das weibliche Geschlecht betrifft.

Sekundäre Varizen entstehen z.B. nach stattgehabter Thrombose im tiefen Venensystem mit resultierendem Verschluss und stellen „Umgehungskreisläufe“ dar; eine operative Behandlung kommt in den seltensten Fällen in Betracht.

Eine exakte Diagnostik (Duplexsonographie) und Differenzierung ist hier essentiell.

Die Ausprägung der mit einer Varikose einhergehenden klinischen Veränderungen wird international nach der CEAP-Klassifikation eingeteilt, bei der nach klinischem Befund (C) zusätzlich ätiologische (E) anatomische (A) und patho-physiologische Kriterien (P) berücksichtigt werden.

Nach topographischen und morphologischen Kriterien werden folgende Typen der primären Varikose unterschieden: Stamm-, Seitenast-, Perforans-, retikuläre und Besenreiservarikose.

Diagnostik

Vor jeder therapeutischen Maßnahme sind das Erheben der Anamnese mit anschließender klinischer Untersuchung sowie eine apparative Diagnostik erforderlich. Hier spielt neben der cw-Doppleruntersuchung die farbcodierte Duplexsonographie eine entscheidende Rolle. Damit kann auf nicht in-



Dr. med. Karin Brachmann



vasivem Weg, jederzeit reproduzier- und vergleichbar, die beste therapeutische Empfehlung ausgesprochen werden. Durch die Duplexsonographie können der proximale und der distale Insuffizienzpunkt lokalisiert sowie die Funktionsfähigkeit der Venenklappen, insbesondere der Mündungsklappe, und die Funktion der Perforansvenen kontrolliert werden, ebenso die für die operative Behandlung so wichtige freie Durchgängigkeit des tiefen Venensystems.

Funktionsdiagnostik in Form einer VVP, LRR oder PPG schließt sich an.

Therapieoptionen

Ziel der Behandlung ist die Normalisierung oder Verbesserung der venösen Hämodynamik durch Beseitigung der optisch und funktionell störenden Varizen, die Verhinderung von Komplikationen (Entzündungen, Thrombosen, Ulcerationen) und das Vermeiden von Rezidiven.

Die erste Behandlungsoption ist grundsätzlich die Kompressionstherapie mit medizinischen Kompressionsstrümpfen.

Bei schwereren Formen und beginnenden Komplikation, aber auch auf Wunsch des Patienten zur Beseitigung optisch störender Varizen, kommen neben der Sklerosierungsbehandlung operative Verfahren zur Anwendung:

Crossectomie und Stripping insuffizienter oberflächlicher Varizen in Narkose bei gleichzeitiger Entfernung aller Seitenäste sowie die Ausschaltung insuffizienter Perforansvenen unter stationären Bedingungen galten bis zu Beginn der 90er Jahre als „Goldstandard“ in der Behandlung der Varikosis.

Für die operative Behandlung stellt die Stadieneinteilung nach HACH, die den proximalen und den distalen Insuffizienzpunkt definiert, eine wesentliche Grundlage dar.

Obwohl mit dieser OP-Methode, fachgerecht und zunehmend schonend ausgeführt, ausgezeichnete Früh- und Spätergebnisse erzielt wurden,

kam im Zeitalter der minimal-invasiven Behandlungsformen in allen Bereichen der Medizin ein Umdenken zum Tragen.

Für die Behandlung von Varizen stehen seit Ende der 90er Jahre kosmetische Gesichtspunkte, rasche Wiederherstellung der Arbeitsfähigkeit, kurze Behandlungs- und Krankheitsdauer sowie die Vermeidung einer Vollnarkose, Schmerzen und Narben und eine Verminderung von Rezidiven im Vordergrund.

1998 wurden die ersten endovenösen Obliterationen vorgenommen.

Wie bei allen neuen Therapiemaßnahmen, vergingen einige Jahre bis zur Validierung dieses Behandlungskonzeptes der Varikosis durch klinische Studien, wissenschaftliche Untersuchungen, prospektiv randomisierte Studien und natürlich Weiterentwicklung der Methoden, ehe diese als gleichwertige Verfahren mit Crossectomie und Stripping in die Leitlinien der Varizenbehandlung aufgenommen

wurden (aktuelle Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie).

Unsere Arbeitsgruppe leistete durch histologische Untersuchungen nach endovenöser Radiofrequenzobliteration einen Beitrag zur Objektivierung der Behandlungsergebnisse mit Erlangung von vergleichbaren Rezidivraten wie bei der offenen Operation.

Es wurde der wissenschaftliche Beweis für die Destruktion der Intima und des Kollagens mit Nekrosen und Zerstörung der inneren Gefäßwand erbracht.

Das Resultat ist eine komplette Obliteration.

Die endovenösen Verfahren sind gekennzeichnet durch keine Ligatur der Crosse, kein Stripping, keine Narben, minimale postoperative Begleiterscheinungen oder Beschwerden durch reduzierte Invasivität. Die erkrankte Vene wird nicht entfernt, sondern durch kontrolliertes Erhitzen (Radiofrequenz, Laser, Wasserdampf) oder chemisch (Schaumsklerosierung), mechano-chemisch und durch Acrylatkleber verschlossen.

Die Patienten sind nach der Behandlung voll mobilisiert, werden ambulant in Lokalanästhesie oder ohne Betäubung, mit kurzfristiger oder keiner Kompressionstherapie, nach unbedeutender Krankheitsdauer bei kosmetisch exzellenten Ergebnissen entlassen. Geringfügige Unterschiede in Abhängigkeit von der angewandten Methode sind obligat.

Einen unschätzbaren Wert haben diese Verfahren bei der Behandlung alter, multimorbider Patienten mit ausgeprägten Befunden, die z. B. vor Implantation eines neuen Hüft- oder Kniegelenkes zur Vermeidung einer Thrombose bzw. einer Lungenembolie behandelt werden müssen, und die durch die schonenden modernen OP- Verfahren keinen weiteren Risiken ausgesetzt sind.

Die endovenöse Behandlung der Stammveneninsuffizienz (Varizen) ist eine Therapiealternative zur stadiengerechten konventionellen Operation mit Crossectomie und Stripping und erfordert ein individuelles Behandlungskonzept für jeden Patienten. Dazu ist das Beherrschen - oder zumindest die Kenntnis - aller Therapieoptionen vom Behandler zu erwarten und zwingend erforderlich.

Die Radiofrequenzobliteration gilt heute als das best evaluierte endovenöse Therapieverfahren der Stammvarikose mit nur diskreten Nebenwirkungen.

Einen Durchbruch bei der Etablierung dieses minimal-invasiven Behandlungsverfahrens stellte 2007 die Einführung des ClosureFAST - Systems mit einem Wechsel der Technologie auf konduktiven Hitzetransfer und einer von 85°C auf 120°C erhöhten Arbeitstemperatur unter Beibehaltung eines streng standardisierten Behandlungsprotokolls dar.

Vorgehensweise:

Duplexsonographisch kontrolliertes Einbringen eines ClosureFAST- Katheters in die VSM über eine

Therapie der Stammveneninsuffizienz

- Individuelles Behandlungskonzept
- Stadiengerechte konventionelle Operation
- Endovenöse Behandlung ist Therapiealternative
- VNUS Closure FAST® - stand. Verfahren, biolog. feedback, repr.
- Lasertherapie - Entwicklung nicht abgeschlossen (Wellenlänge!)
- Schaumsklerotherapie - häufig Mehrfachbehandlung
- Wasserdampf - wird weiter evaluiert, keine RCTs
- Mechano/Chemo und Kleber (VenaSeal)

Miniinzision mit Schleuse vom distalen Insuffizienzpunkt am Unterschenkel bis in die Leistenregion (vor Einmündung in die tiefe Vene). Einhüllen der gesamten Sonde in eine eiskalte Tumesenzlösung, gleichzeitig zur örtlichen Betäubung, Kompression der Vene, aber auch zur Kühlung. Über einen Generator erfolgt die Aktivierung der Sonde, die über ein 7cm langes Heizelement 120°C in 20 sec. Behandlungszeit die anliegende Venenwand hitzeschädigt und über einen biologischen Feedbackmechanismus jederzeit standardisiert das Behandlungsprotokoll erfüllt. Danach erfolgt der Rückzug der Sonde um jeweils 6,5cm zur Obliteration des nächsten Venensegmentes bis zum distalen Insuffizienzpunkt. Das oberste Venensegment wird wegen seines größten Durchmessers mindestens zweimal behandelt. In gleicher Sitzung kann nach Obliteration der VSM / VSP eine Miniphlebektomie erfolgen, um in einer Sitzung dem Patienten mit Entfernung etwaiger Seitenäste weitere Behandlungsschritte zu ersparen. Nach 2-3 Std. Beobachtungszeit können die Patienten voll mobilisiert - mit einem Kompressionsstrumpf für 8-10 Tage versehen die Klinik verlassen. Ein Schmerzmedikament wird selten benötigt. Die Patienten werden nach 2-3 Tagen klinisch und duplexsonographisch kontrolliert und bekommen standardisierte Termine zur Verlaufskontrolle. Arbeitsfähig sind die Patienten spätestens 3 Tage nach Behandlung.

Unsere Nachuntersuchungsergebnisse bestätigen die hohe Akzeptanz dieser Methode bei den Patienten. Es resultieren exzellente kosmetische Ergebnisse.

Mittlerweile existieren besonders zur Radiofrequenzobliteration, ebenso zur Lasertherapie, eine Vielzahl von Veröffentlichungen, wissenschaftlichen Daten, Metaanalysen, prospektiv kontrollierten randomisierten Studien und Nachbeobachtungen.

Die Behandlungsergebnisse der Lasertherapie sind ähnlich wie die der Radiofrequenztherapie. Leider liegen keine direkt vergleichbaren Langzeitstudien vor, da wegen postoperativ auftretender Beschwerden, insbesondere in Form von schmerzhaften Ekchymosen durch Wandperforationen der behandelten Venenwand, immer wieder neue Lasersysteme mit unterschiedlichen Wellenlängen

und Technologien entwickelt wurden und damit keine direkte Langzeitvergleichbarkeit mit der standardisierten RFO möglich war. Erfolgversprechend ist der neueste Thulium 1940 nm Radiallaser, Langzeitergebnisse sind abzuwarten.

Das modernste Verfahren stellt die Anwendung eines Cyanoacrylatklebers dar (VenaSeal -Verfahren). Dabei wird im Sinne einer Chemoembolisation die insuffiziente Vene verschlossen bzw. verklebt. Auf eine postoperative Kompression kann verzichtet werden, das bedeutet, die Patienten können unmittelbar nach der Behandlung ihren täglichen Aktivitäten nachgehen.

Das VenaSeal - Verfahren hat eine hohe Okklusionsrate bei niedriger Lernkurve und eine niedrige Komplikationsrate. Die aktuellste RCT zeigt nach 3 Jahren eine 91,9%ige Okklusionsrate. Dieses Verfahren erfährt eine sehr hohe Akzeptanz, muss jedoch bis dato vom Patienten selbst finanziert werden.

Es werden aber nach wie vor über 90% der jährlich über 300 000 operativen Eingriffe am oberflächlichen Venensystem in Deutschland herkömmlich durchgeführt. In den USA dagegen sind dies nur noch 10%.

Die Gründe dafür sind vielschichtig, liegen u. a. in den unterschiedlichen Versicherungs- und Vergütungssystemen.

In Deutschland existiert eine lange Tradition der Venenchirurgie mit sehr guten Therapieerfolgen. Allerdings mangelte es auch an aussagefähigen Studien mit Objektivierung von Langzeitergebnissen nach operativer Varizenbehandlung, was erst durch die Einführung der endoluminalen Verfahren und den resultierenden Diskussionen bzw. der wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit diesen Methoden offensichtlich wurde. Deswegen wurde 2012 zu Vergleichszwecken eine prospektiv randomisierte Studie zur klassischen Varizen-OP (LaVaCro) aufgelegt. Die Rezidivrate liegt hier nach 3 Jahren ebenso bei 9,3 %.

Fazit

Wichtig ist zu beachten, dass es sich bei der Varikose um eine chronische Erkrankung handelt und durch keine therapeutische Maßnahme gewährleistet werden kann, dass nicht wieder neue Krampfadern entstehen. Deswegen erfordert jede Form der Varikose ein individuelles Behandlungskonzept.

Der Haus- oder Hautarzt sollte einen Varizenpatienten optimalerweise in ein zertifiziertes Zentrum oder zu einem ausgewiesenen Spezialisten überweisen, der gemeinsam mit dem Patienten das für ihn passende Behandlungskonzept auswählt. Moderne und schonende Verfahren erlauben neben der immer möglichen klassischen OP-Methode mit Crossektomie und Stripping eine optimierte Behandlung bei kosmetisch exzellenten Ergebnissen.

Literatur beim Verfasser



Informationen

■ **Dr. med. Karin Brachmann**
Fachärztin für Chirurgie, Gefäßchir./
Phlebologie, Traumatologie
em. Chefärztin Zentrum für Gefäß-
medizin, Leipzig

■ **Medtronic GmbH**
Earl-Bakken-Platz 1
40670 Meerbusch
Tel. +49 (0) 2159 8149-0
www.medtronic.de/krampfadern
krampfadern@medtronic.com

■ **Deutsche Gesellschaft für
Phlebologie e.V. (DGP)**
Geschäftsstelle
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
der Universität Bonn
Sigmund Freud Str. 2553125 Bonn
Tel.: +49 (0)228 2871-6959
www.phlebology.de
sekretariat@phlebology.de

GUT LEBEN
AUF
GESUNDEN
BEINEN



Krampfadern – eines der häufigsten Gefäßleiden

Müde, schwere Beine sowie häufig geschwollene Füße und Knöchel können erste Anzeichen für eine beginnende Erkrankung der Venen sein. Etwa jeder fünfte Erwachsene in Deutschland leidet an den auffälligen Veränderungen der Venen. Diese werden oft operativ mit einem Venenstripping behandelt. Medtronic hat zwei schonende und schmerzfreie Verfahren zur Behandlung von Krampfadern entwickelt: ClosureFast™ und VenaSeal™.

Beide Verfahren sind minimalinvasiv, verkürzen die Regenerationszeit und erlauben Patienten schneller in ihren gewohnten Alltag zurückzukehren.

Einen behandelnden Arzt in Ihrer Nähe
und weitere Informationen finden Sie hier:
www.medtronic.de/krampfadern

Medtronic
Further, Together

Unterwegs im Leben

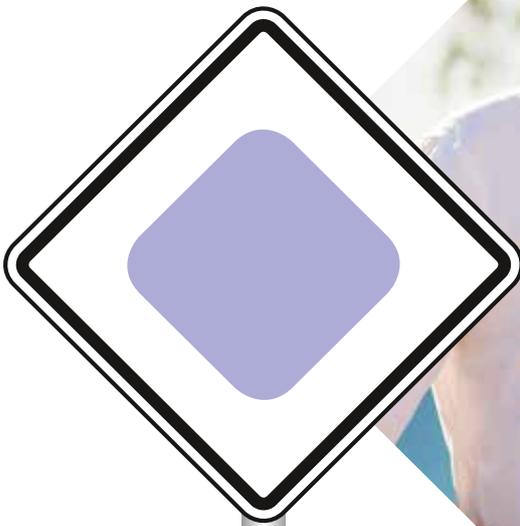
mit Morbus Parkinson.



Verbesserung
der Beweglichkeit¹

Sekundäre Endpunkte:

- ◆ Verbesserung der NMS¹
- ◆ Mehr On-time Zeit ohne Dyskinesien²

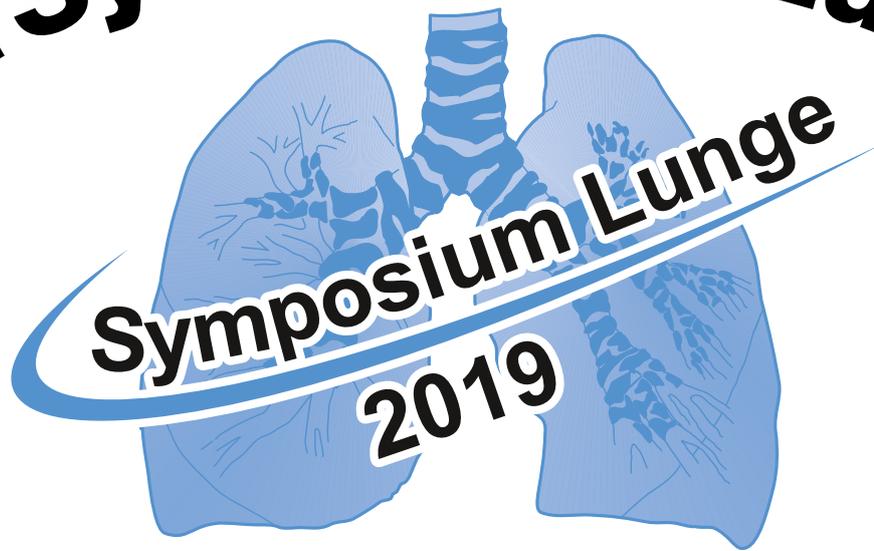


Leganto[®]
Einfach erfahren

¹ Trenkwalder C et al., (RECOVER) Mov. Disorders 2011;26(1):90-99 ² Poewe W et al., Lancet Neurol. 2007;6:513-520

Leganto® 1 mg/24 h, 2 mg/24 h, 3 mg/24 h, 4 mg/24 h, 6 mg/24 h, 8 mg/24 h transdermales Pflaster. Wirkstoff: Rotigotin. **Zus.:** 1 transderm. Pflaster gibt 1 / 2 / 3 / 4 / 6 / 8 mg Rotigotin über 24 Stunden ab. Jedes 5 cm²- / 10 cm²- / 15 cm²- / 20 cm²- / 30 cm²- / 40 cm²-Pflaster enth. 2,25 / 4,5 / 6,75 / 9,0 / 13,5 / 18,0 mg Rotigotin. **Sonst. Bestandt.:** Selbstkleb. Matrixschicht: Poly(dimethylsiloxan, trimethylsilylsilikat)-copolymerisat. Povidon K90, Natriummetabisulfit (Ph.Eur.) (E223), Palmitoylascorbinsäure (Ph.Eur.) (E304), all-rac-alpha-Tocopherol (E307). **Trägerschicht:** Polyesterfilm, silikonisiert, aluminisiert, farbbeschichtet m. Pigmentschicht (Titandioxid [E171], Pigment gelb 95, Pigment rot 166), Aufdruck (Pigment rot 144, Pigment gelb 95, Pigment schwarz 7). **Schutzfolie:** Transparenter Polyesterfilm m. Fluoropolymerbeschichtung. **Anwendungsgeb.:** Leganto® 2 / 4 / 6 / 8 mg/24 h: Monotherapie (d.h. ohne Levodopa) zur symptom. Behandl. b. idiopath. Parkinson-Erkrankung im Frühstadium od. in Kombi. mit Levodopa, d.h. während d. Krankheitsverlaufs, einschl. Spätstadien, wenn Wirksamkeit v. Levodopa nachlässt od. unbeständig ist u. es zu Schwankungen d. therapeut. Wirkung kommt (am Ende eines Dosisintervalls od. während „On-off“-Fluktuationen). Leganto® 1 / 2 / 3 mg/24 h: Symptom. Behandl. d. mittelschweren bis schweren idiopath. Restless-Legs-Syndroms (RLS) b. Erwachsenen. **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt., MRT od. Kardioversion. Schwangerschaft u. Stillzeit: Keine Anwend. **Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise:** Bei Pat. m. RLS kann möglicherweise Augmentation auftreten. **Nebenw.:** Zu Therapiebeginn mögl. dopaminerge Nebenw. wie Übelkeit u. Erbrechen sind gewöhnlich leicht bis mittelschwer u. vorübergehend, selbst unter Fortsetzung der Behandlung. Rotigotin wurde m. Somnolenz, einschl. übermäßiger Tagesschläfrigkeit sowie plötzl. Schlafattacken in Verbindung gebracht. In vereinzelt Fällen kam es b. Führen eines Fahrzeugs zu „plötzlichem Einschlafen“ u. als Folge zu Autounfällen. **Parkinson-Erkrankung:** *Sehr häufig:* Somnolenz, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Reakt. an d. Applikations- u. Instillationsstelle (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindlichkeit). *Häufig:* Wahrnehmungsstör. (einschl. Halluzinationen, optischer/akustischer Halluzinationen, Illusionen), Schlaflosigkeit, Schlafstör., Alpträume, ungewöhl. Träume, Impulskontrollstör. (einschl. Spielzwang, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/ Essstörungen, zwangh. Kaufverhalten), Bewusstseinsstör. NEC (einschl. Synkope, vasovagale Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie, orthostat. Schwindel, Lethargie, Drehschwindel, Palpitationen, orthostat. Hypotonie, Hypertonie, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Erythem, Hyperhidrosis, Juckreiz, periph. Ödem, Schwächezustände (einschl. Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein), Gewichtsabnahme, Sturzneigung. *Gelegentlich:* Überempfindl. (einschl. Angioödem, Zungen- u. Lippenödem), Schlafattacken/plötzl. Schlafanfälle, Paranoia, Störungen des sexuellen Verlangens (einschl. Hypersexualität, gesteigerter Libido), Verwirrheitszustände, Desorientiertheit, Agitiertheit, verschw. Sehen, Sehverschlechterung, Photopsie, Vorhofflimmern, Hypotonie, Bauchschmerzen, general. Juckreiz, Hautreizung, Kontaktdermatitis, erektile Dysfunktion, erhöhte Leberenzyme (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme, erh. Herzfrequenz, erhöhte Kreatin(phospho)kinase (CPK-Werte). *Selten:* Psychot. Stör., obsessive Zwangsstör., aggress. Verhalten/Aggression, Wahnvorstellung, Delirium, Krämpfe, supraventrikuläre Tachykardie, general. Ausschlag, Reizbarkeit. *Häufigkeit nicht bekannt:* Dopaminerges Dysregulations-Syndrom, Diarrhoe, Dropped Head Syndrom. **RLS:** *Sehr häufig:* Kopfschmerzen, Übelkeit, Reaktionen an d. Applikations- u. Instillationsstelle (einschl. Erythem, Juckreiz, Reizung, Ausschlag, Dermatitis, Vesikel, Schmerzen, Ekzem, Entzündung, Schwellung, Verfärbung, Papeln, Exfoliation, Urtikaria, Überempfindlichkeit), Schwächezustände (einschl. Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein). *Häufig:* Überempfindl. (einschl. Angioödem, Zungen- u. Lippenödem), Schlafattacken, plötzl. Schlafanfälle, Stör. d. sexuellen Verlangens (einschl. Hypersexualität, gesteigerter Libido), Schlaflosigkeit, Schlafstör., ungewöhl. Träume, Stör. d. Impulskontrolle (einschl. patholog. Spielen, Stereotypie/Zwangshandlungen, Essattacken/ Essstörungen, zwanghaftes Kaufverhalten), Somnolenz, Hypertonie, Erbrechen, Dyspepsie, Juckreiz, Reizbarkeit, periphere Ödeme. *Gelegentlich:* obsessive Zwangsstör., Agitiertheit, orthostat. Hypotonie. *Selten:* aggress. Verhalten/Aggression, Desorientiertheit. *Häufigkeit nicht bekannt:* Dopaminerges Dysregulations-Syndrom, Wahrnehmungsstörungen (einschl. Halluzinationen, optischer Halluzinationen, akustischer Halluzinationen, Illusionen), Alpträume, Paranoia, Verwirrheitszustände, psychotische Störungen, Wahnvorstellung, Delirium, Schwindelgefühl, Bewusstseinsstörungen NEC (einschl. Synkope, vasovagale Synkope, Bewusstlosigkeit), Dyskinesie, orthostat. Schwindel, Lethargie, Krämpfe, Verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung, Photopsie, Drehschwindel, Palpitationen, Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Hypotonie, Schluckauf, Obstipation, Mundtrockenheit, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Erythem, Hyperhidrosis, generalisierter Juckreiz, Hautreizung, Kontaktdermatitis, generalisierter Ausschlag, Erektile Dysfunktion, Gewichtsabnahme, erhöhte Leberenzyme (einschl. AST, ALT, GGT), Gewichtszunahme, erhöhte Herzfrequenz, erhöhte Kreatin(phospho)kinase (CPK-Werte), Sturzneigung. **Weit. Angaben** s. Gebrauchs- u. Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** UCB Manufacturing Ireland Ltd., Shannon, Industrial Estate, Co. Clare, Ireland. **Deutscher Repräsentant:** Bayer Vital GmbH, D-51368 Leverkusen. **Versio:** FI/13, 06/2018

12. Symposium Lunge



COPD und Lungenemphysem

Prophylaxe, Diagnostik und Therapien

Am Samstag, 07. September 2019

9:00 bis 17:00 Uhr

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

Eintritt frei!

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

www.copd-deutschland.de

www.lungenemphysem-copd.de

Veranstalter:



Mitveranstalter:



Fordern Sie hier Ihr kostenloses Programmheft an:

<https://www.copd-deutschland.de/programmheft-bestellen>