

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

1. Ausgabe 2020
3,50 Euro



Endoskopische Schilddrüsenoperation



■ Pneumologie

| Virale Infektionen
| Asthma, FeNO-Messung



■ Kardiologie

| Herzinsuffizienz
| Versorgungskonzept HerzConnect®



■ Dermatologie

| Rosacea papulopustulosa
| Mastozytosen

- 3 ■ **Endoskopische Schilddrüsenoperationen**
PD. Dr. med. habil. Stefan Schopf
- 6 ■ **Labordiagnostik invasiver Aspergillosen**
Prof. Dr. med. Markus Ruhnke
- 9 ■ **Die HaemAcademy**
Dr. med. Susann Halimeh
Dr. med. Günter Auerswald
Dr. med. Axel Seuser
- 12 ■ **Diagnose Rosacea**
Prof. Dr. med. Peter Arne Gerber
- 15 ■ **Endometriose – postoperative Adhäsionen**
Prof. Dr. Dr. med. Rudy Leon De Wilde
Dr. med. Luz Angela Torres-de la Roche
- 18 ■ **Mammakarzinom**
Prof. Dr. med. Michael Patrick Lux
- 21 ■ **Mastozytosen – eine fachübergreifende Herausforderung**
PD Dr. med. Frank Siebenhaar
Prof. Dr. med. Marcus Maurer
Prof. Dr. med. Philipp le Coutre
Dr. med. Michaela Schwarz
- 24 ■ **Herzinsuffizienz – ein zunehmend häufiges Krankheitsbild**
Prof. Dr. med. Volker Rudolph
Prof. Dr. med. Philipp Sommer
Prof. Dr. med. Jan Gummert
PD Dr. med. Henrik Fox
Dr. med. Daniel Dumitrescu
- 27 ■ **Versorgungskonzept HerzConnect®**
Dr. med. Martin Schultz
- 30 ■ **Erkältungsviren – Prävention und Behandlung**
Dr. med. Justus de Zeeuw
- 33 ■ **Lysosomale Speicherkrankheiten**
Prof. Dr. med. Andreas Hahn
- 36 ■ **Die rechtsseitige Minithorakotomie zum Aortenklappersatz**
Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary
- 39 ■ **Subkutane Therapie mit Immunglobulinen (SCIG)**
Dr. med. Karsten Franke
- 42 ■ **FeNO-Messung: Diagnostik und Therapie von Asthma**
Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch
- 45 ■ **Arteriogenese – eine moderne, personalisierte und non-invasive Behandlungsmethode bei Herz- und Gefäßerkrankungen**
Prof. Dr. med. Ivo Buschmann
- 47 ■ **Reizdarmsyndrom**
Dr. Schär AG/SPA



Liebe Leser,

in Deutschland werden jährlich mehr als 80.000 Schilddrüsenoperationen durchgeführt. Der Grund ist häufig eine gutartige Veränderung mit Funktionsstörung oder Beschwerden durch Druck auf die Nachbarorgane. Bei einer gutartigen Veränderung genügt die Teilentfernung des Organs. Die Thyreoidektomie, die operative Entfernung der gesamten Schilddrüse, ist bei einem Karzinom indiziert. Schilddrüsenkrebs ist eine maligne Erkrankung der Drüsenzellen des endokrinen Organs. Ein Schilddrüsenkarzinom stellt die häufigste endokrine Malignität mit stetig ansteigender Inzidenz dar. Dabei unterscheiden Mediziner zwischen differenzierten, undifferenzierten und medullären Karzinomen. Die Differenzierung hat maßgebliche Auswirkungen auf die jeweilige Therapie und die individuelle Prognose. Die operative Schilddrüsenentfernung ist in den meisten Fällen unumgänglich. Der Eingriff ist für den Patienten belastend und auch nicht ohne Folgen: Eine dauerhafte Hormonbehandlung ist nach der Thyreoidektomie dringend erforderlich. Die offene Operation ist nach wie vor die Methode der ersten Wahl. Dabei wird mit einem bis zu 7 cm langen Halsschnitt das Haut- und Unterhautfettgewebe durchtrennt, die gerade Halsmuskulatur anschließend geteilt und nach beiden Seiten von der Schilddrüse abgehoben. Zurück bleiben sichtbare Narben im Halsbereich, die häufig mit psychischen Belastungen einhergehen. Bisweilen kann sich nach einer konventionellen Operation auch eine hypertrophe Narbe oder ein Keloid mit Wulstbildung entwickeln. Eine neue endoskopische Operationstechnik bringt neben einem narbenfreien Ergebnis auch medizinische Vorteile mit sich. Eine besonders vielversprechende Variante ist die transorale Operation über einen vestibulären Zugang. Ist die Indikation zur Entfernung der Schilddrüse gesichert, kann inzwischen in spezialisierten Fachzentren auch eine endoskopische Behandlung angeboten werden. Der Operateur sollte unbedingt über die nötige Expertise verfügen. PD. Dr. med. habil. Stefan Schopf, Chefarzt der Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie am RoMed Klinikum Bad Aibling, Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München, ist Mitglied einer internationalen Arbeitsgruppe für transorale Schilddrüsenchirurgie und widmet sich in diesem Zusammenhang auch der gezielten Fortbildung von chirurgischen Kollegen.

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

Dr. med. G. Auerswald, Prof. Dr. med. F. Bakhtiary
Prof. Dr. med. I. Buschmann, Dr. med. J. de Zeeuw
Dr. med. D. Dumitrescu, PD Dr. med. A. El-Sayed Ahmad
PD Dr. med. H. Fox, Dr. med. K. Franke
Prof. Dr. med. P. A. Gerber, Prof. Dr. med. J. Gummert
Prof. Dr. med. A. Hahn, Dr. med. S. Halimeh
Prof. Dr. med. P. le Coutre, Prof. Dr. med. M. Lommatzsch
Prof. Dr. med. M. P. Lux, Prof. Dr. med. M. Maurer
Prof. Dr. med. V. Rudolph, Prof. Dr. med. M. Ruhnke
PD Dr. med. S. Schopf, Dr. med. M. Schultz
Dr. med. M. Schwarz, Dr. med. A. Seuser
PD Dr. med. F. Siebenhaar, Prof. Dr. med. P. Sommer
Dr. med. L. A. Torres-de la Roche
Prof. Dr. Dr. med. R. L. De Wilde

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

PD Dr. med. Stefan Schopf, Christian Back
Bild Titelseite unten links, EUROIMMUN AG
Bild Seite 30, THC Pharm GmbH

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.



Endoskopische Schilddrüsenoperationen

Der nächste Schritt: TOVARA

Schilddrüsenoperationen gehören zu den sichersten Eingriffen in der Allgemein- und Viszeralchirurgie. Bis dato war die offene Chirurgie die Methode der ersten Wahl, was mit einer sichtbaren Narbe und potentiellen postoperativen Folgen (z. B. Narbenschmerzen, Infektionen, schlecht heilende Wunden) einhergehen kann. Eine neue und patientengerechte endoskopische Methode ermöglicht die Vermeidung einer sichtbaren Narbe und bringt neben den kosmetischen auch medizinische Vorteile mit sich. Für die endoskopische Versorgung wurden in den letzten zwei Jahrzehnten viele Zugangsoptionen entwickelt und teilweise umfangreiche Fallserien publiziert. Eine besonders vielversprechende Variante ist die sog. transorale Operation über einen vestibulären Zugang/TOETVA. In Kombination mit einem retroaurikulären Bergetrokar lassen sich selbst große Schilddrüsen endoskopisch und ohne sichtbare Narbe entfernen. Diese Kombination wird TOVARA genannt.



Operative Techniken und Vorgehensweise

Die TOVARA besteht aus zwei Schritten: Dem TOETVA-Zugang und dem retroaurikulären Bergeschnitt. Der transorale Schilddrüsenzugang TOETVA ermöglicht eine narbenfreie endoskopische Versorgung beider Schilddrüsenlappen (Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach) in der Tradition der NOTES-Technik mit kurzem endoskopischem Weg zum Zielorgan und der Option einer zentralen und selektiv lateralen Lymphadenektomie in gleicher Sitzung (TransOral Vestibular And Retroauricular Approach). Der retroaurikuläre Bergeschnitt macht das Entfernen auch großer Schilddrüsenlappen möglich und kann die Operation je nach Bedarf ergänzen.

Es werden für den TOETVA-Teil drei Trokare im Bereich der Unterlippen-Innenseite eingebracht und in den subplatysmalen Raum vorgeschoben. Nach dem Spalten der geraden Halsmuskulatur in Längsrichtung erfolgt die Darstellung von Trachea und Isthmus. Nach Durchtrennung des Isthmus kann der erkrankte Schilddrüsenlappen unter Neuromonitoring-Kontrolle in kranio-kaudaler Richtung wie in der offenen Chirurgie reseziert werden. Neuromonitoring von EBSLN, N. laryngeus recurrens und N. vagus sind hierbei Standard. Ein kontinuierliches Neuromonitoring ist optional möglich. Der Einsatz von Fluoreszenz zur Darstellung der Nebenschilddrüsen gelingt endoskopisch leichter als offen chirurgisch, da kein Streulicht vorhanden ist, das die Fluoreszenz negativ beeinflusst. Bergun-

gen von Schilddrüsen ohne Kapseleröffnung sind bis 10 ml Lappen-Volumen möglich. Das Limit wird bedingt durch die Engstelle an der Mandibula. Für größere Befunde kann über einen 1,5 cm langen Schnitt in der retroaurikulären Haarlinie ein 12 mm Einmaltrokar unter endoskopischer Sicht entlang des M. sternocleidomastoideus bis zum subplatysmalen Raum problemlos vorgeschoben werden. Im Bergebeutel kann der Schilddrüsenlappen anschließend in gerader Linie herausgezogen werden, ohne dass eine Engstelle dies verhindert. Das lockere subplatysmale Fettgewebe entlang des M. sternocleidomastoideus weicht auch größeren Schilddrüsenlappen aus, sodass deren Bergung allenfalls eine Schnittverlängerung in der Haarlinie zur Folge hat. Nachwachsende Haare überdecken anschließend diese Inzision. Die Schleimhautinzisionen der TOETVA verheilen narbenfrei, hierbei kann resorbierbares Nahtmaterial vom Typ Vicryl Rapid 4-0 verwendet werden.

Risiken und Komplikationen der TOVARA

Grundsätzlich gelten für die endoskopischen Verfahren dieselben Risiken wie für die offene Chirurgie. Die Komplikationsrate der TOETVA erscheint in den publizierten Fallserien erstaunlich gering. Die Radikalität der Resektion beim Karzinom erscheint in manchen Publikationen der offenen Operation überlegen und auch die 5-Jahres-Ergebnisse endoskopischer durchgeführter Operationen sind beim Schilddrüsenkarzinom in den wenigen publizierten



PD. Dr. med. habil.
Stefan Schopf F.E.B.S.



1. und 2. Tag nach transoraler Schilddrüsenoperation.



Fallserien erstaunlich gut. Dennoch ergeben sich durch den längeren Weg zur Schilddrüse zusätzliche Risiken, wie Gefühlsstörungen in der Lippe, Verletzung des N. mentalis oder Verbrennungen im Bereich des Kinns. Infektionen scheinen keine wesentliche Rolle zu spielen. Der Bergeschnitt erinnert an die Verfahren EndoCATS, facelift- oder retroauricular approach. Im Gegensatz zu der singulären Operation von retroaurikulär ist jedoch keine Präparation entlang des M. sternocleidomastoideus nötig. Durch das rein subcutan-subplatysmale Vorschieben des nicht scharfen Trokars werden Nervenläsionen unwahrscheinlich. Beim Vorschieben des Trokars kann der durch die TOETVA geschaffene subplatysmale Raum endoskopisch gut eingesehen werden, sodass das Einstechen des Trokars der Trokarplatzierung im Abdomen unter Sicht ähnelt.

Das wichtigste Risiko ist jedoch für alle endoskopischen Verfahren eine mögliche Nachblutung. Da die Nachblutung ein zervikales Kompartmentsyndrom bewirkt, kommt es rasch zur cerebralen Minderperfusion. Die Nachblutung muss bei endoskopischen Verfahren frühzeitig erkannt werden als in der offenen Chirurgie, da ein Fadenzug am Bett keine sichere Druckentlastung bietet. Für die Nachblutung wurde daher ein Detektor entwickelt, der nach Angaben des Herstellers im Laufe des Jahres 2020 auf den Markt kommt.

Die Indikation zur endoskopischen Versorgung

Die Indikation zur offenen als auch zur endoskopischen Operation der Schilddrüse muss gleichermaßen

Hypertrophe oder Keloidnarbe nach konventioneller und MI-VAT-Operation.



Ben streng gestellt werden. Es darf keine neue Indikation geschaffen werden, weil eine Versorgung ohne Narben möglich ist. Eine ungenaue Indikation setzt den Patienten einem vermeidbaren Risiko aus und schürt die wachsende Skepsis gegenüber der Häufigkeit der grundsätzlich sehr wertvollen operativen Therapie von Schilddrüsenerkrankungen.

Es gibt nämlich durchaus gute Gründe für eine operative Therapie:

Die Anzahl an Schilddrüsenkarzinomen ist in Deutschland in den letzten 30 Jahren stetig gestiegen. Insbesondere bei Frauen unter 40 Jahren ist das Schilddrüsenkarzinom neben dem Mammakarzinom die häufigste Tumorerkrankung. Das Schilddrüsenkarzinom ist die häufigste endokrine Malignität überhaupt. Im Jahr 2012 wurde weltweit bei 298.000 Menschen Schilddrüsenkrebs diagnostiziert; 40.000 Todesfälle waren zu beklagen. Die Mehrheit der Patienten mit Schilddrüsenkarzinom haben eine bemerkenswert gute Prognose und Chance auf Heilung nach einer Schilddrüsen-Resektion.

Im deutschsprachigen Raum ist die geplante endoskopische Versorgung von Karzinomen Gegenstand der aktuellen Diskussion. Das zufällig entdeckte niedriggradige intrathyreoidale Karzinom ohne Metastasierung oder Lymphknotenbeteiligung kann aber nach Auffassung des Autors aufgrund der Daten aus dem asiatischen Raum durchaus endoskopisch komplettiert werden, sodass auch primär suspekte Knoten unsicherem Verhaltens (follikuläre Neoplasie) endoskopisch ohne sichtbare Narbe versorgt werden können. Insgesamt ist das Karzinom in Deutschland allerdings in weniger als 10% die Indikation zur Schilddrüsenoperation.

Neben der Malignität oder den malignitätsverdächtigen Läsionen sind es aber insbesondere die benignen Befunde wie autonome Adenome, diffuse Autonomien, die medikamentös nicht beherrscht werden können, und die Autoimmunthyreopathie mit Folgen für andere Organe (Endokrine Orbitopathie beim M. Basedow) sowie die symptomatische Vergrößerung, die eine gute Indikation zur endoskopischen Versorgung darstellen.

Voraussetzungen für ein endoskopisches Vorgehen

Ist die Indikation zur Operation der Schilddrüse grundsätzlich gestellt, kann eine endoskopische Versorgung angeboten werden, wenn der Wunsch auf Narbenfreiheit im sichtbaren Halsbereich besteht und der Operateur über die nötige Expertise verfügt. Hospitationen und Weiterbildungen, die durch Instrumentenhersteller angeboten werden, helfen eine Expertise zu entwickeln. Einschränkend sollte eine Operation bei bekanntem Karzinom, insbesondere mit gleichzeitiger Lymphknotenbeteiligung oder eine dystope intrathorakale Lage der Schilddrüse mit Kontakt zu großen Gefäßen, sowie das Rezidiv der offenen Operation für ein endosko-

pisches Vorgehen nicht empfohlen werden. Die American Society of Anesthesiologists bewertet insbesondere Patienten im fortgeschrittenen Alter oder Patienten unter Einnahme von blutgerinnungshemmenden Medikamenten als nicht für ein endoskopisches Verfahren geeignet.

Die Voraussetzung für ein endoskopisches Verfahren ist also der jüngere, sonst gesunde Patient, ohne Blutungsneigung mit dem expliziten Wunsch nach Versorgung ohne sichtbare Narbe.

Gemeinsame Erfassung des Outcomes im deutschsprachigen Raum

Zur Systematisierung des Themas wurde eine internationale Arbeitsgruppe¹ bestehend aus Experten für transorale Schilddrüsenchirurgie gegründet. Die Gruppe wertet die Operationsergebnisse zum Thema TOVARA im deutschsprachigen Raum aus, widmet sich der Schulung von Kollegen und arbeitet an den grundsätzlichen Regeln der transoralen Chirurgie. Aktuell werden die Daten der beteiligten Zentren prospektiv gesammelt und systematisch mit dem Ziel der Objektivierung sogenannter PROMs (Patient Reported Outcome Measures) ausgewertet. Vorläufige Einblicke lassen erwarten, dass die bis dato maximale Lappengröße von 105 ml beim TOVARA-Zugang wohl noch nicht das Limit der Methode darstellt und es ist anzunehmen, dass mindestens 1/3 aller Schilddrüsenpatienten für ein endoskopisches Verfahren in Frage kommen.

Vorteile der endoskopischen Operation

Patienten mit Schilddrüsenpathologien sind überwiegend weiblich, vergleichsweise jung und meist frei von schweren Allgemeinerkrankungen. Die Pathologie der Schilddrüse ist in über 90% gutartig. In 5-15% der Fälle bilden sich bei der konventionell offenen oder den Video-assistierten Methoden postoperativ prominente Narben im sichtbaren Halsbereich, die durch ein endoskopisches Vorgehen vermieden werden können.

Es gibt aber überdies Hinweise auf funktionelle Vorteile bezüglich Schluckakt und postoperativem Globusgefühl innerhalb des ersten Jahres nach Operation. In der traditionellen Schilddrüsenchir-

urgie sind Schluckbeschwerden postoperativ häufig, insbesondere im ersten halben Jahr. Diese werden am ehesten durch Verwachsungen zwischen der Laryngotrachealen Einheit und der platysmalen Naht hervorgerufen. Bei den extracervikalen endoskopischen Verfahren und bei NOTES wird die platysmale Schicht nicht durchtrennt, die Beweglichkeit ist weniger eingeschränkt und der Schluckakt ist frei.

Insbesondere in der transoralen Schilddrüsenchirurgie konnte eine geringere Schmerzhaftigkeit nach Thyreoidektomie bei M. Basedow innerhalb der ersten 3 Tage nach der Operation festgestellt werden. Durch den Einsatz moderner Ultraschalltechnologie zum Dissezieren des Gewebes, können aufgrund minimaler thermaler Schädigung des umliegenden Gewebes bessere Ergebnisse erzielt werden als bei der Verwendung herkömmlicher Advanced Bipolarer Technologien.

Die traditionelle Schilddrüsenchirurgie ist etabliert, sicher und für alle Pathologien geeignet. Bahnbrechend war vor über hundert Jahren die Reduktion der perioperativen Sterblichkeit. Heute zählt die Schilddrüsenchirurgie mit zu den sichersten Operationen der Viszeralchirurgie. Funktionelle Vorteile und die Unversehrtheit der Körperoberfläche an exponierter Stelle haben zunehmend an Bedeutung gewonnen.

Eine endoskopische Schilddrüsenoperation ist ohne den Einsatz eines sogenannten Energy-Device nicht denkbar. Der Vorteil der Ultraschalltechnologie ist eindeutig wie z.B. die schneidende Klinge, mit der in das Gewebe eingedrungen werden kann. Wir arbeiten seit unserer ersten endoskopischen Schilddrüsenoperation im Jahr 2006 mit der Ultraschallschere „Harmonic ACE+7“ der Firma Ethicon.

Fazit

Endoskopische Schilddrüsenoperationen sind eine mögliche Alternative für benigne Schilddrüsenpathologien für selektierte Patienten, die eine Narbenfreiheit im Dekolleté wünschen. Endoskopische Operationen werden seit zwei Jahrzehnten mit zunehmender Frequenz in spezialisierten Zentren durchgeführt. Die transorale Chirurgie über einen vestibulären Zugang ist eine der vielversprechendsten Methoden der letzten Jahre, die durch die Kombination mit einem retroaurikulären Bergetrokar immer mehr an Bedeutung gewinnen konnte. Die Expertise des Operateurs ist dabei von grundlegender Relevanz. Es gibt Hinweise auf funktionelle Vorteile gegenüber der konventionellen Chirurgie.

Literatur beim Verfasser

Die Verwendung der Bilder erfolgte mit Genehmigung der Krankenhaus Agatharied GmbH.



Generator GEN11 mit Touchscreen ermöglicht eine einfache Steuerung.



Harmonic HD1000i: Das Operationsinstrument wurde für komplexe offene und laparoskopische Verfahren entwickelt. Die moderne Ultraschalltechnologie ermöglicht eine schnelle und zuverlässige Blutstillung während der Behandlung mit minimaler thermaler Schädigung des umliegenden Gewebes.

Informationen

■ PD. Dr. med. habil. Stefan Schopf F.E.B.S. Chefarzt
Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie
RoMed Klinik Bad Aibling
Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München
Harthausen Str. 16
83043 Bad Aibling
www.romed-kliniken.de

■ Johnson & Johnson Medical GmbH
Hummelsbütteler Steindamm 71
D-22851 Norderstedt
Deutschland
www.jnjmedicaldevices.com/de-DE

1 Stefan Schopf (1), Günther Klein (2), Linda Michlmayr (2), Philipp Riss (3), Christian Scheuba (3), Elias Karakas (4)

(1) Abteilung für Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie, RoMed Klinik Bad Aibling, Lehrkrankenhaus der Technischen Universität München, Bad Aibling, Deutschland

(2) Chirurgische Abteilung, Landesklinikum Wiener Neustadt, Österreich

(3) Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien, Medizinische Universität Wien, Österreich

(4) Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Endokrine Chirurgie, Maria-Hilf Krankenhaus Alexianer GmbH, Lehrkrankenhaus der Universität Düsseldorf, Krefeld, Deutschland



Labordiagnostik invasiver Aspergillosen

An Pilze denken

Einleitung

Bei abwehrgeschwächten Personen können opportunistische Pilzerreger schwere, nicht selten tödliche Infektionen bzw. Erkrankungen initiieren. Hierbei geht es um sogenannte humanpathogene Pilze, die in unserer Umwelt vorkommen und die entweder den Körper besiedeln oder mit denen eine Konfrontation im täglichen Leben erfolgt. Einem gesunden Menschen schaden diese Pilzerreger in der Regel nicht, aber bei einer bestehenden Abwehrschwäche (Immundefekt) kann eine Infektion schnell zu einer systemischen (die inneren Organe betreffend) und auch tödlichen Erkrankung führen.

Am bedeutsamsten sind hierbei Hefepilze wie *Candida* Spezies (*Candida albicans* >80 % aller Infektionen) und *Cryptococcus*-Arten; unter den Schimmelpilzen die *Aspergillus* Spezies (*Aspergillus fumigatus* >90 %). Bei Patienten mit HIV-Infektion und Patienten mit überwiegend zellulärem Immundefekt, steht dagegen die *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie (PcP) im Vordergrund. Dagegen sind primär pathogene Pilze, die unabhängig von der Abwehrlage der Patienten disseminierte Infektionen hervorrufen können (z. B. *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*) eine Seltenheit und nur bei einer entsprechenden Reiseanamnese in Betracht zu ziehen.

Übersicht invasive Mykosen

Neben Hefen wie *Candida albicans*, sind es vor allem Schimmelpilze wie *Aspergillus fumigatus*, deren lebensbedrohliches Potential den Behandler diagnostisch und therapeutisch herausfordert. Schimmelpilze können lokale Erkrankungen der Atemwege (Asthma bronchiale) verursachen und auch schwere Allergien auslösen. Die größte Gefahr geht jedoch von systemischen Infektionen aus. Diese betreffen insbesondere Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (z. B. akute Leukämie) oder nach Organtransplantation.

Der Behandler sollte das Erkrankungsrisiko für Patienten mit einer Abwehrschwäche zum einen bewerten und zum anderen frühzeitig bei unklarer

Beschwerdesymptomatik das Vorliegen einer Pilzinfektion differentialdiagnostisch erwägen und sowohl in die Diagnostik als auch das therapeutische Vorgehen und potentielle prophylaktische Strategien einbeziehen. Da systemische Mykosen im Vergleich zu bakteriellen Infektionen aber wesentlich seltener vorkommen, werden sie oftmals bei der Differentialdiagnostik nicht bedacht.

Schimmelpilze

Schimmelpilze sind Umweltkeime. Am häufigsten kommt *Aspergillus fumigatus* vor, aber auch weitere *Aspergillus*-Arten werden häufig nachgewiesen (z. B. *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus*). Auch andere Schimmelpilze wie *Mucor* spp., *Fusarium* spp., *Paeclomyces* sp. und *Scedosporium* sp. werden zunehmend beobachtet.

Aspergillus fumigatus ist ein typischer „Kompostkeim“. Dieser Erreger befindet sich sowohl in Getreidelagern, Kompost- oder Heuhaufen, aber auch in unterschiedlichen Nahrungsmitteln wie Tee, Pfeffer und Nüssen. Selbst in der Sahara oder der Antarktis ist der *Aspergillus fumigatus* nachzuweisen – und leider auch in der Umgebungsluft von Krankenhäusern und auf Intensivstationen.

Grundlagen der Diagnostik

Eine invasive Pilzinfektion zu diagnostizieren, ist durchaus schwierig. Es gibt einige diagnostische Methoden, die dem erfahrenen Mediziner Hinweise auf eine Infektion liefern. So ist z. B. eine *Aspergillus*-Infektion der Lunge auf computertomografischen Aufnahmen (CT) zu erkennen. Eine Pilzinfektion gilt jedoch erst als gesichert nachgewiesen, wenn der Erreger aus sterilem Körpergewebe oder Blut isoliert und auf einem Nährboden im Labor vermehrt/angezüchtet wurde. Erst dann können Spezialisten (Mykologen) den Pilz identifizieren, wobei die Anzucht einige Tage in Anspruch nehmen kann. Eindeutige Kriterien wurden von einer europäisch-amerikanischen Arbeitsgruppe (EORTC/MSG) festgelegt (s. Tabelle 1). Dabei wird zwischen einer gesicherten („proven“), wahrscheinlichen („probable“) und möglichen („possible“) Mykose



Prof. Dr. med. Markus Ruhnke

unterschieden. Zur Definition einer wahrscheinlichen und/oder möglichen Mykose sollten Antigenteste (Aspergillus-Galactomannan-Test und 1,3-β-D-Glucan-Test) zur diagnostischen Entscheidung mit herangezogen werden. Weiterhin werden zur genauen Einteilung klinische, mykologische und patientenbezogene Faktoren erhoben.

Insgesamt basiert die Diagnostik von Pilzinfektionen auf der zusammenfassenden Bewertung anamnestischer Hinweise, klinischer Symptome und mykologischen Untersuchungsbefunden.

Die mykologische Labordiagnostik umfasst:

- Die direkte mikroskopische Untersuchung des eingegangenen Materials
- Den kulturellen Nachweis des Erregers aus dem nativen Untersuchungsmaterial
- Den Erregernachweis im histologischen Material
- Den Nachweis von Pilzantikörpern (indirekter Erregernachweis)
- Den Nachweis von Pilzantigenen im Serum, Liquor oder ggfs. im Urin
- Den Nachweis von Pilz-DNS im Serum, in Körperflüssigkeiten oder Gewebe mittels molekularbiologischer Methoden.

Direkte Nachweismethoden

In erster Linie sollte versucht werden, den Pilz kulturell auf Spezialmedien (z.B. Sabouraud-Dextrose-Agar) anzuzüchten. Daher ist das Untersuchungsmaterial, soweit möglich, aus dem befallenen Areal zu entnehmen (z. B. im Rahmen einer Bronchoskopie). Dieser direkte Erregernachweis gilt neben dem Nachweis aus einer Gewebeprobe als Standard in der mykologischen Diagnostik. Es kann allerdings einige Tage dauern, bis der Pilz im Labor identifiziert worden ist. Da Schimmelpilze auch in der Umweltluft vorhanden sind, kann es aber auch zu sekundären „Kontaminationen“ der Agarplatte kommen. Material, das mit Fixationsmitteln, z. B. für histologische Untersuchungen, in Kontakt gekommen ist, kann für die Anzucht von Pilzen nicht mehr eingesetzt werden. In einigen Speziallabors besteht die Möglichkeit den Erreger mit molekularbiologischen Methoden aus dem Gewebe nachzuweisen.

Indirekte Nachweismethoden

Für immunsupprimierte Patienten (mit einem hohem Risiko für invasive Mykosen) ist ein schneller Hinweis auf eine mögliche Infektion dringend erforderlich. Bei Aspergillosen stehen zur Frühdiagnostik Antigennachweise und der Nachweis mittels PCR aus Körperflüssigkeiten zur Verfügung (z. B. Aspergillus-Galactomannan-(GM)-Nachweis). Diese sollten bei entsprechendem Verdacht rechtzeitig bei allen Mykosegefährdeten Patienten eingesetzt werden. Mit der Einführung des GM-Tests hat sich die Erkennung einer invasiven Aspergillose verbessert. Es handelt sich um einen sog. Enzymimmuntest (ELISA), der zirkulierendes Galactomannan aus der Zellwand von *Aspergillus fumigatus* mit Hilfe eines monoklonalen Antikörpers nachweisen kann. Die Sensitivität dieses Tests wird mit 80–100 % angegeben, die Spezifität liegt bei 80–90 %. Falsch positive Ergebnisse wurden nach Reaktion mit dem Galactomannan von anderen Schimmelpilzen (insbesondere *Aspergillus* spp., *Penicillium* spp., *Paecilomyces* spp.) beobachtet. Dieser Test sollte nach Herstellerangaben mit Blut/Serum oder BAL durchgeführt werden, ist aber ebenso erfolgreich mit Liquor einsetzbar. Er kann als regelmäßiger Screening-Test eingesetzt werden, damit singulär auftretende, falsch positive Ergebnisse im Verlauf erkannt werden können. In der Regel müssen zwei getrennte Proben untersucht werden, um sicher zu sein, dass es sich nicht um „falsch

positive“ Ergebnisse handelt. Erst wenn beide Proben positiv ausgefallen sind, gilt der Verdacht als bestätigt. Inzwischen ist bekannt, dass der Test bei Patienten mit hämatologischen Erkrankungen in der Granulozytopenie schon einige Tage vor anderen Testverfahren einen zuverlässigen Befund liefert. Dies wird im klinischen Alltag derartig genutzt, dass der GM-Test (+/- PCR) zur diagnostisch gestützten oder auch sogen. „präemptiven“ Therapie der (vermuteten) invasiven Aspergillose eingesetzt wird, bevor die Mykose in vollem Umfang auftritt. Ein diagnostizierter Indexabfall unter einer antimykotischen Therapie ist ebenfalls hilfreich, da somit auch ein Rückgang der Erkrankung zu erkennen ist. Allerdings ist die Aussagekraft unter schon eingeleiteter antimykotischer Therapie eingeschränkt. Diese Testmethode hat sich inzwischen fest in den mikrobiologischen Laboren etabliert und wird standardmäßig durchgeführt.

Die aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie & Internistische Onkologie (AGIHO/DGHO) empfiehlt bei Risikopatienten eine routinemäßige Untersuchung mittels des Aspergillus GM-Tests mindestens zweimal pro Woche.

Ein zunehmend verbreiteter, weiterer Test ist der Nachweis von 1,3-β-D-Glucan (BG), einem Zellwandprotein, das bei den unterschiedlichsten Arten von invasiven Mykosen im Blut der betroffenen Patienten nachweisbar ist. Dieser Test wird als ein „Breitspektrumsmarker“ für Pilze angesehen. Es können Pilzarten wie *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Trichosporon* spp., *Acremonium* species sowie *Pneumocystis jirovecii* nachgewiesen werden. Die Empfindlichkeit zum Nachweis einer invasiven Aspergillose ist grundsätzlich gut, allerdings erschließt sich bei einem positiven Testergebnis



nicht, um welchen Pilzerreger es sich konkret handelt, so dass ein zweiter Bestätigungstest benötigt wird. Auch bei diesem Test gibt es mögliche Störfaktoren, die für ein „falsch positives“ Testergebnis verantwortlich sein können. Hierzu gehören Blutprodukte wie Albumin oder Immunglobuline, Hämodialyse, Antibiotika, die glucankontaminiert sind, aber auch eine schwere Mukositis oder bakterielle Sepsis. Eingesetzt wird dieser Test insbesondere zur Diagnostik einer *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie mit Hilfe einer Blutprobe. Bislang hat sich dieser Test in Deutschland noch nicht durchgesetzt. Ein Screening auf 1,3-β-D-Glucane (BG) zum Nachweis einer invasiven Pilzinfektion kann bei Hochrisiko-Patienten mit einer malignen hämatologischen Erkrankung empfohlen werden.

In den letzten Jahren werden auch zunehmend molekularbiologische Methoden in der Diagnostik eingesetzt. Einige wenige universitär angesiedelte Speziallabore (Prof. Buchheidt in Mannheim) haben Diagnostikplattformen entwickelt, die einen zügigen Nachweis von Pilz-DNS im Blut, bronchoalveolärer Lavage oder auch Liquor ermöglichen. Inzwischen wurden auch schon die ersten kommerziellen Test-

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose invasiver Pilzinfektionen (modifizierte Fassung der Kriterien der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

a) Bewiesene („proven“) invasive Mykose:

Gesicherte invasive Mykosen	Hefepilze	Histo-/Zytopathologischer Nachweis (Nadelaspiration oder Biopsie)
	Oder	Positive Kultur von primär sterilem Material (Gewebe, Blut) mit typischen klinischen oder radiologischen Veränderungen
	Oder	Mikroskopischer Nachweis oder positives Antigen für Kryptokokken im Liquor
	Schimmelpilze	Histo-/Zytopathologischer Nachweis (Nadelaspiration oder Biopsie)
	Oder	Positive Kultur von primär sterilem Material (Gewebe, Blut) mit typischen klinischen oder radiologischen Veränderungen
Fungämie	Hefepilze	Nachweis von Candida oder anderen Hefepilzen in der Blutkultur mit klinischen Symptomen, die vereinbar sind mit dem entsprechenden Erregernachweis
	Schimmelpilze	Nachweis von Schimmelpilzen in der Blutkultur (Ausschluß Aspergillus spp. und Penicillium spp. bis auf P. marneffei) mit klinischen Symptomen

b) Wahrscheinliche („probable“) invasive Mykose:

Wahrscheinliche invasive Mykosen	Mindestens 1 Risikofaktor „host factor“	
	plus 1 mikrobiologisches Kriterium	
	plus 1 klinisches Kriterium	
Risikofaktoren für invasive Mykosen seitens des Patienten („host factor“)	a) Neutropenie < 500/µl > 10 d vor Mykose	
	b) nach allogener Stammzelltransplantation	
	c) Langfristige Kortikoid-Medikation (mind. 0,3mg/kg/d länger als 3 Wo.) außer bei Patienten mit allergischer Aspergillose (ABPA)	
	d) Behandlung mit (T-Zell)-Immunsuppressiva (z.B. Cyclosporin A, TNF-α Blocker, spezifische monoklonale Antikörper (u.a. Alemtuzumab) in den vergangenen 90 Tagen	
	e) hereditäre Immundefekte (z.B. septische Granulomatose)	
Mikrobiologische Kriterien invasiver Mykosen	Hefepilzinfektion	Positive Blutkultur, Pilzzyylinder oder mind. 2 pos. Kulturen von Urin bei fehlendem Blasenkatheter, Cryptococcus im Sputum, in der BAL, Cryptococcus-Antigen im Blut
	Schimmelpilzinfektion	pos. Kultur/Zytologie/Mikroskopie von Sputum/BAL/Sinusaspirat Aspergillus-Antigen (> 2 x) in BAL/Liquor/Blutproben andere invasive Mykosen (außer Cryptokokkose, Mucormykose): β-D-Glucan i. Serum
Klinische Kriterien für eine wahrscheinliche invasive Mykosen	Lungeninfiltrate mit mind. 1 der folgenden Befunde in der CT-Thorax (HR-CT, CT-Lunge): -angiotrope Rundinfiltrate (> 2 cm), Halo-Zeichen, pleuranahe Infiltrate - „Air crescent sign“, Einschmelzung mit zentralem Lufteinschluß -Kavernenbildung	
	Tracheobronchitis (z.B. Ulcera, pseudomembranöse Beläge)	
	Sino-nasale (NNH) Infektion; radiologischer Hinweis auf NNH mit mind. 1 der folgenden Befunde: -akute lokalisierte Schmerzen im NNH-Bereich -Nasenulkus mit schwarzem „eschar“ -Ausbreitung vom paranasalen Sinus durch den Knochen inkl. Orbita	
	ZNS-Infektion mit 1 von folgenden Befunden: -fokale Läsionen in der Bildgebung (CT/MRT) -meningeales „enhancement“ in der CT/MRT	
	Disseminierte Candidose mit mind. Einem der Zeichen nach einer Candidämie in den vergangenen 2 Wochen -Papeln oder Knötchen der Haut ohne sonstige Erreger - Chorioretinitis/Endophthalmitis - Hinweise auf hepatoiliacale Candidose (radiologisch)	

c) Mögliche („possible“) invasive Mykose:

Mögliche invasive Mykosen	Wenigstens ein Risikofaktor und Nachweis typischer klinischer Befunde
---------------------------	---

Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus Ruhnke
Evangelisches Klinikum Bethel
Standort Johannesstift
Klinik für Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie, Stammzelltransplantation und Palliativmedizin
Schildescher Straße 99
33611 Bielefeld

■ Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft e.V.

■ Stiftung der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft e.V.
Prof. Dr. med. Markus Ruhnke,
Präsident der MYK-Stiftung
www.dmykg.de

■ Nationales Referenzzentrum für Invasive Pilzinfektionen (NRZMyk)
www.nrz-myk.de

■ Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Hämatologie-Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie-Onkologie (DGHO/AGIHO)
www.dgho.de/arbeitskreise/i-k/infektionen

■ Onkopedia Leitlinie – Invasive Pilzinfektionen
www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/invasive-pilzinfektionen-diagnostik/@@guideline/html/index.html

■ Platelia™ Aspergillus Ag
Bio-Rad Laboratories
Kapellenstr. 12
85622 Feldkirchen
www.bio-rad.com

systeme entwickelt, die aber bis dato noch nicht weit verbreitet sind. Die derzeit verwendeten PCR-Methoden sind so empfindlich, dass diese eine erhebliche Bereicherung für die schnelle Diagnostik invasiver Aspergillosen darstellen, insbesondere wenn diese ergänzend zum Aspergillus-GM-Test verwendet werden.

Die aktuellen Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen in der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie & Internistische Onkologie (AGIHO/DGHO) empfehlen, dass bei Risikopatienten mole-

kulardiagnostische Methoden in Kombination mit anderen nichtkulturellen Verfahren wie dem Antigennachweis eingesetzt werden sollten.

Neben den bereits erwähnten Verfahren (Galactomannan, 1,3-β-D-Glucane und molekulare Methoden) sind neue Testverfahren (wie z. B. Schnelltests) oder neue Marker (wie z. B. Mannoproteine) in Entwicklung oder stehen bereits zur Verfügung. Allerdings stehen hier noch aussagekräftige Studien und Evaluierungen aus, die den Nutzen dieser neuen Tests in der Diagnostik invasiver Pilzinfektionen bestätigen.

Die HaemAcademy

Optimierung der Versorgung von Hämophilie-Patienten



Die Geschichte der Hämophilie ist ein anschauliches Beispiel dafür, wie medizinische Forschung dazu beitragen kann, die Lebenserwartung und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit bestimmten Erkrankungen zu verbessern. Die Hämophilie (Bluterkrankheit) ist eine genetisch disponierte Erkrankung, die zu einer Störung der Blutgerinnung führt und hauptsächlich das männliche Geschlecht in der Erbfolge betrifft. Die Blutgerinnung von Hämophilie-Patienten ist gestört oder erfolgt verzögert. Dadurch kann es zu spontanen (Ein-)Blutungen kommen, die auch ohne äußere Verletzungen auftreten können. Die jeweiligen Symptome korrelieren mit dem Schweregrad der Erkrankung. Bei schwer betroffenen Patienten kann es zu Spontan(ein)blutungen kommen. Symptomatisch sind in diesem Zusammenhang z. B. Hämatome, aber auch andere innere Blutungen. Besonders häufig von inneren Blutungen betroffen sind die großen Gelenke, insgesamt der Bewegungsapparat. Die erforderliche medikamentöse Therapie der Hämophilie erfolgt über die Substitution von sog. Faktor-Präparaten. Eine gezielte physiotherapeutische Behandlung und Strategie kann die Therapie von Hämophilie-Patienten sinnvoll ergänzen und unterstützen.

Einleitung

Nach wie vor stellen die mittel- und langfristigen Gelenkschäden, von denen fast alle Personen mit Hämophilie (PWH) mehr oder weniger stark betroffen sind, ein großes Problem dar. Eine gezielte Bewegungstherapie unter Anleitung von Fachleuten, kann den Gesundheitszustand betroffener Patienten positiv beeinflussen. In Bezug auf andere z. B. onkologische Erkrankungen gibt es seit längerem evidenzbasierte Belege für den gesundheitsfördernden Einfluß von moderater körperlicher Betätigung. Dies gilt auch für die Hämophilie: Studien zeigen deutlich, dass Patienten, die regelmäßige Physiotherapie-Angebote wahrnehmen, eine bessere Gelenkgesundheit, mehr Mobilität und eine größere Autonomie im Alltag zeigen, als Patienten,



die keine physiotherapeutische Behandlung in Anspruch nehmen. Die ersten Bestrebungen, eine begleitende Physiotherapie in die Versorgung von PWH zu integrieren, gab es bereits in den 1970er Jahren in Kanada. Physiotherapeuten wurden zur Unterstützung in interdisziplinären Teams von Hämophiliebehandlungszentren (Haemophilia-Treatment Centres: HTC) bei der Betreuung von PWH herangezogen. Seit vielen Jahren ergänzen auch in Deutschland Physiotherapeuten die interdisziplinären Teams der Hämophiliebehandlungs- bzw. Gerinnungszentren.

Die Rolle der Physiotherapeuten in der Hämophilie-Versorgung

Physiotherapeuten sind darauf spezialisiert, den Patienten zu bestimmten Übungen anzuleiten, um Muskeln und Gelenke zu bewegen und gesund zu erhalten. Sie können den Patienten bzw. den Angehörigen aufzeigen, wie Blutungen verhindert oder begrenzt werden können.

Weitere Aufgaben der Physiotherapeuten:

- Begleitung bei einer Gelenk- oder Muskel-Blutung.
- Eine erste Beurteilung, ob eine Blutung schwerwiegend ist und eine ärztliche Behandlung erfordert.
- Die Unterscheidung von chronischen Schmerzen und Schmerzen, die durch eine akute Blutung ausgelöst wurden.



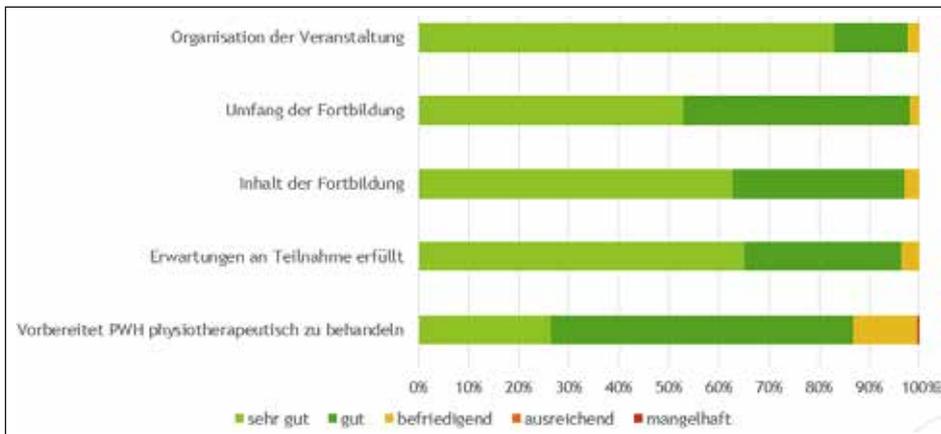
Dr. med. Susann Halimeh



Dr. med. Günter Auerswald



Dr. med. Axel Seuser



Grafik 1: Zufriedenheit der TN mit der HaemAcademy

- Den Patienten in der Nachsorge von einer Muskel- oder Gelenkblutung zu unterstützen.

Die Hauptfunktion des Physiotherapeuten besteht darin, dem Patienten zu helfen, sich schnell und sicher von einer Blutung zu erholen, in dem er gezielte physiotherapeutische Massnahmen empfiehlt, die nach Abklingen der Blutung zu einer effektiven Rehabilitation beitragen. Solche Maßnahmen sind beispielsweise: Bestimmte Übungen, welche der Physiotherapeut dem Patienten bzw. dessen Angehörigen beibringt, die Nutzung bestimmter Hilfsmittel (Gehhilfen, Gehstock, Rollstuhl usw.), die schrittweise Rückkehr zu bestimmten Aktivitäten (Gehen, Laufen, Sport usw.). Zudem führen Physiotherapeuten auch unverzichtbare psychoedukative Maßnahmen durch. Dabei ist die Methode der Psychoedukation als eine systematische Vermittlung von Fachwissen zu bewerten. Die unterstützende Psychoedukation wird mit dem Ziel der individuellen Gesunderhaltung mittels Bewegung zum besseren Krankheitsverständnis und zur optimierten Krankheitsbewältigung eingesetzt. Die Vermittlung von gezielten physiotherapeutischen Übungen und deren Sinnhaftigkeit stellt kein eigenes Therapieverfahren dar, sondern eine unterstützende Behandlungsmaßnahme.

Lücken in der physiotherapeutischen PWH-Versorgung

Nach wie vor ist aber auch in Deutschland der Zugang zu regelmäßiger Physiotherapie umso schwieriger, desto weiter entfernt sich das nächste Hämophiliebehandlungs- bzw. Gerinnungszentrum befindet. Menschen mit Hämophilie sollten einen adäquat ausgebildeten Physiotherapeuten nicht nur in ihrem Hämophiliebehandlungs- bzw. Gerinnungszentrum aufsuchen, sondern konsequent und kontinuierlich wohnortnah eine Bewegungstherapie in Anspruch nehmen. Auf die ca. 7.046 Hämophilie-Patienten¹ kommen in Deutschland nur etwa

1 Die Angaben zur Prävalenz- und Inzidenz von Hämophilie in Deutschland basieren auf Schätzungen und sind heterogen. Nach Berechnungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) von 2016, die auf eine Prävalenz von 1,72 pro 100.000 männlichen Einwohnern (bei Stand 2018 40,967 Mio insgesamt) hinauslaufen, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1538/2016-05-30_Modul3A_Eftrenonacog-alfa.pdf, abgerufen am 11.12.2019

40 Physiotherapeuten, die sich auf die Bluterkrankheit/Hämophilie spezialisiert haben².

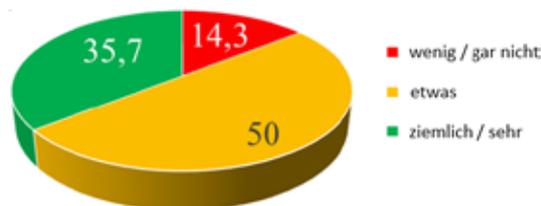
Daher hat sich im Jahr 2013 eine Gruppe von Hämophilie-Experten organisiert, um diese Versorgungslücke mit einem weltweit einzigartigen Projekt zu schließen.

Hauptakteure der HaemAcademy

Zu der Gruppe um die Fachärztin für Transfusionsmedizin, Hämostaseologie, Kinder- und Jugendmedizin Dr. med. Susan Halimeh, den Physiotherapeuten Marc Rosenthal, gehören weiterhin der Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde Dr. med. Günter Auerswald, die Fachärztin für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Hämostaseologie, pädiatrische Hämatologie und Onkologie Dr. med. Martina Bührlen, die Physiotherapeutin Bianca Wiese sowie der Orthopäde und Unfallchirurg Dr. med. Axel Seuser. Ermöglicht wird das Projekt durch Unterstützung der Firma Novo Nordisk.

Ziele der HaemAcademy

Das Projekt „HaemAcademy“ hat das Ziel, die Versorgungssituation von Menschen mit Hämophilie durch entsprechende Fortbildungen für Physiotherapeuten zu verbessern, das Bewusstsein für die Bedeutung gut ausgebildeter Physiotherapeuten in der Hämophilieversorgung zu schärfen sowie eine bundesweite Vernetzung von spezialisierten Physiotherapeuten zu etablieren.



Grafik 2: Praktische Nützlichkeit der HaemAcademy-Inhalte nach Einschätzung der TN

Struktur der HaemAcademy

Für die HaemAcademy wurde von dem oben genannten interdisziplinären Team in mehreren Jahren ein entsprechendes Schulungsprogramm ent-

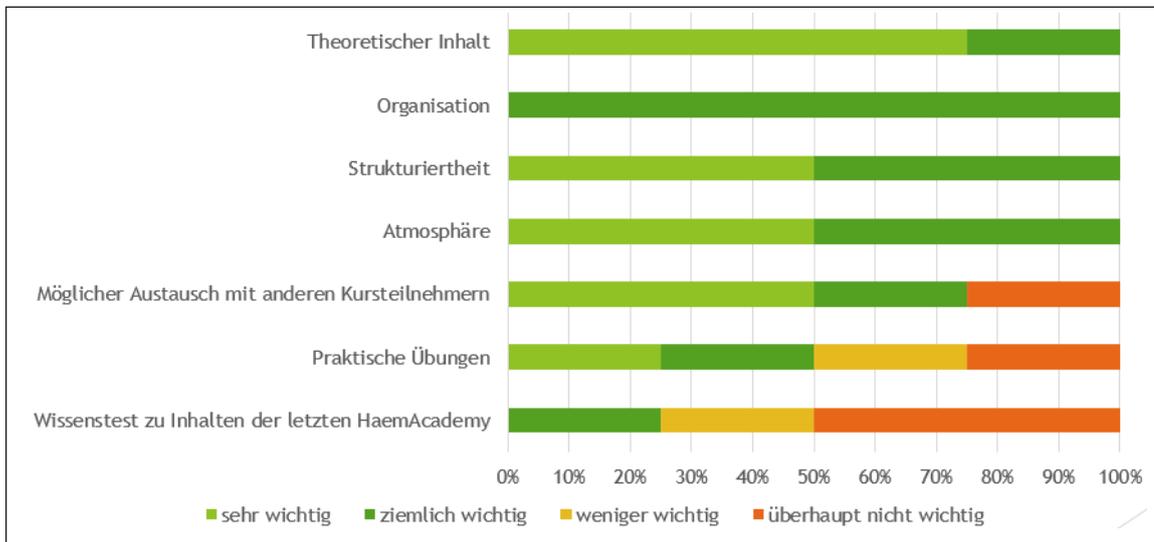
nern (bei Stand 2018 40,967 Mio insgesamt) hinauslaufen, https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1538/2016-05-30_Modul3A_Eftrenonacog-alfa.pdf, abgerufen am 11.12.2019

2 Deutsche Hämophilie Gesellschaft (DHG). 2019. Liste der Hämophilie-Zentren. <https://www.dhg.de/haemophiliezentren> - abgerufen am 10.12.2019. Dabei ist zu beachten, dass nur an den größten Zentren Physiotherapie anbieten. Daher ist die Zahl 40 möglicherweise noch eine allzu optimistische Schätzung.

ADVERTORIAL

Blutgerinnung und Blutgerinnungsstörungen – Leben mit Hämophilie

Mit dem Programm „Changing Haemophilia®“ möchte Novo Nordisk die Behandlungsoptionen für Patienten mit Blutgerinnungsstörungen weit über das Medizinische hinaus optimieren. Gerade Gelenkgesundheit und Mobilität der chronisch kranken Patienten stehen im Vordergrund und sollen verbessert werden. Der Fokus liegt dabei auf der Lebensqualität der Menschen mit Hämophilie. Jeder Patient mit Hämophilie sollte ein Leben mit möglichst wenigen Einschränkungen führen können. Insbesondere im Bereich der nicht-medikamentösen Therapie entstehen Ansätze, die in wissenschaftlichen Untersuchungen immer wieder ihre Effektivität unter Beweis gestellt haben, z. B. physiotherapeutische Maßnahmen. Die klinische Praxis zeigt, dass regelmäßiges physiotherapeutisches Training neben der medikamentösen Therapie den Gelenkstatus verbessern kann, die Blutungshäufigkeit reduziert und einen präventiven Effekt auf eine mögliche Blutung hat. Informationen sowie auf Hämophilie spezialisierte Physiotherapeuten unter: www.haemcare.de. App für alle Patienten ab 12 Jahren mit hilfreichen Übungen auch im Heimselbstlernprogramm unter: www.haemactive.de.



Grafik 3: Wertvolle Fortbildungsaspekte der HaemAcademy nach Einschätzung der TN

worfen, aufgeteilt in ein Basis- und ein Professional Modul. 2 Basismodule werden regelmäßig jährlich durchgeführt: in Bremen und jeweils in einer Stadt mit einem interessierten Hämophiliebehandlungs- bzw. Gerinnungszentrum als sogenannte „Fliegende HaemAcademy“. Das Professional Modul fand bisher 2 Mal in Duisburg statt. Die Teilnahme an den Fortbildungen bzw. der HaemAcademy ist kostenlos. Darüber hinaus kann die Fortbildung der Physiotherapeuten bei den jeweiligen Leistungsträgern mit 15 Punkten zur Anerkennung gebracht werden.

Inhalte der Module

Das Basismodul beinhaltet die folgenden Themen:

- Geschichte und Genetik der Hämophilie
- Behandlungsmöglichkeiten
- Auswirkungen häufiger Blutungen auf die Gesundheit und Lebensqualität der Gelenke
- Rolle der Physiotherapeuten bei der Behandlung der Hämophilie
- Orthopädische Eingriffe
- Praktische Übungen mit Hämophiliepatienten

Das Professional-Modul baut darauf mit den folgenden Themen auf:

- Auffrischung der Themen des Grundmoduls
- Gelenkblutungen – Pathophysiologie, Arthropathie, Schmerzen, Synovitis, RSO, Entzündung, Faktorbehandlung
- Gangtraining
- Physiotherapeutische Behandlung von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen
- Psoas-Blutung
- Theoretische Grundlagen
- Physiotherapeutische Grundlagen
- Orthopädische Methoden
- Ganganalyse, Thermografie, Pedografie, EMG-Messungen
- Entwicklung von Behandlungsplänen

Seit Mai 2013 wurden insgesamt 18 Veranstaltungen der HaemAcademy durchgeführt mit bisher insgesamt 238 Teilnehmern.

Evaluation der HaemAcademy

Die standardisierten Evaluationsbögen wurden von der Psychologin Dr. Sylvia von Mackensen vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) wissenschaftlich ausgewertet.

Die Teilnehmer bewerteten ihre Zufriedenheit mit der HaemAcademy anhand von 5 Kriterien (siehe Grafik 1):

87% fühlten sich nach Teilnahme an der HaemAcademy sehr gut/gut vorbereitet, um physiotherapeutisch mit Hämophiliepatienten zu arbeiten.

Die Nützlichkeit der Inhalte der HaemAcademy für ihre physiotherapeutische Praxis bewerteten die Teilnehmer wie in Grafik 2 dargestellt:

Teilnehmer, welche die Inhalte der HaemAcademy als „ziemlich/sehr nützlich“ bewertet hatten, hatten zusätzlich die folgenden Punkte positiv hervorgehoben:

- Faktor-Behandlung
- Kombination Theorie / Praxis
- Spezifische Hintergrundinformationen
- Erfahrung aus realen Situationen
- Orthopädische Untersuchung

Fazit

Die Evaluation zeigt, dass die HaemAcademy ihre Ziele zumindest bei den bisherigen 238 Teilnehmern erreicht. Die HaemAcademy stellt also einen wertvollen Beitrag zur Schließung der Lücken in der physiotherapeutischen Versorgung von PWH in Deutschland dar.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Susann Halimeh
Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr
Königstraße 13
47051 Duisburg-Altstadt
www.gzrr.de

■ Dr. med. Günter Auerswald
Carl-Schurz-Str. 58
D 28209 Bremen

■ Dr. med. Axel Seuser
Praxis für Orthopädie
Hans-Böckler-Straße 19
53 225 Bonn
www.orthopädie-seuser.de

■ DEUTSCHE BLUTHILFE e.V.
Königstraße 13
47051 Duisburg
www.deutschebluthilfe.com

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft
Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
www.dhg.de

■ Interessengemeinschaft
Hämophiler e.V.
Remmingsheimer Str. 3
D-72108 Rottenburg am Neckar
www.igh.info



Diagnose Rosacea

Neue Therapieansätze

Einleitung

Die Rosacea ist eine häufige, nicht-ansteckende, chronische Hauterkrankung, die sich zumeist nach dem 30. Lebensjahr entwickelt. Umgangssprachlich wird die Rosacea auch als Couperose, Kupferrose oder Rotfinne bezeichnet - oder auch als „Fluch der Kelten“, da bevorzugt helle Hauttypen betroffen sind. Typische Symptome sind das plötzliche Erröten des Gesichtes (engl. *flushing*), später persistente Gesichtsrötungen mit sichtbaren Äderchen (Teleangiektasien), Papeln und Eiterpickel (Pusteln) sowie knotige Hautwucherungen (sogenannte Phymata, z.B. das Rhinophym, auch „Knollennase“ oder „Kartoffelnase“). Aber auch ein Brennen und Stechen der Haut oder trockene und gerötete Augen können Zeichen einer Rosacea sein. Meist auf das Gesicht beschränkt, kann die Rosacea sich in manchen Fällen auch auf Hals oder Dekolleté ausdehnen.



Prof. Dr. med.
Peter Arne Gerber, MBA

Stadien der Rosacea

Der Dermatologe klassifiziert die Rosacea in vier Stadien. So wird die Neigung zum plötzlichen Erröten, *flushing*, als Stadium 0 oder auch Rosacea-

Diathese bezeichnet. Durch verschiedene Reize wie Hitze, Kälte, emotionaler Stress oder auch ein Glas Rotwein oder Sekt, kommt es bei den Betroffenen zu anfallsartigen Gesichtsrötungen. Diese werden häufig von unangenehmen Empfindungen wie einem Hitzegefühl, Brennen oder Stechen begleitet. Das Stadium I (*Rosacea erythematosa-teleangiectatica*) ist durch dauerhafte Gesichtsrötungen und sichtbare Äderchen, die sich netzartig auf Nase und Wangen abzeichnen, definiert. Patienten im Stadium II (*Rosacea papulopustulosa*) entwickeln Papeln und Eiterpickel (Pusteln). Das Stadium III schließlich, zeichnet sich durch knollenartige Hautverdickungen und Wucherungen aus und wird auch als Phym-Stadium bezeichnet. Am häufigsten finden sich diese Wucherungen oder Phymata im Bereich der Nase, welche dann medizinisch als Rhinophym, umgangssprachlich häufig unschön als „Knollennase“, „Kartoffelnase“ oder „Säufernase“ bezeichnet werden. Als weitere wichtige Manifestation der Rosacea ist eine Beteiligung der Augen, die sogenannte Ophthalmorosacea, zu nennen, unter der etwa 30 Prozent der Rosacea-Patienten leiden. Eine Augenbeteiligung im Rahmen der Rosacea kann sich durch trockene, tränende, brennende und gerötete Augen äußern. Weitere Probleme sind

Entzündungen der Lidkante und/oder der Bindehaut; auch eine Hagelkorn- Bildung (Chalazion) wird häufig beobachtet.

Die Einteilung in unterschiedliche Stadien erleichtert es dem Dermatologen die jeweilige Ausprägung der Rosacea anhand der führenden Symptome genau zu benennen. Das bedeutet aber nicht zwingend einen immer chronologischen Ablauf der Erkrankung (Stadium 2 folgt nicht unbedingt auf Stadium 1). Tatsächlich können bei jedem Patienten unterschiedliche Symptome verschiedener Stadien der Erkrankung gleichzeitig auftreten.

Jeder Patient kann also unter einem individuellen Symptomkomplex leiden. Dementsprechend sollte auch jeder Patient individuell auf mögliche Symptome untersucht, befragt und behandelt werden.

Ursachen der Erkrankung

Die genaue Entstehung der Rosacea ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Als ursächlich gelten aber angeborene Störungen des Immunsystems, der Steuerung der Durchblutung sowie des Zusammenspiels von Haut und Nervensystem. So kommt es dazu, dass bestimmte Trigger bei Rosacea-Patienten Entzündungsprozesse in der Haut auslösen können. Als klassische Trigger gelten hierbei Sonne, Hitze (z.B. Sauna), Kälte, Alkohol, scharfe Speisen, emotionaler Stress oder auch körperliche Anstrengung.

Nach neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, spielt auch die Haarbalgmilbe „*Demodex folliculorum*“ für die Pathogenese der Rosacea eine entscheidende Rolle. *Demodex* sind ca. 0,3 mm kleine Milben, die jeder Erwachsene in einer gewissen Anzahl auf seiner Haut bzw. in seinen Haarfollikeln trägt. Die Zahl der Milben ist bei Rosacea-Patienten in der Regel deutlich erhöht. Sowohl die Milbe als auch die Milbenprodukte können das Immunsystem belasten und folglich Entzündungsprozesse bei disponierten Patienten aktivieren.

Aktuelle Studienergebnisse

Aktuelle Untersuchungen zeigen eindrucklich, dass die Krankheitsbelastung, (sowohl emotional als

auch psychosozial) bei Rosacea-Patienten sehr hoch ist. So ermittelte die sogenannte „BURDEN-Studie“, dass etwa ein Drittel der mehr als 700 befragten Betroffenen angaben, durch die Erkrankung unter einer sehr bis extrem hohen Einschränkung in ihrer Lebensqualität zu leiden (Quelle: Rosacea: Beyond the visible online report.; <http://hosted.bmj.com/rosaceabeyondthevisible>). Weiterhin gaben 85 Prozent der Befragten an, dass ihr tägliches Leben in mindestens drei Bereichen aufgrund der Rosacea- Erkrankung stark eingeschränkt ist. So werden z. B. klassische Auslöser der Rosacea wie Sonne, Alkohol, scharfe Speisen oder Saunabesuche gemieden. Ca. 15 Prozent gaben an, soziale Aktivitäten aufgrund der deutlich sichtbaren Erkrankung zu reduzieren.

Außerdem konnte für stärker betroffene Patienten eine erhöhte Anzahl krankheitsbedingter Fehltag nachgewiesen werden, was auch eine sozial-ökonomische Komponente der Erkrankung belegt. Die Studie „Face Values – Global Perceptions“ zeigte darüber hinaus, dass Patienten mit Rosacea von Ihrer Umwelt tendenziell schlechter bewertet werden, als hautgesunde Menschen (Quelle: „face values – global perceptions survey; <https://www.kasocio.com/wp-content/uploads/2014/10/71400551-face-values-original.pdf>). Beim „ersten Eindruck“ kamen Personen mit Gesichtsrötung in dieser Befragung weniger wahrscheinlich für eine Freundschaft in Frage als Menschen ohne Gesichtsrötung (52 Prozent vs. 71 Prozent). Auch die Wahrscheinlichkeit für einen Arbeitsplatz war für Bewerber mit Rosacea vor diesem Hintergrund geringer als für hautgesunde Bewerber (87 Prozent vs. 65 Prozent). Es wurde ferner ermittelt, dass rund die Hälfte aller Partnerschaften der befragten Rosacea-Patienten unter der Erkrankung litten. Schließlich zeigte die BURDEN-Studie auf, dass die Einschränkung der Lebensqualität mit der Schwere

In Deutschland leiden ca. zehn Millionen Menschen an einer Rosacea.

Durch eine gezielte medizinische Behandlung können die Symptome gelindert und die Häufigkeit der Krankheitsschübe deutlich verringert werden. Ein neuer Wirkstoff lässt Betroffene hoffen: Ivermectin zur äußerlichen Behandlung.

Der duale Wirkmechanismus von Ivermectin bei entzündlichen Läsionen bietet einen völlig neuen Therapieansatz: Einen antientzündlichen und einen antiparasitären. Letzterer steht mit der Beseitigung der Demodex-Milben in Zusammenhang, die bei der Entzündung der Haut maßgeblich beteiligt sind.

Rosacea-Patient vor und nach der Behandlung mit Ivermectin.





Haarbalgmilbe
„*Demodex folliculorum*“
© Science Foto Library / EYE OF SCIENCE

der Rosacea-Symptome korrelierte. Interessanterweise scheinen hierbei aber schon einige wenige Papeln oder Pusteln auszureichen, um die Lebensqualität merklich einzuschränken. Lediglich die Patienten, die durch eine adäquate dermatologische Therapie eine komplette Erscheinungsfreiheit ihrer Rosacea erreichten (engl. *clear*), gaben zum größten Teil an, nicht wesentlich unter ihrer Erkrankung zu leiden.

Therapieoptionen

Auch wenn die Rosacea nicht vollständig heilbar ist, sollte es in jedem Fall das Ziel des Hautarztes sein, für seine Patienten eine komplette Erscheinungsfreiheit zu erreichen (Quelle, z.B.: Rosacea: Neues Therapieziel ist die vollständige Erscheinungsfreiheit. Deutsches Ärzteblatt 2018; 115(41): A-1820).

Für dieses Therapieziel „CLEAR“ stehen dem Dermatologen heutzutage eine Vielzahl evidenzbasierter, symptomorientierter, effektiver Therapieoptionen zur Verfügung. So lassen sich Rötungen und Äderchen mittels Laser und Blitzlampe (IPL) veröden. Eine neues Gel mit dem Wirkstoff „Brimonidintartrat“ kann kleinste Gefäße in der Haut temporär verengen und somit die störende Gesichtsröte der Rosacea über Stunden eindämmen. Das wichtigste Medikament für die Therapie der *Rosacea papulopustulosa*, also zur Behandlung von Papeln und Eiterpickeln, war neben Azelainsäure über Jahrzehnte das antientzündlich wirkende Antibiotikum Metronidazol, welches zweimal pro Tag auf die betroffenen Areale aufgetragen wird. Auch wenn Metronidazol in der täglichen Praxis immer noch eingesetzt wird, hat in den letzten Jahren ein noch effektiverer Wirkstoff in Cremeform Metronidazol als Goldstandard in der Therapie abgelöst.

Das antiparasitäre „Ivermectin“ tötet nicht nur effektiv die maßgeblich beteiligten *Demodex*-Mil-

ben ab, es blockiert auch Entzündungsprozesse der Rosacea - und dies bei einer lediglich einmal täglichen Anwendung. In einer aktuellen Studie erreichte über ein Drittel der Patienten mit einer *Rosacea papulopustulosa* unter einer Monotherapie mit topischem Ivermectin das Therapieziel CLEAR, also eine komplette Erscheinungsfreiheit. Im Hinblick auf diesen Studienendpunkt war Ivermectin hierbei ca. 60 Prozent effektiver als Metronidazol und dies bei besserer Verträglichkeit.

Ist eine alleinige externe Therapie nicht ausreichend, kann der Arzt zusätzlich oder alternativ eine Systemtherapie mit dem Antibiotikum „Doxycyclin“ anbieten. Als besonders verträglich hat sich hierbei eine spezielle Formulierung mit einer geringen, sub-antimikrobiellen Dosierung von 40 mg Doxycyclin und spezieller retardierter Wirkstofffreisetzung bewährt, welche speziell für die Systemtherapie der papulopustulösen Rosacea zugelassen wurde. Im Gegensatz zum klassischen Doxycyclin kommt es unter Therapie mit retardiertem Doxycyclin nicht zur Entwicklung von Resistenzen und dies bei sehr guter Verträglichkeit und in der Regel ohne Nebenwirkungen. Phymatöse Wucherungen können einer operativen Therapie zugeführt werden. Bei fraglicher Augenbeteiligung sollte dringend ein augenärztliche Mitbeurteilung erwogen werden.

Schließlich sollten dem Rosacea-Patienten durch den behandelnden Hautarzt Verhaltens- und Pflegeempfehlungen an die Hand gegeben werden. Patienten müssen individuelle Faktoren, welche die Rosacea triggern, nach Möglichkeit meiden oder sich entsprechend schützen. Dies trifft insbesondere auf eine intensive Sonnenexposition zu. Patienten können sich durch Bekleidung aber auch topischen Lichtschutz schützen, also Sonnenschutzcremes mit einem hohen Lichtschutzfaktor – mindestens LFS 15, besser LFS 30.

Auch bei Kosmetik- oder Pflegeprodukten sollte auf eine gute Hautverträglichkeit geachtet werden. Viele Hersteller bieten mittlerweile ganze Serien von Produkten an, die auf die speziellen Bedürfnisse der Haut von Rosacea-Patienten abgestimmt sind.

Fazit

Zusammengefasst ist die Rosacea heute einer der häufigsten Gründe für eine Vorstellung beim Dermatologen. Dennoch ist vielen Patienten nicht bekannt, dass ihre Hautprobleme Zeichen einer Rosacea sind und gut behandelt werden können. Die Konsultation beim Hautarzt erfolgt somit häufig erst spät oder gar nicht. Gleichzeitig ist der Leidensdruck, den die Rosacea verursacht, hoch. Viele Patienten schränken ihr tägliches Leben ein und erfahren Nachteile in der Interaktion im privaten oder beruflichen Umfeld. Heutzutage ist die Rosacea in den meisten Fällen sehr gut und effektiv zu behandeln. Wissenschaftliche Forschung und moderne Therapieansätze ermöglichen ein erscheinungsfreies Hautbild.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Peter Arne Gerber
FA für Dermatologie und Venerologie
Dermatologie am Luegplatz
Luegplatz 3
40545 Düsseldorf – Oberkassel
Tel. +49 211 576787
www.dermatologie-am-luegplatz.de

■ Galderma Laboratorium GmbH
Toulouser Allee 23a
D- 40211 Düsseldorf
www.galderma.de
www.rosacea-info.de
newsletter.rosacea-info.de

Endometriose – postoperative Adhäsionen

Einleitung

Durch gynäkologische oder andere chirurgische Eingriffe sowie insbesondere nach der operativen Entfernung von Endometrioseherden, kann es zum Auftreten von Adhäsionen (Verwachsungen, Verklebungen) kommen. Durch diese Verwachsungen kann die Beweglichkeit der Eileiter eingeschränkt und die Entstehung einer Schwangerschaft behindert werden. Zur Prävention von postoperativen Adhäsionen können verschiedene Barrieremethoden angewendet werden. Diese haben zum Ziel, das betroffene Areal über den Zeitraum der Heilung von der Umgebung zu separieren. Patientinnen müssen über die Risiken von Adhäsionen und operativen Maßnahmen adäquat informiert werden. Chirurgen sollten das individuell richtige Anti-Adhäsionsmittel wählen, das am besten für die zugrundeliegende Erkrankung, die Art der Operation und die jeweilige chirurgische Technik geeignet ist.

Klinische Bedeutung

Peritoneale Adhäsionen (alternativ auch Verwachsung, Verklebung, Strang oder Bride genannt) sind bindegewebige Verbindungen zwischen zwei separaten Organen innerhalb des Bauchraums (Abdomen), beispielsweise zwischen Darmschlingen und zwischen Organen und der Bauchdecke (Abb.1). Einerseits können diese Verbindungen angeboren oder erworben sein – sind in diesem Fall meist asymptomatisch und werden als Zufallsbefund diagnostiziert, andererseits können Verwachsungen nach 20–93 % der gynäkologischen oder anderen operativen Eingriffen im Bauchraum, im kleinen Becken (Pelvis) oder am Beckenboden entstehen.

Die meisten Patientinnen bemerken die Adhäsionen nicht, doch in seltenen Fällen können schwere Symptome auftreten, die sowohl klinisch als auch ökonomisch bedeutsam sind. Zu diesen Symptomen gehören Darmbeschwerden (46 % der Fälle) bis hin zum Darmverschluss (Ileus), chronische Schmerzen und Infertilität (20–40 % der Fälle). Zudem werden 30–50 % der möglichen Folgeoperationen durch Verwachsungen erschwert, wodurch das Risiko für Organverletzungen und einen erhöhten intraoperativen Blutverlust steigt (Abb. 2). Nicht zuletzt hat die dadurch verlängerte Operationszeit einen enormen ökonomischen Einfluss: Laut einer amerikanischen Studie von 2011 betragen die Kosten für Adhäsions-bezogene Eingriffe allein in den USA jährlich circa 2,3 Milliarden Dollar. 46,3 % dieser Operations-induzierten Adhäsionen entstehen hierbei durch gynäkologische Eingriffe im Becken.

Der Entstehungsprozess von peritonealen Adhäsionen ist bis heute nicht vollständig geklärt. Außerdem fehlen klinisch orientierte Leitlinien bezüglich Diagnosestellung, Therapie und Reduktionsmöglichkeiten. Nach allen operativen Eingriffen entstehen innerhalb von 72 Stunden Bindegewebsverwachsungen. Diese Verwachsungen werden normalerweise innerhalb von 10 Tagen durch Enzymwirkung (Fibrinolyse) wieder gelöst.

Die allgemein akzeptierte Hypothese geht davon aus, dass ein Versagen dieses Umbauprozesses zur Entstehung von Adhäsionen führt. Verwachsungen, die länger als 10 Tage bestehen, werden dichter und es kommt zur Bildung von Blutgefäßen (Vaskularisation). Im Verlauf der Organisationsprozesse bestehen die fortgeschrittenen Verwachsungen nicht länger nur aus Bindegewebe, sondern auch aus Fettgewebe, glatten Muskelfasern sowie Nervenbahnen (Axonen); dadurch können Adhäsionen zu chronischen Unterbauchschmerzen führen.

Generell können Verwachsungen in unterschiedlichem Ausmaß entstehen. So haben einige Patientinnen nach nur einer Operation z.B. nach der Entfernung eines gutartigen Tumors der Gebärmutter (Myomektomie) bereits mehrere Verwachsungsstränge im Bauchraum, andere weisen nach multiplen Eingriffen nur wenige auf. Wodurch die Anzahl und Ausprägung der Verwachsungen beeinflusst wird, ist noch nicht eindeutig geklärt (Abb. 3).

Einschränkung der Fertilität

Die Entstehung von Adhäsionen nach gynäkologischen Eingriffen ist ein weit verbreitetes Problem, insbesondere bei Patientinnen mit Endometriose bzw. nach der operativen Entfernung von Endometrioseherden. Die Angaben zur Prävalenz schwanken stark, jedoch gilt die Endometriose in Deutschland mit 40.000 Neuerkrankungen pro Jahr als häufige Erkrankung der Frau im reproduktiven Alter und hat somit eine große klinische und volkswirtschaftliche Bedeutung. Mit der Endometriose sind eine Vielzahl von klinischen Symptomen assoziiert, vor allem unterschiedliche Schmerzformen und Infertilität. Bei Infertilitätspatientinnen beträgt das Vorkommen der Endometriose bis zu 50%. Obgleich die genaue Krankheitsentstehung der Infertilität bei Endometriose bisher nicht eindeutig geklärt ist, ist die Entstehung peritonealer Adhäsionen im Rahmen der Endometriose ein anerkannter, die Fer-

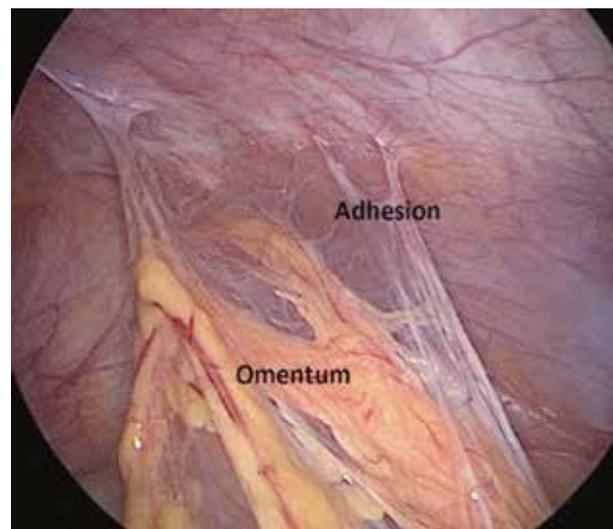


Abbildung 1. Peritoneale Adhäsionen zwischen Fettschürze (Omentum) und Bauchdecke



Prof. Dr. Dr. med.
Rudy Leon De Wilde



Dr. med. Luz Angela
Torres-de la Roche

- Angemessene intraperitoneale Verteilung, um während des Heilungsprozesses in der Peritonealhöhle zu verbleiben.
- Effektive Oberflächenverteilung
- Kein Abbau oder Verlust der Wirksamkeit in feuchter oder blutiger Umgebung.
- Resorption und Metabolisierung wird von minimaler Entzündungsreaktion begleitet.
- Einschränkung des Bakterienwachstums.
- Keine negativen Auswirkungen auf die Wundheilung.
- Gutes Kosten-Nutzen-Verhältnis.

Aus: Torres-de la Roche et al. Prophylaxis of peritoneal adhesions: Practical issues to consider when using antiadhesion agents. Int J Health Medical Sci 2017;3:01-05.

Tabelle 1. Eigenschaften moderner Produkte zur Adhäsionsprophylaxe

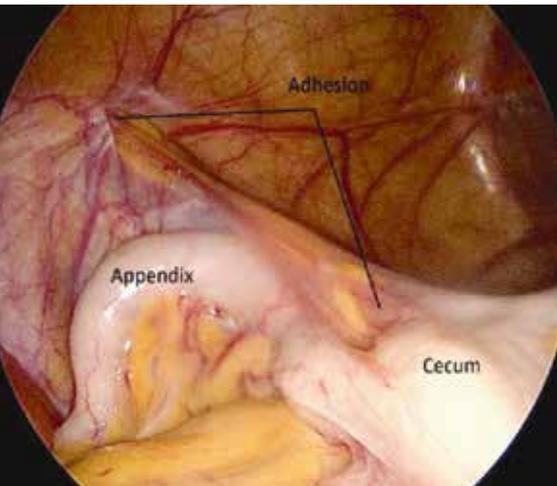


Abbildung 2. Peritoneale Adhäsionen zwischen Blinddarm und Bauchdecke

tilität beeinflussender Faktor. Diese Verwachsungen, die vor allem aus Fibrin und Kollagen bestehen, führen zur Zerstörung der physiologischen Anatomie der Beckenorgane und zu Motilitätseinschränkungen der Eileiter, wodurch die Fertilität erheblich eingeschränkt wird.

Therapie der Adhäsionen

Goldstandard der Adhäsions- und Endometriosedagnostik ist die Laparoskopie mit histologischer Sicherung der Erkrankung. Hierbei lässt sich Diagnostik und Therapie der Adhäsionen

in einer Sitzung verbinden. Adhäsionen, die zu erheblichen Beschwerden oder Komplikationen führen, müssen operativ saniert werden (Adhäsio-lyse). In 55-100 % der Eingriffe kommt es jedoch nach Adhäsio-lyse zu rezidivierenden peritonealen Adhäsionen, welche intraoperativ vor allem durch Beschädigung des Peritoneums, Gewebetraumata, Austrocknung, CO₂-Insufflation, Gerinnung oder Blutung sowie später durch eine gestörte Wundheilung (unzureichende Fibrinolyse) begünstigt werden.

Aktuell ist das intraoperative Trennen sich gegenüberliegender Gewebeschichten des Bauchraums ein präventiver Therapieansatz, um die Entstehung von Adhäsionen zu verhindern. Studien zeigen, dass das Auftreten von Verwachsungen durch den Einsatz von Adhäsionsbarriere-Methoden oder Anti-Adhäsionsmitteln teilweise verringert werden konnte. Eine Adhäsionsbarriere (natürliches oder synthetisch hergestelltes Medizinprodukt) wird am Ende der Operation an denjenigen geschädigten (deperitonealisierten) Arealen appliziert, an denen die Bildung von Verwachsungen wahrscheinlich ist, und dort belassen. Innerhalb von ca. 7 Tagen wird der Wirkstoff vom Körper vollständig resorbiert. Zu diesem Zeitpunkt ist der Heilungsprozess soweit fortgeschritten, dass die Bildung von Verklebungen kaum mehr stattfindet und sich infolgedessen auch deutlich weniger

Verwachsungen bilden. Die positiven Ergebnisse der Verwendung von Adhäsionsbarrieren konnten bis heute in einer Vielzahl von Studien verifiziert werden.

Moderne Produkte zur Adhäsionsprophylaxe erfüllen die meisten Eigenschaften, die erforderlich sind, um eine wirksame Barriere zwischen angrenzenden Gewebeschichten zu erzeugen (s. Tab. 1).

Ungeachtet dessen verwenden einige Chirurgen weiterhin Ringer-Lösung, die nicht ausreichend die Anforderungen einer effektiven Methode zur Verhinderung von postoperativen Verwachsungen erfüllt. Produkte zur Adhäsionsprophylaxe werden besonders bei „hochrisikanten Operationen“ empfohlen, unabhängig von offenen oder laparoskopischen Operationen.

Trotz der neuen Evidenzen über die Vermeidung von postoperativen Verwachsungen bei Endometriose wurde in einer internationalen Befragung von Chirurgen, die regelmäßig Endometriose-Behandlungen durchführen (European Society of Gynecological Endoscopy), festgestellt, dass 73% der nicht europäischen und 80% der europäischen Gynäkologen ihre Patientinnen weder über die Risiken der Adhäsionsbildung und ihre langfristigen Komplikationen, noch über Präventions- und Behandlungsmöglichkeiten informieren. Aus dieser Umfrage lässt sich die Notwendigkeit einer umfassenden Aufklärung von Patientinnen durch den behandelnden Chirurgen über die Auswirkungen von Endometriose-bedingten Verwachsungen auf ihre reproduktive Gesundheit ableiten.

Adhäsionsbarrieren für Endometriose-assozierte Symptome

Die intraoperative Applikation von Adhäsionsbarrieren könnte auch Endometriose-assozierte Symptome (Menstruationsschmerzen, Unterbauschmerzen, Rückenschmerzen, Blut im Stuhl, Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs und Unfruchtbarkeit) lindern. In einer beispielhaften randomisierten, kontrollierten, prospektiven Studie an 60 Endometriose-Patientinnen in der Universitätsklinik für Gynäkologie am Pius Hospital Oldenburg werden zwei Operationsmethoden miteinander verglichen. Im Rahmen dieser klinischen Studie wird die Entfernung (Exzision) von Endometrioseherden mittels alleiniger laparoskopischer Exzision

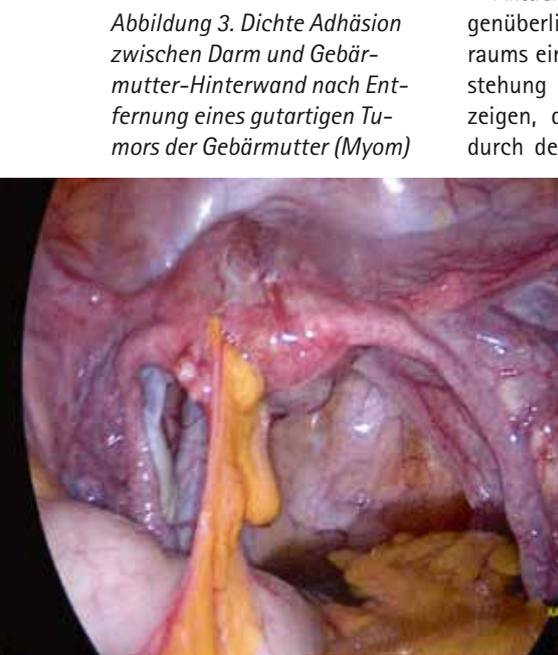


Abbildung 3. Dichte Adhäsion zwischen Darm und Gebärmutter-Hinterwand nach Entfernung eines gutartigen Tumors der Gebärmutter (Myom)



Fotos: Pius Hospital Oldenburg®

mit der Methode der laparoskopischen Exzision unter Anwendung einer Adhäsionsprophylaxe (Hyalobarrier®) verglichen. (Als Laparoskopie wird die Untersuchung des Bauchraums mit einem Spezialendoskop bezeichnet.)

Das Untersuchungsziel der Studie ist der Vergleich der postoperativen Schwangerschaftsrate und die Schmerzentwicklung zwischen den beiden Behandlungsgruppen 12 Monate nach Abschluss der Behandlung. Vor Studienbeginn wurde das Studienprotokoll von der Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen genehmigt. Hyalobarrier® ist ein Gel, welches aus Hyaluronsäure besteht, einer organischen Substanz, wie sie auch im menschlichen Bindegewebe vorkommt. Es ist zur Adhäsionsprophylaxe zugelassen und die Wirksamkeit zur Reduktion postoperativer Adhäsionen wurde in klinischen Studien bewiesen.

Aktuell ist zum Einfluss von Hyalobarrier® auf die Schwangerschaftsrate lediglich eine Studie verfügbar, welche die Schwangerschaftsrate 6 und 12 Monate nach laparoskopischer Myomentfernung untersuchte. In dieser Studie mit insgesamt 36 Patientinnen zeigte die Patientinnengruppe, bei der Hyalobarrier® angewendet wurde, im Vergleich zur Kontrollgruppe, die den Wirkstoff nicht erhielt, eine signifikante Erhöhung der Schwangerschaftsrate sowohl 6 Monate (44,4 % vs. 22,2 %) als auch 12 Monate nach der Operation (77,8 % vs. 38,8 %). Aufgrund seiner Beschaffenheit haftet das Gel sehr gut auf Organoberflächen und verhindert, dass Wundgebiete angrenzender Gewebeschichten miteinander verkleben. Zudem konnten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Komplikationen beobachtet werden. Das in der Studie verwendete Mittel zur Adhäsionsprophylaxe scheint somit ein sicheres Produkt für die Verwendung in gynäkologischen Eingriffen zu sein. Die Ergebnisse unserer Studie werden uns erklären, ob die Verwendung zu einem signifikanten Unterschied in der Linderung und den Folgen von Endometriose-assoziierten Symptomen führen kann.

Die bisherige Evidenz zeigt, dass die Vermeidung von peritonealen Wundflächen sowie die Anwendung von minimal-invasiven chirurgischen Techniken zu einem hohen Anteil die Endometriose-Beschwerden verbessern können. Die minimal-invasive Operationsart, mit ihren winzigen Schnitten und

der Übertragung via Minikamera auf einen großen Bildschirm, ermöglicht Chirurgen einen präziseren Eingriff und führt bei Patientinnen zu einem geringeren Blutverlust und einer schnelleren Wundheilung nach der Operation.

Hyaluronsäure und Wundheilung

In den komplexen Vorgängen der Wundheilung spielt ein Bestandteil der extrazellulären Matrix eine Schlüsselrolle. Von der Inflammation bis zur Angiogenese spielt Hyaluronsäure, meist durch Cross-Linking spezifischer Rezeptoren an der Zelloberfläche, eine modulierende Rolle und trägt so zu einem Abklingen des inflammatorischen Geschehens, einer beschleunigten Zellmigration (durch Interaktion mit CD44) und damit auch zu einer geringeren Bildung von Narbengewebe bei. Auch ein positiver Effekt auf die Proliferationsfähigkeit von Fibroblasten konnte in vitro beobachtet werden. Entscheidend für den pro- oder antiinflammatorischen Effekt der Hyaluronsäure ist deren Molekülgröße. Während am Beginn der Entzündungsphase eher kurzkettige Moleküle mit geringerem Molekulargewicht vorliegen und u. a. durch Einfluss auf die Expression von MMP-12, MIP und IL-12 proinflammatorisch wirken, inhibieren langkettige HS-Moleküle das Entzündungsgeschehen und haben auch Einfluss auf die Expression von MMP-1 und MMP-3. Deshalb werden langkettige Hyaluronsäure-Derivate zur Verbesserung der Wundheilung, bei Verbrennungen und zur Behandlung von schwierigen, nicht progressiven Wunden eingesetzt.

Fazit

Gute chirurgische Techniken sind immer noch der Goldstandard der Adhäsionsprophylaxe. Patientinnen, die an Adhäsions-bedingten Komplikationen wie Subfertilität, Dyspareunie und/oder chronischen Schmerzen leiden, benötigen weitere Behandlungsstrategien zur Adhäsionsminderung und um die Endometriose-assoziierten Beschwerden zu reduzieren.

Selbstverständlich müssen die Patientinnen präoperativ über die Risiken von Adhäsionen und mögliche Präventionsstrategien aufgeklärt werden.

Literatur beim Verfasser

Um die Entstehung von postoperativen Adhäsionen zu verhindern, verwenden Mediziner einen körpereigenen Wirkstoff (Hyaluronsäure), der eine Sperre zwischen angrenzenden Geweben aufbaut und so lange auf der applizierten Stelle verbleibt, bis die Bildung von Adhäsionen stark vermindert ist. Hyaluronsäure ist eine körpereigene, biokompatible Substanz, ohne Nebenwirkungen.

Diese Medizinprodukte sind sterile, farblose und hoch viskose Gele. Sie basieren auf ACP® (sich selbstselbstvernetzendes Polysaccharid), das durch die Vernetzung durch Kondensation von Hyaluronsäure gebildet wird, einem Hauptbestandteil des menschlichen Bindegewebes.

Informationen

■ Prof. Dr. Dr. med
Rudy Leon De Wilde
Klinikdirektor
Dr. med. Luz Angela Torres-
de la Roche
Wissenschaftliche Koordinatorin
Universitätsklinik für Gynäkologie
Pius Hospital Oldenburg
Universität Medizin Oldenburg
Georgstraße 12, 26121 Oldenburg
gyn-sekretariat@pius-hospital.de

■ Endometriose Zentrum
Pius Hospital
Das Kompetenzzentrum für die gynäkologische minimal-invasive Chirurgie- und Endometriose im Pius-Hospital ist ein Zentrum mit Spezialisierung auf Diagnostik und Therapie von Endometriose. Ein Gesprächskreis für Endometriosepatientinnen findet jeden zweiten Dienstag im Monat statt.
info@pius-hospital.de

■ Nordic Pharma GmbH
Fraunhoferstraße 4
D-85737 Ismaning
info@nordicpharma.de



Mammakarzinom

Therapieentscheidung im Zeitalter der personalisierten Medizin



Genexpressionstests bei Brustkrebs

ten des Tumors die Therapiestrategie entwickelt. Dabei basiert die Therapie auf der TumorgroÙe, der Ausbreitung des Tumors (Nodalstatus und Ausschluss einer Fernmetastasierung), den biologischen Eigenschaften (prognostische und prädiktive Parameter), den Begleiterkrankungen und dem Alter sowie den Wünschen der Patientin.

Leitlinien-konforme Behandlung

Die Betreuung in einem zertifizierten Brustzentrum mit der Festlegung der Therapie in den interdisziplinären Tumorkonferenzen ist dabei essentiell. In unterschiedlichen publizierten Analysen konnte nachgewiesen werden, dass dadurch eine bis zu 30% bessere Überlebensrate im Vergleich zur Therapie in nicht-zertifizierten Strukturen erreicht werden kann. Dieses liegt insbesondere an der Leitlinien-konformen Therapie, die im Rahmen der Zertifizierung vorgeschrieben ist und jährlich durch unabhängige Auditoren überprüft wird.

Im Rahmen der BRENDA-Studie wurde nachgewiesen, dass bereits die einmalige Abweichung von einer Leitlinienempfehlung zu einem statistisch signifikant reduzierten Gesamtüberleben führte. Dabei ist für die Therapieplanung nicht das numerische Lebensalter, sondern das biologische Alter entscheidend. Dementsprechend können Therapieplanung und -durchführung in einem zertifizierten Zentrum als prognostische Parameter angesehen werden.

Ein prognostischer Faktor ist ein Parameter, der zu einem gesicherten Zeitpunkt z. B. bei Erstdiagnose vorliegt und, sofern keine weitere Therapie erfolgt, mit dem krankheitsfreien oder dem Gesamtüberleben, d. h. mit dem natürlichen Krankheitsverlauf korreliert. Ein prädiktiver Faktor ist demgegenüber ein Parameter, der das Ansprechen auf eine bestimmte Therapie definiert.

Klassische prognostische Parameter, welche bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden, sind die TumorgroÙe, der Lymphknotenstatus (kein Lymphknotenbefall versus Lymphknotenbefall mit jeweiliger Anzahl der betroffenen Lymphknoten), das Vorliegen von Fernmetastasen, der histologische Typ (z. B. duktales, lobuläres, muzinöses, tubuläres Mammakarzinom), das Grading (G1 versus G2 versus G3), das Alter (höheres Risiko bei jüngeren Patientinnen), der Einbruch in Lymph- (L1) oder BlutgefäÙe (V1), das Vorliegen einer pathologi-

Das Mammakarzinom ist die mit Abstand häufigste Tumorerkrankung der Frau mit ca. 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Die Chancen für eine endgültige Heilung sind sehr gut, dennoch sterben jedes Jahr über 17.000 Frauen an den Folgen einer metastasierten Erkrankung. Das unterstreicht die Notwendigkeit, die Therapie an sich zu optimieren. Wichtig ist es dabei, direkt bei Diagnosestellung die beste ganzheitliche Therapiestrategie für jede Patientin interdisziplinär auf individueller Basis zu planen. Wesentliche Säulen der Behandlung sind die Operation, die Strahlen- und die medikamentöse Therapie.

Zur Diagnostik

Die sog. „komplementäre Mammadiagnostik“ besteht aus klinischer Tastuntersuchung, Mammasonographie und Mammographie. Je nach Beurteilbarkeit kann eine MRT-Untersuchung notwendig sein. Die Untersuchung der Axilla ist zudem Bestandteil der Abklärung. Auffällige Befunde werden mit ihrer genauen Lokalisation (Seite, Quadrant, Position nach Uhrzeiten, Abstand zu Mamille) als auch Größe beschrieben und nach BI-RADS klassifiziert. Hierbei ist ein BI-RADS IV als suspekt einzustufen, und ein BI-RADS V Befund bedeutet den dringenden Verdacht auf ein Karzinom. In beiden Fällen ist die Stanzbiopsie indiziert. Eine direkte operative Therapie ohne histologische Sicherung wird nicht empfohlen, da den Patientinnen, die Chance auf eine präoperative (neoadjuvante) Therapie genommen wird. Ein wesentlicher Qualitätsindikator im Rahmen der Qualitätssicherung der Krankenhäuser ist, dass vor jeder operativen Therapie eine Stanzbiopsie erfolgt.

Nach Vorliegen der histopathologischen Ergebnisse der Stanzbiopsie wird anhand der Eigenschaf-



Prof. Dr. med.
Michael Patrick Lux

schen Komplettremission nach einer neoadjuvan- ten bzw. präoperativen Therapie und der Resektionsstatus (komplette Resektion versus tumorbefal- lene Ränder). Weitere prognostische Parameter, welche auch gleichzeitig prädiktive Faktoren dar- stellen, sind der Östrogen- (ER) und Progesteronre- zeptor (PR), welche bei Positivität günstig zu be- werten sind und gleichzeitig das Ansprechen auf eine endokrine, antihormonelle Therapie vorhersagen, und der Her2-Rezeptor, welcher einen Wach- tumsrezeptor darstellt, bei Positivität ein negativer Prognoseparameter ist, aber gleichzeitig das An- sprechen auf eine Anti-Her2-Therapie (z. B. Trastu- zumab) vorhersagt.

Prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf eine Chemotherapie sind z. B. ein positiver Her2-Status, ein so genanntes triple negatives Mammakarzinom (TNBC; Negativität für den Östrogen-, den Proges- teronrezeptor und den Her2-Status) als auch ein beobachtetes frühes Ansprechen auf eine Chemo- therapie.

Individuelle Therapieentscheidung

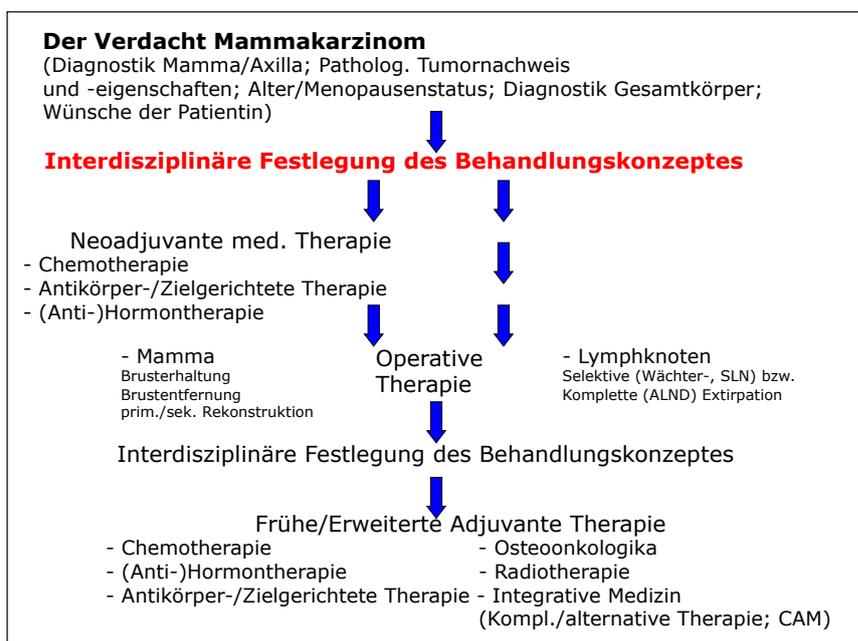
Die individuelle Therapieentscheidung selbst ba- siert auf dem Zusammenspiel der prognostischen und auch der prädiktiven Faktoren. Diese müssen immer gemeinsam betrachtet werden. Wenn ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine Che- motherapie vorliegt (z. B. negative Hormonrezepto- ren) bedeutet dieses nicht automatisch die Indika- tion zu dieser, denn bei günstigen prognostischen Faktoren (kleiner Tumor von < 5 mm ohne Nodal- befall) kann darauf verzichtet werden. In der Onko- logie gilt hier die Regel „Low absolute risk implies low absolute benefit“. Es ist die Aufgabe der prä- operativen interdisziplinären Tumorkonferenz, dies- ses für jede Patientin individuell abzuwägen und die Therapiestrategie festzulegen.

Bei günstigen Eigenschaften des Tumors kann eine direkte Operation erfolgen, und es reicht in der Regel eine reine antihormonelle Therapie und eine Bestrahlung bei brusterhaltender Behandlung aus. Bei höherer Aggressivität wird zusätzlich eine Che- motherapie bzw. die Kombination von Chemothe- rapie und einer Antikörpertherapie empfohlen. Sollte eine Chemotherapie aufgrund der biologi- schen Eigenschaften des Gewebes, die durch eine Stanzbiopsie bestimmt wurden, erforderlich sein, wird diese in der Regel vor einer Operation durch- geführt (neoadjuvante Therapie). Dieses ermög- licht neben einer besseren Operation durch Verklei- nerung des Tumors die Kontrolle, ob die ausge- wählte Therapie auch wirklich anspricht. In der Regel ist das bei den TNBC und den Her2 positiven Tumoren der Fall. Ein weiterer Vorteil der neoadju- vanten Therapie ist die Möglichkeit des Erreichens einer pathologischen Komplettremission, welche sich, wie oben dargestellt, günstig auf die weitere Prognose auswirkt.

Falls diese nicht erreicht wird, können der Pati- entin weitere therapeutische Maßnahmen (post- neoadjuvante Therapie) angeboten werden. Im Um-

kehrschluss bedeutet dieses auch, dass den Patien- tinnen, die zwar eine Indikation zur neoadjuvanten Therapie hätten, aber dennoch direkt operiert wer- den, weil sie z. B. nicht in einer interdisziplinären Tumorkonferenz vorgestellt worden sind, die Chan- ce auf eine postneoadjuvante Therapie genommen wird – es entsteht somit ein potentieller Patientens- chaden.

Eine besondere Herausforderung war es bisher, die Indikation zu einer Chemotherapie bei den Pa- tientinnen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom zu treffen bzw. hier die Prognose genau abzuschätzen. Im Falle sehr günstiger Krite- rien (G1, kein Nodalbefall, kleiner Tumor, Ki67 <10%) wurde generell auf eine Chemotherapie ver- zichtet. Bei hohem prognostischem Risiko wurde die Chemotherapie durchgeführt (G3, Nodalbefall, Ki67 > 30%). Die Grenzfälle dazwischen wurden in den interdisziplinären Tumorkonferenzen diskutiert und oftmals nach onkologischem Bauchgefühl ent- schieden. Dabei wurde bereits 2002 von van de Vi- jer und Kollegen die Möglichkeit von Genexpressi- onsprofilen als Überlebensindikator beschrieben – also die Analyse des Tumors nach aktivierten und deaktivierten Genen und die Generierung einer Si- gnatur, die Patientinnen nach guter und schlechter Prognose unabhängig von den histopathologischen Eigenschaften klassifizieren kann. Inzwischen ha- ben sich sog. „Genexpressionstests“ in der modernen Medizin etabliert.



Im Rahmen der TAILORx Studie wurde der 21-Gentest Oncotype DX® prospektiv validiert. Insgesamt wurden 10.273 Frauen mit einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom eingeschlossen. Weitere Einschlusskriterien waren:

- Alter 18 bis 75 Jahre
- nodal-negativ
- Her2 negativ
- Tumorgöße 1,1 bis 5,0 cm (oder 0,6 bis 1,0 cm bei G2/ G3)

Jede Patientin, die mit dem Oncotype DX auf den Nutzen einer Chemotherapie getestet wird, erhält ihr Recurrence Score® Ergebnis – einem Wert zwischen 0 und 100. Liegt dieser zwischen 0 und 10, bedeutet dies, dass eine Rückkehr der Krebserkrankung wenig wahrscheinlich ist und dass die Patientin auf eine Chemotherapie verzichten kann.

Ein Recurrence Score Ergebnis zwischen 26 und 100 impliziert ein höheres Rückfall-Risiko. Das heißt auch, dass eine Chemotherapie gemeinsam mit einer Antihormontherapie sehr wahrscheinlich einen wichtigen Beitrag dazu leisten wird, dieses Risiko zu reduzieren. Im intermediären Bereich zwischen 11–25 war bisher eine Unsicherheit gegeben. Dieses wurde nun im Rahmen der TAILORx Studie geklärt.

Patientinnen mit einem Recurrence Score (RS) von 0 - 10 erhielten die alleinige endokrine Therapie (n=1.629 auswertbar) und Patientinnen mit einem RS von 26 - 100 die

Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie (n=1.389 auswertbar). Im mittleren Bereich zwischen 11 - 25 erfolgte die Randomisation zur endokrinen Therapie alleine oder Chemotherapie plus endokriner Therapie (n=6.711 auswertbar).

Der Niedrigrisiko-Arm wurde bereits zu einem früheren Zeitpunkt publiziert und bestätigte hier das Vorgehen mit einer reinen endokrinen Therapie. In der nun kompletten Auswertung – der randomisierten Gruppe mit intermediärem Risiko – zeigte sich, dass die endokrine Therapie der Chemotherapie gefolgt von endokriner Therapie in Bezug auf das invasive, krankheitsfreie Überleben nicht unterlegen war [HR 1,08 (95% KI 0,94–1,24), p=0,26]. Nach neun Jahren hatten beide randomisierte Gruppen vergleichbare Raten des invasiv-krankheitsfreien Überlebens (83,3% in der endokrinen Gruppe und 84,3% in der Chemo- plus endokrinen Gruppe), des fernmetastasierensfreien Überlebens (94,5% versus 95,0%) und des Gesamtüberlebens (93,9% versus 93,8%). Somit war der Oncotype DX®-Test in der Lage, Patientinnen zu identifizieren, die nicht von einer Chemotherapie profitieren. Dementsprechend können durch den Einsatz der Gentestung Übertherapien vermieden werden. Allerdings ist auch festzuhalten, dass bei Patientinnen ≤ 50 Jahren und einem RS von 16 - 25 ein gewisser Vorteil der Chemotherapie zu messen war: reduzierte Fernmetastasierungsrate von 1,6% bei einem RS von 16 - 20 und von 6,5% zwischen 21 - 25. Für die klinische Entscheidungsfindung ist auch relevant, dass Patientinnen, die auf Basis der klinischen und pathologischen Kriterien als Niedrigrisiko eingestuft werden, durch den Oncotype DX® ggf. auch als Hochrisiko identifiziert werden. Somit können auch Untertherapien vermieden werden – dieses betrifft ca. jede achte Patientin mit einem zunächst klinisch eingeschätzten niedrigen Risiko.

Auf Basis der nun vorliegenden Datenlage hat das IQWiG den Nutzen des Tests bestätigt. Die Auf-

nahme des Oncotype DX® Tests in das Leistungssystem der gesetzlichen Krankenkassen erfolgte per G-BA Beschluss am 20. Juni 2019 und ist mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 22. August 2019 in Kraft getreten. Der Beschluss gilt für „alle Patientinnen mit einem primären Lymphknoten-negativen, Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Mammakarzinom im Frühstadium, wenn eine Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie nicht allein aufgrund klinischer und pathologischer Parameter getroffen werden kann“. Seit dem 01. Januar dieses Jahres ist der Test nun definitiv Teil der Regelversorgung („https://www.kbv.de/media/sp/EBM_2020_01_01_BA_455_BeeG_Oncotype.pdf“/ Beschluss des Bewertungsausschusses vom 11.12.2019) und alle Kassen sind verpflichtet, den Test zu erstatten. Mit dem Oncotype DX steht Patientinnen und Ärzten ein Instrument zur Verfügung, das eine individuelle Therapieentscheidung für oder gegen eine Chemotherapie ermöglicht. Internationale Analysen zeigten durchweg den Test als kosteneffektive Maßnahme. Auch für Deutschland liegen Daten vor. Lux und Kollegen untersuchten die tatsächlichen Kosten einer Chemotherapie aus der Perspektive der Gesellschaft. Neben den Kosten für die Therapien, die Supportiva, das Management der Nebenwirkungen wurden auch indirekte Kosten im medizinischen Bereich, z. B. Langzeittoxizitäten wie die Herzinsuffizienz als auch eine chemotherapie-assoziierte Leukämie, und die direkten und indirekten Kosten außerhalb des medizinischen Bereichs, wie Transportkosten zur Therapie, Krankengeld, Arbeitsausfall als auch Rentenzahlungen bei Berufsunfähigkeit durch Chemotherapiefolgen, wie die Neuropathie oder die chronische Fatigue, berücksichtigt. Insgesamt wurde berechnet, dass jede vermiedene Chemotherapie 84.612 € an Kosten einspart. Im Rahmen einer weiteren Deutschen Budget Impact Analyse mit Vergleich der geschätzten Kosten der Chemotherapie ohne Genexpressionstest mit den geschätzten Kosten der Chemotherapie nach Nutzung eines Genexpressionstests inklusive der Testkosten bedingt durch Einfluss der unterschiedlichen Tests auf die tatsächliche Therapieentscheidung, Gesamtkosten der Chemotherapie in Deutschland und Preise der unterschiedlichen Tests, wurde ein Einsparpotential für die Gesellschaft von über 200.000.000 € pro Jahr durch den Einsatz von Oncotype DX® berechnet.

Fazit

Der oben genannte Genexpressionstest ist neben dem individuellen Vorteil für die Patientin mit einem Mammakarzinom eine kosteneffektive diagnostische Maßnahme und ein weiterer Baustein im Rahmen der interdisziplinären und individuellen Therapieplanung basierend auf klinischen, histopathologischen und genetischen Eigenschaften als auch dem Alter, den Komorbiditäten und insbesondere auch den Wünschen der Patientin.

Literatur beim Verfasser



Informationen

■ Prof. Dr. med. Michael Patrick Lux, MBA

Dr. med. Beatrice Schwalbach, Viktoria Hofmann

Kooperatives Brustzentrum Paderborn

Zertifiziertes Gynäkologisches

Krebszentrum St. Vincenz

Klinik für Gynäkologie

und Geburtshilfe

Frauenklinik St. Louise, Paderborn

St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten

Frauen- und Kinderklinik St. Louise

Husener Str. 81

33098 Paderborn

www.brustzentrum-paderborn.de

www.meine-therapieentscheidung.de

www.oncotypeiq.com

■ Deutsches Krebsforschungszentrum

Krebsinformationsdienst

Im Neuenheimer Feld 280

69120 Heidelberg

www.krebsinformationsdienst.de

Mastozytosen – eine fachübergreifende Herausforderung

Mastozytosen sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch Anhäufungen von Mastzellen in der Haut oder in den inneren Organen charakterisiert sind. Eine kutane Mastozytose liegt vor, wenn die Anzahl der Mastzellen ausschließlich in der Haut erhöht ist (Urticaria pigmentosa); eine systemische Mastozytose liegt vor, wenn sich Mastzellen in anderen Geweben und Organen ansammeln wie beispielsweise im Knochenmark, in Leber und Milz, Magen-Darm-Trakt oder Lymphknoten.

Grundlegend unterscheiden wir Mastozytosen des Kindesalters von Mastozytosen, die bei Erwachsenen vorkommen sowie zwischen kutanen Mastozytosen, die ausschließlich die Haut betreffen, und verschiedenen Formen der systemischen Mastozytosen. Die Mastozytosen des Kindesalters betreffen überwiegend nur die Haut, haben einen gutartigen Verlauf und zeigen eine hohe Rate von Spontanremissionen nach einigen Jahren. Sie unterscheiden sich im klinischen Bild von Mastozytosen des Erwachsenenalters, bei denen oft deutlich weniger, jedoch meist größere und in Form und Gestalt unterschiedliche Hautläsionen auftreten.

Hautmastozytose

Die Hautmastozytose des Erwachsenenalters zeigt das klassische Bild einer makulopapulösen kutanen Mastozytose (Urticaria pigmentosa) mit kleinen, rötlich-bräunlichen, meist im Hautniveau gelegenen Hautveränderungen. Das Ausmaß der Hautbeteiligung reicht von einigen wenigen Läsionen – meist an den Oberschenkeln – bis hin zu einer großflächigen Ausbreitung über Extremitäten und Stamm mit teils zusammenfließenden (konfluierenden) Hautveränderungen (Abb.3). Bei allen Formen der kutanen Mastozytose lässt sich das sogenannte „Darier'sche Zeichen“ in unterschiedlicher Intensität auslösen. Durch mechanische Irritation der Hautläsionen, beispielsweise durch kräftiges Reiben mit einem Holzspatel, entstehen im Bereich der sichtbaren Hautveränderungen Quaddeln, Rötungen und bei einigen Patienten Juckreiz. Dieses klinische Zeichen ist pathognomonisch für eine Mastozytose der Haut, darf jedoch nicht mit einem Dermographismus verwechselt werden, bei dem es unabhängig von sichtbaren Hautläsionen zu Quaddelbildung durch mechanische Reizung der Haut kommt. Das typische klinische Bild und die Auslösbarkeit des Darier'schen Zeichens auf der Haut



Abbildung 1
Kutane
Mastozytose
des Kindes-
alters

weisen den Weg zur Diagnose einer Mastozytose der Haut; eine Hautbiopsie ist meist nicht erforderlich. Ohnehin existieren keine sicheren histologischen Kriterien für eine kutane Mastozytose, die sich histologisch kaum von einer reaktiv erhöhten Anzahl von Mastzellen unterscheiden lässt, wie sie bei einer Vielzahl entzündlicher und proliferativer Dermatosen vorkommt.

Systemische Mastozytose

Obgleich im Erwachsenenalter zwischen kutaner und systemischer Mastozytose unterschieden wird, ist das Vorhandensein einer Mastozytose der Haut bei Erwachsenen ein starker prädiktiver Faktor für das Vorliegen einer systemischen Mastozytose, die sich bei etwa 95 % der erwachsenen Patienten nachweisen lässt. Die Diagnose einer systemischen Mastozytose erfolgt anhand der zuletzt 2016 aktualisierten WHO-Kriterien, und erfordert in der Regel die Untersuchung des Knochenmarks (siehe Tabelle 1).

Um die Diagnose einer systemischen Mastozytose stellen zu können, müssen entweder das Haupt- und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien vorliegen. Die Serum-Tryptase ist bei Patienten mit systemischer Mastozytose meist erhöht. Die regelmäßige, i.d.R. jährliche Bestimmung der Serum-Tryptase, stellt einen robusten Verlaufparameter dar. Für die Diagnose respektive die Einschätzung des Vorliegens einer systemischen Mastozytose haben erhöht messbare Tryptase-Werte im Blut einen starken positiven Vorhersagewert, jedoch lässt sich bei nicht erhöhter Serum-Tryptase eine Mastozytose nicht unbedingt ausschließen. Eine Reihe von Patienten weisen trotz nur gering erhöhter Werte (< 20µg/l) oder sogar normwertiger Serum-Tryptase eine systemische Mastozytose auf.



PD Dr. med. Frank Siebenhaar



Prof. Dr. med. Marcus Maurer

WHO-Kriterien für die Diagnose systemischer Mastozytosen

- Hauptkriterium** – Multifokale, dichte Mastzellinfiltrate (> 15 Zellen) in der Knochenmarkshistologie und/oder einem extrakutanen Organ
- Nebenkriterien**
- > 25% spindelförmige oder atypische Mastzellen
 - Nachweis einer Kit-Mutation im Kodon 816 im Knochenmark, peripherem Blut oder extrakutanem Organ
 - Expression von CD25 auf Mastzellen (Koexpression mit Tryptase oder CD117)
 - Basale Serum-Tryptase permanent > 20µg/l

Für die Diagnose einer systemischen Mastozytose müssen entweder das Haupt- und ein Nebenkriterium oder drei Nebenkriterien vorliegen.

Tabelle 1

Abbildung 2
Makulopapulöse
kutane Mastozytose
des Erwachsenen-
alters



Ein weiterer, und hinsichtlich der prädiktiven Wertigkeit für eine systemische Mastozytose deutlich sensitiverer Biomarker, ist der Nachweis der Kit-D816V-Mutation im peripheren Blut mittels hochsensitiver quantitativer PCR. Die Kit-D816V-Mutation lässt sich bei

etwa 98 % der erwachsenen Patienten mit systemischer Mastozytose im peripheren Blut nachweisen und korreliert ausgesprochen gut mit dem Vorliegen einer systemischen Mastozytose im Knochenmark.

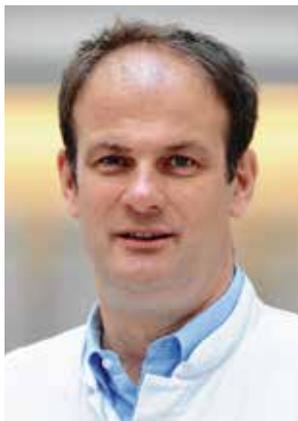
Dieser Parameter wird in immer mehr molekularbiologischen Laboratorien angeboten und erleichtert die Diagnose einer systemischen Mastozytose erheblich, da der Nachweis der Kit-D816V-Mutation bei Patienten mit Verdacht auf systemische Mastozytose einen klaren Hinweis auf das Vorliegen einer klonalen Mastzellpopulation darstellt. Zu beachten ist hierbei, dass diese Analyse mittels einer hochsensitiven quantitativen PCR und einer Nachweisgrenze von unter 0,01 % erfolgen sollte, da herkömmliche Methoden mit deutlich geringerer Sensitivität bei Nachweis im Blut zu falsch-negativen Ergebnissen führen können. Die Mutationslast der Kit-D816V-Mutation im peripheren Blut liegt bei Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose in der Regel deutlich unter 1 %, wobei Patienten mit fortgeschrittener systemischer Mastozytose eine meist höhere Mutationslast aufweisen (siehe Tabelle 2).

Der überwiegende Anteil, etwa 80 %, der erwachsenen Patienten mit systemischer Mastozytose sind von einer indolenten systemischen Mastozytose betroffen, d.h., es handelt sich um eine gutartige Vermehrung von Mastzellen in verschiedenen Organen, meist des Knochenmarks, des Magen-Darm-Traktes und der Haut. Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose sind also nicht durch die erhöhte Anzahl von Mastzellen in

ihrer Lebenserwartung eingeschränkt, können jedoch eine massive Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität durch das Auftreten Mastzellmediator-vermittelter Beschwerden aufweisen. Diese Beschwerden reichen von ausgeprägtem Juckreiz über anfallsartige gastrointestinale Beschwerden mit Krämpfen und Durchfällen, Flushsymptomatik, Abgeschlagenheit, Knochen- und Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen und allergieähnlichen Beschwerden bis zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock. Etwa 30-50 % der Patienten sind von anaphylaktischen Reaktionen insbesondere auf Insektengifte, Medikamente (v.a. Analgetika, Kontrastmittel, Narkotika) oder selten Nahrungsmittel betroffen. Die Tatsache, dass Patienten eine erhöhte Anzahl von Mastzellen aufweisen, erhöht das Risiko für schwere und lebensbedrohliche Reaktionen. Da sich das individuelle Risiko für das Auftreten schwerer anaphylaktischer Reaktionen bislang nicht verlässlich einschätzen lässt, wird allen erwachsenen Patienten mit diagnostizierter Mastozytose das Mitführen eines Mastozytose-Ausweises und Notfallmedikamenten, einschließlich Adrenalin/Epinephrin Autoinjektor, empfohlen. Neben der Anaphylaxie stellt eine sekundäre Osteopenie/Osteoporose eine weitere, etwa ein Drittel der Patienten betreffende, Komorbidität dar. Daher sollte bei erwachsenen Patienten mit Mastozytose nach Diagnosestellung und im Verlauf alle zwei bis drei Jahre eine Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) durchgeführt werden.

Etwa 10-15 % der erwachsenen Patienten mit systemischer Mastozytose weisen keine Hautbeteiligung auf, so dass das Auftreten einer schweren lebensbedrohlichen Anaphylaxie oder einer nicht anders erklärbaren Osteoporose die einzigen klinischen Hinweise für eine zugrundeliegende Mastozytose sein können. Daher sollte bei diesen Patienten in der diagnostischen Abklärung die Messung der Serum-Tryptase und idealerweise die Bestimmung der Kit-D816V-Mutation im peripheren Blut erfolgen. Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose zeigen in der Regel einen chronisch-stabilen oder sehr langsam progredienten Verlauf ohne in eine höhere Kategorie der fortgeschrittenen Mastozytose überzugehen. Die Formen, die wir als fortgeschrittene systemische Mastozytosen bezeichnen, beinhalten die aggressive systemische Mastozytose, die systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und die Mastzelleukämie. Diese Formen sind glücklicherweise extrem selten, zeigen aber mitunter fulminante Verläufe und bedürfen einer intensiven hämato-onkologischen Betreuung. Die Diagnose der fortgeschrittenen systemischen Mastozytosen erfolgt anhand von B- und C- Kriterien.

Bei Vorliegen von mindestens zwei der drei B-Kriterien spricht man von der schwelenden (smoldering) systemischen Mastozytose. Sie zeichnet sich durch eine hohe Mastzelllast mit über 30 % Mastzellen in der Knochenmarkshistologie und Tryptase-Werten über 200 µg/l sowie durch das Auftreten von Dysmyelopoese und/oder (Hepato-)



Prof. Dr. med.
Philipp le Coutre



Dr. med. Michaela Schwarz

B- und C-Kriterien für die Diagnose fortgeschrittener systemischer Mastozytosen

- Infiltration des Knochenmarks mit > 30% Mastzellen in der Histologie und Serum-Tryptase > 200µg/l
 - Dysmyelopoiesis
 - Organomegaly
-
- Ausgeprägte Zytopenie
 - Osteolysen mit/ohne pathologischen Frakturen
 - Splenomegalie mit Hyperplenismus
 - Malabsorption mit Gewichtsverlust
 - Hypoalbuminämie
 - Hepatopathie mit Aszites

Indolente Formen	Kutane Mastozytose (CM) Indolente systemische Mastozytose (ISM) (Keine B- oder C-Kriterien)
Intermediäre Form	„Smoldering“ systemische Mastozytose (SSM) (2/3 B-Kriterien)
Fortgeschrittene Formen	Systemische Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) Aggressive systemische Mastozytose (ASM) Mastzellleukämie (MCL) (C-Kriterien)

Tabelle 2

Splenomegalie aus. Obgleich diese Form für sich noch nicht zu den fortgeschrittenen Formen der systemischen Mastozytosen gehört, zeigen diese Patienten ein erhöhtes Risiko für den Übergang in eine fortgeschrittene systemische Mastozytose und bedürfen daher einem engmaschigen klinischen und laborchemischen Monitoring. Ab dem Vorliegen mindestens eines C-Kriteriums ist die Diagnose einer fortgeschrittenen systemischen Mastozytose gestellt. Bei Nachweis von mehr als 20 % Mastzellen im Knochenmarkausstrich liegt eine Mastzellleukämie vor.

Therapieoptionen

Während die Behandlung der indolenten systemischen Mastozytose hauptsächlich auf die Kontrolle der Mastzellmediator-vermittelten Beschwerden sowie den Schutz vor lebensbedrohlichen Anaphylaxien abzielt, erfordern die fortgeschrittenen Formen der systemischen Mastozytosen meist den Einsatz zytoreduktiver Therapien. Es kommen unter anderem Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Anwendung, deren Wirkprinzip auf eine Hemmung der autoaktivierenden Kit-Mutation sowie begleitender Mutationen, die häufig bei fortgeschrittenen Formen der Mastozytose zusätzlich zu finden sind, zielt.

Ein kürzlich für die Behandlung der aggressiven systemischen Mastozytose, der systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie und der Mastzellleukämie sowie für die FLT3-mutierte akute myeloische Leukämie zugelassener Tyrosinkinase-Inhibitor ist Midostaurin, der sich in klinischen Studien als wirksam in der Behandlung fortgeschrittener systemischer Mastozytosen erwiesen hat. Midostaurin hemmt als Multikinase-Inhibitor nicht nur die Wirkung der aktivierenden Kit-Mutation, sondern auch weiterer Kinasen, die möglicherweise eine Rolle in der Pathogenese und dem Verlauf fortgeschrittener systemischer Mastozytosen spielen. So beobachtet man bei Patienten unter der Behandlung mit Midostaurin einen Rückgang der Mastzellvermehrung des Knochenmarks sowie damit einhergehend einen Abfall der Serum-

Tryptase und der Kit-Mutationslast im peripheren Blut. Obgleich Midostaurin nicht zu einer Heilung der Erkrankung führt, verlängert es bei vielen Patienten das Überleben oder ermöglicht die Vorbereitung und Durchführung einer allogenen Stammzelltransplantation. Weitere Therapieoptionen zur Behandlung systemischer Mastozytosen wie Avapritinib, ein „Kit-selektiver“ Tyrosinkinase-Inhibitor oder Masitinib sowie der anti-Siglec-8 Antikörper Antolimumab befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung.

Eine besondere diagnostische und therapeutische Herausforderung stellt die Gruppe der systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer Neoplasie (SM-AHN) dar. Bei dieser Kombination hämatologischer Neoplasien bestimmt sowohl die Relation der Komponenten zueinander als auch die Kategorie der assoziierten hämatologischen Neoplasie die Prognose und Therapieentscheidung. Die Diagnose einer SM-AHN bereitet im klinischen Alltag häufig Schwierigkeiten, da sich nicht in allen Fällen die führende Erkrankung (SM versus AHN) klar identifizieren lässt oder die systemische Mastozytose als Manifestation einer hämatologischen Neoplasie gänzlich unerkannt bleibt, und sich somit die Option für einen zielgerichteten therapeutischen Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht eröffnet. Es zeigt sich jedoch zunehmend, dass der Einsatz der Bestimmung der Serum-Tryptase und der molekularbiologische Nachweis einer aktivierenden Kit-Mutation in der Diagnostik myeloproliferativer Neoplasien (MPN) wichtige Orientierungshilfen sein können. Bei Patienten mit MPN und erhöhter Serum-Tryptase und/oder nachgewiesener Kit-Mutation sollte stets auch an eine systemische Mastozytose als begleitende neoplastische Komponente gedacht werden. Patienten mit einer klinisch und therapeutisch relevanten Mastzellerkrankung weisen in der Regel eine deutlich erhöhte Serum-Tryptase und eine hohe Kit-Mutationslast auf.

Literatur beim Verfasser



Abbildung 3
Konfluierende makulopapulöse Hautmanifestation bei aggressiver systemischer Mastozytose

Informationen

■ PD Dr. med. Frank Siebenhaar
Prof. Dr. med. Marcus Maurer
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
www.allergie-centrum-charite.de
www.mastozytose-charite.de

■ Prof. Dr. med. Philipp le Coutre
Dr. med. Michaela Schwarz
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
www.haema-onko-cvk.charite.de

■ Novartis Medical Competence Center
Der medizinische Infoservice ist montags bis freitags von 8:00 bis 18:00 Uhr erreichbar.
+49 (0)911 273 12100
infoservice.novartis@novartis.com
www.leben-mit-advsm.de

Herzinsuffizienz – ein zunehmend häufiges Krankheitsbild



Das Risiko eine Herzinsuffizienz (Herzschwäche) zu entwickeln liegt in der westlichen Welt bei über 40-Jährigen bei 20%. Dabei nimmt die Inzidenz einer Herzinsuffizienz mit dem Lebensalter zu: Von etwa 20 pro 1000 Bürgern im Alter zwischen 65 bis 69 Jahren auf mehr als 80 Erkrankungsfälle pro 1000 Einwohner bei den über 85-Jährigen. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz steigt dabei insgesamt in den vergangenen Jahren stetig weiter an, und das statistische Bundesamt errechnet jährlich die Herzinsuffizienz als den häufigsten Grund einer vollstationären Behandlung von Patienten über 55 Jahren. Die Behandlung erfordert aufgrund der vielfältigen Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) und des Wechselspiels mit dem gesamten Organismus einen multimodalen und interdisziplinären Ansatz.

Einleitung

Eine Herzinsuffizienz ist für viele Betroffene mit massiven gesundheitlichen Einschränkungen verbunden; auch ist die Erkrankung noch immer mit einem vorzeitigen Versterben assoziiert.

Typische Symptome einer Herzinsuffizienz sind Kurzatmigkeit und Atemnot bei körperlicher Anstrengung, Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, eine verringerte Belastbarkeit des Patienten im Alltag, rasches Ermüden, eine verlängerte Zeit bis zur Erholung nach körperlicher Anstrengung sowie Anschwellen der Knöchel und Beine durch Flüssigkeitseinlagerungen. Weniger typische, aber dennoch häufige Symptome stellen ein nächtlicher Husten im Liegen mit dabei pfeifendem Atemgeräusch, ein Blähgefühl des Patienten, Appetitlosigkeit, Verwirrtheit (besonders bei älteren Patienten), Depressionen, Palpitationen, Schwindel, Synkopen und eine Bendopnoe (Luftnot beim Vornüberbeugen) dar.

Die aktuelle Lehrmeinung und internationale wissenschaftliche Literatur stellen zunehmend die Bedeutung von Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz in den Fokus, die in einem modernen Behandlungskonzept der Herzinsuffizienz mit einzubeziehen sind. Hierzu sind interdisziplinäre Zentren dringend erforderlich, welche nicht nur die Diagnostik und Behandlung der Herzinsuffizienz selbst, sondern auch die häufigen und vielseitigen Komorbiditäten bewerten und behandeln können.

Zudem kann die Diagnosestellung bei vielen Patienten auch aufgrund von Begleiterkrankungen erschwert sein, da das Leitsymptom der Herzinsuf-

fizienz (Luftnot) z. B. von einer pulmonalen Einschränkung oder Erkrankung überlagert sein kann. Für dieses komplexe Krankheitsbild bietet das Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen in Bad Oeynhausen als zertifizierte Spezialklinik vielfältige stationäre und ambulante Hilfsangebote für erkrankte Patienten an.

Definition der Herzinsuffizienz

Nach Definition und Auslegung der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), mit Herausgabe der aktuellen Empfehlungen von Mai 2016 werden in Europa daher drei Entitäten einer Herzinsuffizienz unterschieden:

1. Die Herzinsuffizienz mit erhaltener Pumpfunktion (englisch: heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF)), linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) von $\geq 50\%$.
2. Die Herzinsuffizienz mit reduzierter Pumpfunktion (englisch: heart failure with reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF)) mit einer LVEF von $< 40\%$. HFrEF und HFpEF treten in der Bevölkerung etwa gleich häufig auf.
3. Die Herzinsuffizienz mit mäßiggradig reduzierter Pumpfunktion (englisch: heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction (HFmrEF)) mit einer LVEF zwischen 40 – 49%. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Handhabung und der inhomogenen Abbildung in vielen Studien hat die europäische Gesellschaft für Kardiologie in ihren aktuellen Empfehlungen eine dritte Größe eingeführt, um dieser Grauzone gerecht zu werden und diese genauer zu definieren.



Prof. Dr. med. Volker Rudolph



Prof. Dr. med. Philipp Sommer

Behandlung der Herzinsuffizienz

Das definierte Ziel der Behandlung der Herzinsuffizienz ist die Verbesserung der Symptome unserer Patienten sowie der funktionellen Kapazität und der Lebensqualität. Ferner gilt es Krankenhausbehandlungen und –aufnahmen zu vermeiden sowie die weiterhin hohe Sterblichkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz zu reduzieren. Zur heutigen direkten Behandlungsstrategie der Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer systolischer Pumpfunktion kommen in erster Linie Medikamente und implantierbare Aggregate zur Anwendung. Am Herz- und Diabeteszentrum NRW spielen hierbei speziell ausgebildete Pflegekräfte (Heart-Failure Nurses) eine zentrale Rolle, welche stets direkte Ansprechpartner für Patienten und Kollegen sind.

Medikamentöse Behandlung der HFrEF

Etabliert und von belegtem Nutzen zur Verringerung der Sterblichkeit bei HFrEF Patienten sind vorrangig neurohumorale Antagonisten wie erst-rangig ACE-Inhibitoren und nachrangig AT1-Rezeptorantagonisten. Hierzu gehören Mineralokortikoid-Rezeptorantagonisten und Beta-Blocker. Kürzlich hinzu gekommene neue Substanzen, das LCZ696, eine Kombination aus Valsartan und dem Neprilysininhibitor Sacubitril, haben in einer großen randomisierten Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gezeigt, einer Therapie mit Enalapril bezüglich der Reduktion von Mortalität und Hospitalisation überlegen zu sein. Ivabradin ist eine Substanz, welche die Herzfrequenz im Sinusrhythmus absenkt, was bei einer Zielherzfrequenz von unter 70 Schlägen pro Minute bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz das Outcome verbessern kann. Diuretika sind ferner ein fester Bestandteil der Herzinsuffizienzbehandlung, jedoch verbessern Diuretika nur die Symptomatik und nicht die Prognose.

Schweregrade der Erkrankung New York Heart Association (NYHA)

- Klasse I Keine Einschränkungen bei körperlicher Aktivität.
- Klasse II Schwere körperliche Aktivität führt zu Einschränkungen mit Kurzatmigkeit.
- Klasse III Bereits leichte körperliche Aktivität führt zu Einschränkungen der Leistungsfähigkeit und Luftnot.
- Klasse IV Kurzatmigkeit, Schwäche, Erschöpfung – bereits im Ruhezustand.

Device Therapie bei Herzinsuffizienz

Zur Verringerung der Mortalität sind in der Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes implantierbare ICD einer medikamentösen Amiodaron-Therapie überlegen bei einer LVEF \leq 35%. Zur Primärprävention kommen ICD zur Anwendung, da diese den plötzlichen, arrhythmogen bedingten



Herztod reduzieren können. Der größte Nutzen ist hierbei für Herzinsuffizienz-Patienten im New York Heart Association (NYHA) Stadium II belegt, eine primärprophylaktische ICD Implantation hat gezeigt, zwei plötzliche Herztode pro Jahr pro 100 implantierte Aggregate vermeiden zu können. Dabei profitieren Patienten mit Ischämie-bedingter Herzinsuffizienz eher, als solche mit anderer Ätiologie. In der Primärprävention sollte eine ICD-Therapie im NYHA Stadium IV, also bei schweren Symptomen der Herzinsuffizienz, nicht angewendet werden. Patienten mit einer elektrokardiographischen QRS Breite von \geq 130 Millisekunden, insbesondere bei typischem Linksschenkelblock, sollten eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erhalten.

Komorbiditäten und ihre Bedeutung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Die ESC widmet Komorbiditäten in ihren aktuellen Empfehlungen einen eigenen Abschnitt und es werden die relevanten Komorbiditäten wie koronare Herzerkrankung, Klappenfehler, maligne Erkrankungen, Diabetes, erektile Dysfunktion, Gicht, Arthritis, Elektrolytstörungen, Hyperlipoproteinämie, Hypertension, Eisenmangel, Anämie, Nierenerkrankungen und –funktionsstörungen, Lungenerkrankungen, Übergewicht, Schlaf-assoziierte Atmungsstörungen sowie die mit 50% Prävalenz psychiatrischen Begleiterkrankungen (z. B. Depressionen) aufgeführt. Die ESC weist in ihrem aktuellen Papier auf die große Bedeutung der Komorbiditäten hin, da Komorbiditäten bei Patienten mit Herzinsuffizienz zu Überschneidungen in der Diagnostik führen können. Zudem können Komorbiditäten die Symptome einer Herzinsuffizienz verstärken und die Lebensqualität der Patienten zusätzlich einschränken. Weiterhin können Komorbiditäten die Notwendigkeit einer Hospitalisation begünstigen und sogar für erhöhte Mortalität verantwortlich sein. Komorbiditäten beeinflussen darüber hinaus die Effektivität der Herzinsuffizienzbehandlung und die Behandlung von Komorbiditäten kann andererseits eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit sich bringen, da Interaktionen von Pathophysiologien und Therapien problematisch sein können.

Daher sind das Wissen und die wissenschaftliche Grundlagenforschung zur Therapieentscheidung im Zusammenhang von Komorbiditäten und Herzin-



Prof. Dr. med. Jan Gummert



PD Dr. med. Henrik Fox



Dr. med. Daniel Dumitrescu



Ventrikuläres Unterstützungssystem für Erwachsene



Herzschrittmacher oder kardiale Resynchronisationstherapie

suffizienz enorm wichtig. Aus diesem Grunde ist ein interdisziplinärer multimodaler Zentrumsansatz für Diagnostik und Behandlung der Herzinsuffizienz erforderlich.

Herzrhythmusstörungen stellen eine häufige Komorbidität und Komplikation bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz dar, weshalb die Klinik für Elektrophysiologie fester Bestandteil unseres interdisziplinären Zentrums für Herzinsuffizienz am Herz- und Diabeteszentrum NRW ist.

Herzunterstützungssysteme, ventricular assist devices (VAD)

Oftmals ist eine Stabilisierung von Patienten mit schwerer, terminaler Herzinsuffizienz, trotz Ausschöpfung aller verfügbaren medikamentösen und aggregatbasierten Therapieoptionen, nicht mehr möglich. Für diese Patienten ist die Herztransplantation der Goldstandard in der Therapie der terminalen Herzinsuffizienz. Aber die Zahl der Spenderorgane ist nicht nur in Deutschland zu gering und bei vielen Patienten bestehen Gründe, die eine Herztransplantation nicht zulassen. Für solche Patienten kommen moderne Herzunterstützungssysteme (sog. VAD / ventricular assist devices) zur Anwendung, welche die Zeit zur Überbrückung bis zur Herztransplantation ermöglichen können oder auch in Einzelfällen ein dauerhaftes Therapiekonzept („destination therapy“) darstellen. Die häufigsten Systeme sind dabei linksventrikuläre Assist Devices (LVAD), welche heute risikoarm und lange etabliert zu implantieren sind. Diese unterstützen die Funktion des linken Ventrikels durch eine Pumpe, der rechte Ventrikel wird dabei passiv über eine Reduktion der Nachlast und durch eine Senkung des linksventrikulären enddiastolischen Druckes entlastet. Die heutigen nicht-pulsatilen VAD Systeme generieren einen kontinuierlichen Blutfluss während des gesamten Herzzyklus. Dadurch nähert sich abhängig von der eigenen mechanischen Herzaktion der diastolische Blutdruck dem systolischen Druck an, sodass die Blutdruckamplitude reduziert ist, was eine Blutdruckmessung bei diesen Patienten erschweren oder nur mit speziellen Doppler-basierten Blutdruckmessgeräten erlauben kann.

Die Philosophie des Herz- und Diabeteszentrums NRW ist dabei stets Patientorientiert; die jeweilige Therapie wird individuell und interdisziplinär entschieden.

Transplantation

Am Herz- und Diabeteszentrum NRW werden Herz, Lungen- oder auch kombinierte Herz-Lungen-Transplantationen durchgeführt. Das Herz- und Diabeteszentrum NRW ist dabei in Europa führend. Organe werden dabei über die 1967 gegründete Stiftung Eurotransplant in Leiden in den Niederlanden zugeteilt. Die europaweite Allokation von Organen ermöglicht für jeden Empfänger die Auswahl eines an Größe, Gewicht, Blut- und Gewebe-

gruppen sowie nach Dringlichkeit passendes Organ.

Durch die europaweite Allokation steht eine größere Organauswahl zur Verfügung. Die Herz-, Lungen- oder auch kombinierte Herz-Lungen-Transplantation bietet den schwerkranken Patienten die Möglichkeit, wieder ein Leben mit einem vollkommen gesunden Organ zu führen. Dennoch bringt jede Transplantation auch unter Beachtung aller medizinischen Vorsichtsmaßnahmen Risiken mit sich, da es zu Abstoßungsreaktionen und vermehrten Infektionen nach einer Transplantation kommen kann.

Genetische Testung

Im Herz- und Diabeteszentrum NRW besteht ein eigenes Institut für KardioGenetik, so dass genetische Zusammenhänge von Herzerkrankungen und familiäre Häufungen detailliert untersucht werden können. Dabei sollte erwähnt werden, dass bei klinisch inerter Herzinsuffizienz oder familiärer Disposition eine genetische Testung nur für die HCM, idiopathische DCM, ARVC und gegebenenfalls in Einzelfällen für restriktive Kardiomyopathien und isolierte Formen der non-compaction Kardiomyopathie empfohlen wird.

Forschung

Als Kern einer Verbesserung der Patientenversorgung wird am Herz- und Diabeteszentrum NRW die klinische und experimentelle Forschung verstanden. Denn nur durch eine Fortentwicklung der medizinischen Forschung ist die Basis für eine Behandlungsmöglichkeit der vielen noch offenen und ungeklärten Fragen in der Herzmedizin überhaupt möglich. Aus diesem Grunde ist das Herz- und Diabeteszentrum NRW in eigener Forschung aber auch in Kooperation mit vielen nationalen und internationalen Partnern aktiv. Das Zentrum für Herzinsuffizienz nimmt an zahlreichen mono- und multizentrischen klinischen Studien in der Herz-Kreislauf-Forschung engagiert teil.

Fazit

Patienten mit Herzinsuffizienz leiden, trotz der großen Fortschritte und Neuentwicklungen der vergangenen Jahre, oftmals unter einer Einschränkung ihrer Lebensqualität und unter einer weiterhin hohen Morbidität und Mortalität. Pharmakologische und aggregatbasierte Neuentwicklungen beeinflussen und unterstützen das Herz maßgeblich. Komorbiditäten sind in der Behandlung der Herzinsuffizienz zu beachten. Eine adäquate und interdisziplinäre Behandlung ist in einer universitären und interdisziplinären Einrichtung gewährleistet, welche konservative Ansätze, interventionelle Therapien, Bildgebung, Labormedizin, Blutbank, chirurgische Verfahren, Psychologie, Genetik und Telemedizin in das Behandlungskonzept mit einbezieht.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Volker Rudolph
Prof. Dr. med. Philipp Sommer
Prof. Dr. med. Jan Gummert
PD Dr. med. Henrik Fox
Dr. med. Daniel Dumitrescu
Interdisziplinäres Zentrum für Herzinsuffizienz
Herz- und Diabeteszentrum
Nordrhein-Westfalen
Universitätsklinik der
Ruhr-Universität Bochum
Georgstr. 11,
D-32545 Bad Oeynhausen
E-Mail: herzinsuffizienz@hdz-nrw.de

■ Abbott Medical GmbH
Helfmann-Park 7
65760 Eschborn
www.abbott.com

Versorgungskonzept HerzConnect®

Die telemedizinische Versorgung von herzinsuffizienten Patienten im Zeitalter der Digitalisierung



Trotz immenser Fortschritte in der Prävention und Behandlung von chronischen Erkrankungen wird die Diagnose „chronische Herzschwäche“ (Herzinsuffizienz) mit einer zunehmenden Häufigkeit gestellt. Laut statistischem Bundesamt ist die Herzinsuffizienz (ICD 150) die häufigste Einzeldiagnose vollstationär behandelter Patienten. Für die Behandlung dieser Erkrankung entstehen enorme Kosten sowohl im stationären als auch ambulanten Bereich.

Krankheitsbild und Behandlungsmöglichkeiten

Bei einer Herzinsuffizienz kann das Herz seiner Aufgabe, den Körper mit ausreichend Blut und somit Sauerstoff zu versorgen, nicht mehr ausreichend nachkommen. Die Ursachen für eine Herzschwäche sind vielfältig und individuell unterschiedlich: Die sog. „systolische Herzinsuffizienz“ kann beispielsweise durch zurückliegende Herzinfarkte oder auch eine abgelaufene Entzündung des Herzmuskels (Myokarditis) bedingt sein. Die Behandlung erfolgt meist medikamentös mit Präparaten, die das Herz entlasten, es stärken und auch vor Überlastung schützen sollen. Daneben gibt es aber fast genauso häufig die Unfähigkeit des Herzens adäquat zu erschlaffen und dadurch das Blut in die Kammern zu ziehen („diastolische Herzinsuffizienz“). Diese Konstellation tritt sehr häufig bei älteren Patienten mit langjährig erhöhtem Blutdruck auf und ist mitunter schwierig zu diagnostizieren und noch schwieriger zu therapieren. Seltener Formen der Herzschwäche sind die durch verschiedene Rhythmusstörungen verursachten Probleme. So kann ein dauerhafter zu langsamer Herzschlag („bradykarde Herzinsuffizienz“) ebenso eine Pumpschwäche auslösen wie ein zu schneller Herzschlag z. B. beim Vorhofflimmern („tachykarde Herzinsuffizienz“). Die Therapieoptionen sind demnach die Behebung der zu langsamen Herzaktionen, häufig durch einen Herzschrittmacher oder die Therapie der zu schnellen Rhythmusstörungen durch Medikamente oder sogenannte Ablationsverfahren.

Versorgungssituation

Typischerweise wird die Diagnose der Herzinsuffizienz für den Patienten erstmalig in der hausärztlichen Praxis gestellt. Nur wenige Patienten werden derzeit von einem Kardiologen betreut oder mitbehandelt. Die z. T. ursächliche Vergesellschaftung dieser chronischen Herzkrankheit mit einer Reihe von Begleiterkrankungen und die unterschiedliche Ausprägung des Krankheitsbildes erschweren nicht selten die Stellung der Diagnose und die Bestimmung des Schweregrades, so dass derzeit lediglich 20 Prozent der betroffenen Patienten eine korrekte codierte Diagnose aufweisen. Jedoch auch bei zutreffender Diagnose stellt die Umsetzung einer an der Leitlinie orientierten Therapie eine Herausforderung im aktuellen Versorgungsgeschehen dar. Wiederum lediglich die Hälfte der Patienten mit einer korrekt diagnostizierten Herzinsuffizienz wird leitlinienkonform mit optimierten Arzneimitteldosierungen therapiert. Aus dem hausärztlichen Versorgungsnotstand, vor allem im ländlichen Raum, mit ansteigenden Wartezeiten und Wegstrecken, resultiert aktuell für die Behandlung

chronisch herzinsuffizienter Patienten eine dramatische Versorgungssituation in Deutschland.

Herausforderungen in der Behandlung

Die Karriere eines Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist derzeit von häufigen Hospitalisierungen aufgrund von akuten Verschlechterungen der Herzleistung (kardiale Dekompensation) gekennzeichnet. Im Rahmen der stationär stattfindenden kardialen Rekompensation des Patienten werden i. d. R. diverse diagnostische Maßnahmen sowie eine Neueinstellung der medikamentösen Therapie mit z.T. Neuverordnungen von Medikamenten vorgenommen. Mit der Entlassung des Patienten konnte bislang nur in unzureichendem Maße die Kontinuität in der Behandlung sichergestellt werden. Die stationäre Überleitung zur Weiterbehandlung ist noch immer gekennzeichnet von ineffizienten Prozessen, was sich letztlich auch im erhöhten Risiko einer erneuten Hospitalisierung widerspiegelt. Insbesondere die poststationäre Frühphase (0-60 Tage nach Entlassung) ist durch eine Instabilität des Herzkreislaufsystems gekennzeichnet. Die Wiederaufnahmeraten von Patienten nach Entlassung und die Rate der Sterblichkeit innerhalb der ersten zwei Monate sind derzeit mit insgesamt 30 Prozent sehr hoch.



Dr. med. Martin Schultz



Prof. Dr. med. Philipp Sommer

Versorgungskonzept HerzConnect®

Um die Versorgung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu verbessern, wurde im Jahr 2019 das Versorgungsprogramm „HerzConnect®“ initiiert (siehe Abbildung 1). Das hinter dem Programm stehende



Abbildung 1: Versorgungsstruktur „HerzConnect®“

Konzept verbindet neue technologische Möglichkeiten zum häuslichen Telemonitoring, Datenmanagement und -austausch mit der fachlichen Expertise eines Telemedizinischen Zentrums (TMZ) an einem überregionalen Zentrum für Herzinsuffizienzversorgung. Hierbei wird die kardiologische Fachkompetenz eines Herzzentrums dem Patienten 24 Stunden an sieben Tagen in der Woche zur Verfügung gestellt. Die zeitlich auf 24 Monate befristete Versorgung im Programm HerzConnect® erfolgt dabei im engen Austausch mit dem behandelnden Hausarzt und einem ggf. mitbehandelnden Kardiologen des Patienten.

Kontinuierliches Telemonitoring – engmaschige ärztliche Datenvisite

Die Versorgung des Patienten im Programm sollte maßgeblich ambulant in der häuslichen Umgebung und im sozialen Umfeld stattfinden. Es ist primäres Ziel, Krankenhauseinweisungen aufgrund von akuten kardialen Dekompensationen zu vermeiden. Für die Umsetzung eines kontinuierlichen nicht-invasiven Telemonitorings wird der Patient mit einem telemedizinischen Geräte-Set ausgerüstet, welches neben den medizinischen Messgeräten – einer Körperwaage, einem Blutdruckmessgerät und einem 2-Kanal-EKG-System – ein speziell konfiguriertes Smartphone mit einer Telemedizin-App enthält. Die bei den täglichen Messungen erhobenen Vitalparameter (Blutdruck und Körpergewicht) werden über eine Bluetooth-Verbindung zum Smartphone und von dort via Mobilfunk an das Telemedizinische Zentrum übertragen und in der elektronischen Patientenakte dokumentiert, analysiert und in ihrem Verlauf ausgewertet. Routinemäßige und bedarfsbezogene (bei Auffälligkeiten) engmaschige ärztliche Datenvisiten sind u. a. Grundlage für die Steuerung der Betreuungsintensität und -inhalte, für die Anpassung und Optimierung der Arzneimitteltherapie und die Initiierung von dringenden Interventionen.

Das tägliche Messen des Körpergewichts durch Telemonitoring dient der Etablierung einer Routine und ist selbst bei asymptomatischen Patienten eine in der Leitlinie getroffene Empfehlung bei Herzinsuffizienz. Außerdem dient das Gewichtsmonitoring über die automatische Analyse der Messdaten im Verlauf der frühzeitigen Erkennung von sich anbahnenden kardialen Dekompensationen, und in Zusammenschau mit der ebenfalls täglich vom Patienten durchgeführten Blutdruckmessung der Kontrolle des Volumenstatus und der Vermeidung eintretender Flüssigkeitsretentionen.

Über die regelmäßige, wöchentlich vom Patienten selbstständig durchgeführte Aufzeichnung von Elektrokardiogrammen mittels eines 2-Kanal-EKG-Systems, welches ohne weitere Verbrauchsmaterialien auskommt und die Daten über eine integrierte Mobilfunk-Komponente an das TMZ überträgt, erfolgt die Kontrolle von Herzfrequenz und -rhythmus. Auch diese Selbstmessung des Patienten dient zum einen der ärztlichen Verlaufsbeurteilung von bereits bekannten und behandelten Rhythmusstörungen, die mit der Herzinsuffizienz sowohl

ursächlich als auch in deren Folge in Zusammenhang stehen können. Zum anderen kann auf sich ggf. entwickelnde Herzrhythmusstörungen frühzeitig therapeutisch reagiert werden.

Ein wesentlicher Aspekt ist im Telemonitoring die Patientenadhärenz zur regelhaften Messung. Inadhärenz kann ein Indiz für fehlende Motivationen zur Programmteilnahme und/oder für zu geringe Kompetenz zum Selbstmanagement seitens

des Patienten sein. Dem Personal im TMZ werden die Adhärenzquote und parameterbezogene Hinweise auf „fehlende Werte“ in der elektronischen Patientenakte angezeigt, so dass auf eine Inadhärenz zeitnah Einfluss genommen werden kann.

Neben dem Telemonitoring werden über digitale, Herzinsuffizienz-spezifische Fragebögen im Programmverlauf regelmäßig Daten zur Erfassung der Lebensqualität und zur Selbstmanagement-Kompetenz erhoben. Im Verlauf lassen diese Daten ebenfalls Rückschlüsse auf den Erfolg des Programms zu. Ebenso sind die Ergebnisse der Fragebogenauswertungen wie die Adhärenzkontrollen ein Mittel zur Steuerung der Betreuungsinhalte und -intensitäten.

Kommunikation für das Coaching und die Betreuung von Patienten

Eine weitere wesentliche Komponente im HerzConnect®-Konzept ist neben dem Telemonitoring die intensive und systematische (Tele-) Kommunikation mit dem Patienten. Sie dient einerseits im Rahmen eines Themen-basierten Coachings der Vermittlung von Wissen an den Patienten rund um die Erkrankung und verfolgt hiermit das Ziel, den Patienten durch Kompetenzaufbau zu Selbstständigkeit und Selbstbestimmtheit im Umgang mit der Erkrankung zu führen. Der Patient lernt u.a. Symptome der Herzinsuffizienz zu erkennen und auf diese zu reagieren, erfährt, wie er gesundheitsfördernde Lebensstiländerungen herbeiführen kann und bespricht therapeutische bzw. pflegerische Maßnahmen und die Notwendigkeit einer korrekten wie regelhaften Medikamenteneinnahme.

Die Coaching-Gespräche mit dem Patienten finden in der Regel in geplanten Telefonaten statt und werden von speziell qualifizierten Pflege- und Fachkräften (HI-GKP, HI-MFA) durchgeführt. Die zeitliche und inhaltliche Planung der Telefontermine richtet sich nach dem Bedarf des Patienten und berücksichtigt dessen individuelle Situation (Schweregrad, Komorbiditäten, familiäres und soziales Umfeld). Angehörige werden in die Gespräche nach Erfordernis und Möglichkeit miteinbezogen. Da das Coaching das grundsätzliche Ziel verfolgt, dem Patienten die genannten Kompetenzen möglichst schnell und umfassend zu vermitteln, beginnt dieses auch unmittelbar mit der Aufnahme des Patienten in das Programm und sollte im ersten Betreuungsquartal einmal vollständig alle Themen durchlaufen. In den folgenden Programmabschnitten werden die Themen wenn nötig wieder aufgegriffen und nachgeschult. Trigger für diese gezielten Nachschulungen sind die Fragebogenerhebungen zur Selbstmanagement-Kompetenz und die Betreuungstelefonate.

Die Betreuungstelefonate sind neben den Coaching-Gesprächen das zweite, geplante Kommunikationsinstrument für den regelmäßigen Patientenkontakt. Sie dienen der strukturierten Erfassung des aktuellen Befindens und ggf. neuer Befunde (z. B. Labor, Ultraschall), der Besprechung von Auffälligkeiten und Symptomen, dem

Medikationsabgleich und der Klärung von Patientenfragen. Primärer Gesprächspartner für den Patienten sind auch hier die HI-Pflege- und Fachkräfte. Für weitergehenden Beratungsbedarf werden Gespräche zu den Ärzten im TMZ vermittelt. Das Arzt-Patientengespräch dient dann der eingehenderen Besprechung von Beschwerden und Symptomen sowie der weiteren Planung von Diagnostik und Therapie. Eine Intensivierung der Betreuung durch die Festlegung einer zeitlich befristeten „Besonderen Beobachtung“ erfolgt hier beispielsweise zu dem Zweck, dass in Phasen unklarer Verlaufsentwicklung (z. B. schleichende Flüssigkeitsretention), nach An- bzw. Absetzen von Medikamenten oder nach Krankenhausaufenthalt eine engermaschigere Kontrolle der Werte erfolgt.

Der direkte und regelmäßige telefonische Kontakt zwischen dem Patienten und den ärztlichen und nichtärztlichen TMZ-Mitarbeitern dient auch dem Aufbau und der Aufrechterhaltung einer vertrauensvollen Arbeitsbeziehung. Die erfolgreiche Motivierung des Patienten zur Mitwirkung im Programm (z. B. Adhärenz im Telemonitoring und zur Medikamenteneinnahme), zu Lebensstiländerungen und zur Übernahme von Verantwortung baut im Wesentlichen auf einer positiven und wertschätzenden Arzt-Pflege-Patienten-Kommunikation auf.

Ärztliche Kooperation und 24/7 fachärztliche Kompetenz

Die im Telemonitoring mittels Fragebögen und in den regelmäßigen Patientenkontakten erhobenen Daten und deren Bewertung im Verlauf, bilden im HerzConnect®-Konzept die Grundlage für die Planung und Umsetzung von lang- und kurzfristigen therapeutischen Maßnahmen zur Stabilisierung des Gesundheitszustandes des Patienten. Hierfür ist im Besonderen eine intensive Zusammenarbeit zwischen den Hausärzten und den ggf. mitbehandelnden ambulanten Kardiologen und den Fachärzten im TMZ des Herzzentrums erforderlich. Letztere geben auf Basis der o. g. im Programm erhobenen Daten Empfehlungen zur Optimierung der Arzneimitteltherapie an den Hausarzt weiter. Zusammen mit den Empfehlungen werden bei Auffälligkeiten Auswertungen der Monitoring-Daten an den Hausarzt gesendet. Darüber hinaus erhalten die Hausärzte auch bei positivem Programmverlauf ohne besondere Auffälligkeiten regelmäßige Patientenberichte.

In Situationen sich anbahnender Verschlechterung werden von den TMZ-Ärzten dringende Interventionen eingeleitet, um eine akute Dekompensation der Herzinsuffizienz und eine sich daraus notwendi-

gerweise ergebenden Hospitalisierung abzuwenden. Hierbei spielt auch eine direkte Kommunikation des TMZ-Arztes mit dem Patienten eine Rolle, in der z. B. die bedarfsweise Einnahme von zuvor gemeinsam mit dem Hausarzt festgelegten Medikamenten (z. B. Diuretika) empfohlen wird. Insgesamt soll die intensive Zusammenarbeit zwischen den ambulant behandelnden Ärzten (Hausarzt, Kardiologe) und den Ärzten im TMZ einer Optimierung der Arzneimitteltherapie in Orientierung an der Nationalen Versorgungsleitlinie Herzinsuffizienz dienen und eine effizientere und synergistische Versorgung des Patienten ermöglichen.

Ein wesentlicher Aspekt der ärztlichen Versorgung im HerzConnect®-Konzept stellt die Gewährung einer Rund-um-die-Uhr-Verfügbarkeit (24 Stunden an 7 Tagen in der Woche) fachärztlicher Kompetenz dar. Durch das Zusammenwirken eines zertifizierten TMZ an einem überregionalen Zentrum für Herzinsuffizienz werden sowohl die fachlichen, personell-organisatorischen als auch die infrastrukturell-technischen Anforderungen an den Betrieb des Versorgungsprogramms HerzConnect® erfüllt. Patienten im Programm können sich zu jeder Tages- und Nachtzeit telefonisch an eine spezielle Hotline wenden und werden bei Bedarf an einen fachkompetenten Arzt zur individuellen Beratung weitergeleitet. Die elektronische Patientenakte stellt für diese Beratung sämtliche relevanten Daten inklusive aktueller Messdaten zur Verfügung.

Abzugrenzen vom vorgenannten Versorgungsangebot ist der Anspruch einer akuten Notfallversorgung – das HerzConnect®-Programm ist kein medizinisches Notfallprogramm und ersetzt nicht den regional organisierten Rettungsdienst, den Notarzt-Einsatz und die akutmedizinische Versorgung im Krankenhaus. Die Patienten und deren Angehörige werden im Rahmen des Coachings und in den Betreuungstelefonaten dahingehend geschult und vorbereitet, Zeichen von medizinischen Notfallsituationen zu erkennen und sich dementsprechend frühzeitig und direkt an den Rettungsdienst vor Ort zu wenden.

Fazit

Das Programm HerzConnect® ist mit seinem vorgestellten Konzept darauf ausgelegt, den Patienten direkt in seinem häuslichen Umfeld unter Einbeziehung aller Beteiligten besser zu versorgen. Im Ergebnis entstehen eine gesteigerte Lebensqualität, zunehmende und erhaltende Selbstbestimmung und die Erlangung einer Selbstmanagement-Kompetenz, so dass auch nach dem Ende der zeitlich befristeten Programmteilnahme der Patient eine nachhaltig verbesserte Prognose hat. Im Zusammenwirken der am Versorgungsgeschehen professionell Beteiligten werden die immer wiederkehrenden Rehospitalisierungen vermieden und infolgedessen Kosten in der stationären Versorgung reduziert.

HerzConnect® stellt einen modernen am medizinischen Bedarf orientierten und technologisch gestützten Versorgungsansatz dar. Das Konzept ist bei Wahrung der Qualitätsanforderungen auf eine bundesweite Versorgung skalierbar.

Literatur beim Verfasser

Was ist HerzConnect®?

Das Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen (HDZ NRW) in Bad Oeynhausen und Siemens Healthineers haben im Rahmen einer Technologiepartnerschaft ein innovatives Versorgungsangebot für Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen entwickelt. Ziel des HerzConnect®-Versorgungsprogrammes ist es, die Patienten leitliniengerecht zu versorgen und durch eine engmaschige telemedizinische Betreuung das Fortschreiten der Erkrankung deutlich zu verlangsamen, die Betroffenen durch Aufklärung selbst zu Managern ihrer Erkrankung zu machen und ihre Lebensqualität spürbar zu verbessern. Das HDZ NRW übernimmt dabei die medizinische Betreuung und Beratung der Patienten. Siemens Healthineers wird den gesamten technischen Teil der telemedizinischen Lösung inklusive der Logistik verantworten. Gemeinsam mit der DAK-Gesundheit wurde das Programm im vergangenen Jahr im Rahmen eines Vertrages zur besonderen Versorgung nach §140a SGB V gestartet.

Informationen

■ Dr. med. Martin Schultz
Leitung IFAT
Institut für angewandte Telemedizin (IFAT)

Prof. Dr. med. Philipp Sommer
Interdisziplinäres Zentrum für Herzinsuffizienz
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen
www.hdz-nrw.de

■ Siemens Healthineers
Pressekontakt Heiko Jahr
Karlheinz-Kaske-Str. 5
91052 Erlangen
www.siemens-healthineers.com

Erkältungsviren – Prävention und Behandlung



Foto: THC Pharm GmbH

Der Begriff „Erkältung“ führt in die Irre: Kälte, kalte Luft oder kalte Füße haben nichts mit der Entstehung dieses Krankheitsbildes zu tun. Tatsächlich handelt es sich bei der sog. „Erkältung“ um eine Infektion der oberen Atemwege, ausgelöst durch Viren. Dabei wurden als Erreger etwa 250 unterschiedliche bekannte Erkältungsviren identifiziert (z. B. Rhino-, Parainfluenza-, Corona-, Respiratory-syncytial (RS)-, Adeno-, Rheo- und Enteroviren). Diese Krankheitserreger vermehren sich bei einer akuten Infektion in den Schleimhäuten von Hals, Nase und Rachen. Die typischen Symptome werden durch die Abwehrreaktion unseres Immunsystems verursacht.

Grippe oder Erkältung?

Grippe wird durch Influenza-Viren ausgelöst, die sich von den Erregern der gewöhnlichen Erkältung unterscheiden. Im Unterschied zu einer Erkältung handelt es sich bei einer diagnostizierten Virusgrippe, der sogenannten Influenza, um eine schwere Erkrankung, die bei geschwächten Personen sogar tödlich verlaufen kann. Deswegen wird die jährliche Gripeschutzimpfung für Patienten mit einem besonderen Risikoprofil empfohlen (chronisch Kranke, Schwangere, Menschen über 60 Jahre). Jährlich sterben in Deutschland mehrere Tausend Menschen an den Folgen einer Virusgrippe. Die Impfung stellt die erfolgreichste Methode dar, um die Sterblichkeit zu senken. Auch hinsichtlich der Symptome besteht ein gravierender Unterschied zwischen Influenza und Erkältung. Die Influenza beginnt plötzlich und mit einem schweren Krankheitsgefühl. Typisch für die echte Grippe sind Fieber, Kopf- und Muskelschmerzen.

Schnupfen und Halsschmerzen – die typischen Symptome für eine Erkältung – treten bei der Virusgrippe eher selten auf. Häufig wird eine harmlose Erkältung als Grippe fehlgedeutet.

Verlauf einer Erkältung

Im Gegensatz zur Influenza ist die Erkältung eine grundsätzlich harmlose Erkrankung; sie trifft im Herbst und Winter fast jeden, manche sogar mehrfach im Jahr.



Dr. med.
Justus de Zeeuw

Und obwohl die Symptomatik weniger gravierend ist, besteht bei Betroffenen ein hoher Leidensdruck. Ein Infekt der Atemwege führt zu einer ganzen Reihe unangenehmer und belastender Symptome, die sowohl tagsüber als auch nachts zu erheblichen Beschwerden führen können. Dabei kann die Abfolge und Ausprägung der Symptomatik individuell unterschiedlich sein. Dennoch gibt es einen typischen Verlauf der Erkältung, den die meisten Betroffenen auch entsprechend durchleiden:

Etwa ein bis zwei Tage nach der Infektion setzen Halsschmerzen ein, der Rachen fühlt sich wund an und das Schlucken schmerzt. Kurz danach beginnt die Nase zu laufen. Das Sekret ist zunächst dünnflüssig, wird dann allerdings viskös und verschließt die Nase und die Nasennebenhöhlen. Dadurch entsteht ein Druckgefühl, das sich bis zu starken Kopfschmerzen steigern kann. Zu diesen Beschwerden gesellt sich dann in der Regel noch ein Reizhusten, der zunächst trocken bleibt und sowohl bei Tag als auch in der Nacht auftritt.

Die dringend nötige Nachtruhe ist nicht mehr gewährleistet. Mit zunehmender Verschleimung der Atemwege wird der Husten produktiv. Nach etwa 10 Tagen klingen die Beschwerden bei fast allen Patienten ab. Bis zur völligen Genesung vergehen oftmals noch drei bis vier Wochen.

Wodurch entstehen Erkältungen?

Rund um die Ursachen einer Erkältung ranken sich zahlreiche Mythen.

Die beiden häufigsten Irrtümer:

1. Der Glaube, dass Kälte, kalte Luft, Zugluft oder kalte Füße die Ursache für die Entstehung einer Erkältung sein könnten.
2. Die Annahme, dass ein geschwächtes Immunsystem für eine Erkältung verantwortlich sei.

Zu Punkt 1: Die Frage, ob kalte Füße oder ein kalter Luftzug eine Erkältung auslösen können, wurde wissenschaftlich untersucht: Im Ergebnis war die gezielte Abkühlung der Füße ohne jeden Einfluss auf das Risiko, an einer Erkältung zu erkranken. Eine weitere Theorie besagt, dass nach der Abkühlung der Nasenschleimhaut durch das Einatmen von kalter Luft eine Erkältung begünstigt werden könne. Da Kälte zu einer Verminderung der Durchblutung von Haut und Schleimhäuten führt, wird angenommen, dass so auch weniger körpereigene Abwehrstoffe in die Schleimhaut transportiert werden. Viren, die sich in der Schleimhaut festsetzen, solle es dann angeblich leichter fallen, die Schleimhaut zu infizieren. Dieser Theorie widerspricht allerdings die Beobachtung, dass das Erkältungsrisiko in geheizten Räumen wesentlich höher ist als im Freien.

Auch Punkt 2 lässt sich leicht widerlegen: Das, was wir als Symptome einer Erkältung wahrnehmen, ist vor allem die Abwehrreaktion des menschlichen Immunsystems gegen die Ausbreitung von Erkäl-

tungsviren in unserem Körper. Die Symptome werden also vom intakten Immunsystem hervorgerufen.

Grundsätzlich kann also festgehalten werden, dass weder ein vermeintlich geschwächtes Immunsystem noch der Kontakt mit kalter Luft das Risiko für Erkältungen erhöhen.

Infektionswege und Prävention

Um sich wirksam vor einer Ansteckung zu schützen, muss man den Übertragungsweg der Erkältung verstehen. Die Erkältungsviren nisten sich in den Schleimhäuten der oberen Atemwege ein. Um dorthin zu gelangen, müssen die Viren entweder eingeatmet werden oder durch andere Übertragungswege in den menschlichen Körper gelangen (z. B. das Anfassen von Mund und Nase). Hustet oder niest jemand in unserer Umgebung, so verbreitet er die Erkältungsviren über die Luft und andere atmen diese ein. Viele Menschen fassen sich auch unbewusst mehrmals pro Minute an Mund und Nase. Dieses Verhalten nutzen die Erkältungsviren für sich: Die Krankheitserreger werden über eine sog. Schmierinfektion an den nächsten Menschen weitergegeben. Dies kann entweder über den direkten Kontakt beispielsweise beim Händeschütteln oder durch indirekten Kontakt beispielsweise über kontaminierte Türklinken erfolgen.

Aus den Übertragungswegen lassen sich die entsprechenden Schutzmaßnahmen ableiten. Ist jemand bereits erkältet, so kann er seine Umwelt vor Ansteckung schützen, indem er einen Mundschutz trägt. So bleiben Virus-haltige Tröpfchen, die beim Niesen oder Husten entstehen, im Mundschutz zurück und können sich nicht über die Luft verbreiten.

Leider ist es wenig erfolgversprechend, wenn noch gesunde Personen versuchen, sich durch einen Mundschutz vor Ansteckung zu schützen: Aus den ausgehusteten Tröpfchen werden in der Luft durch Verdunstung sehr viel kleinere Tropfenkerne. Diese schweben einerseits lange in der Luft und können so bis zu 10 Metern zurücklegen. Andererseits durchdringen sie den herkömmlichen Mundschutz – sie werden also trotzdem eingeatmet.

Eine weitere, wirksame Methode, um andere vor Ansteckung zu schützen, ist die sogenannte „Hustenhygiene“. Hierzu wird der Hustenstoß nicht ungeschützt oder in die Hand abgegeben, sondern in die Ellenbeuge des angewinkelten Armes, der vor Mund und Nase gehalten wird. Dadurch bleiben die Tropfen im Ärmel hängen und verbreiten sich nicht weiter in der Luft.

Ein Mythos ist hingegen der Irrglaube, man könne durch Stärkung des Immunsystems einer Erkältung vorbeugen. Es werden eine Fülle von Präparaten und Nahrungsergänzungsmitteln angeboten, denen diese Eigenschaft zugeschrieben wird. Hier gilt es allerdings, Wirksamkeit und Nutzen voneinander getrennt zu betrachten. Wenn ein Präparat „wirksam“ ist, bedeutet das nicht unbedingt, dass diese Substanz auch zugleich einen gewünschten Effekt erzielt. So ist es mit vielen, der zur Vorbeugung von Erkältungen angebotenen Produkte: Selbst jene, deren Wirkmechanismus nachvollziehbar beschrieben wird, können keinen Beleg für einen Nutzen im Sinne des selteneren Auftretens von Erkältungen liefern. Wie oben beschrieben, werden die bei einer Erkältung auftretenden Symptome durch die Abwehrmechanismen des Immunsystems hervorgerufen. Eine vermeintliche Stärkung der Immunabwehr führt also keineswegs zu weniger Symptomen.

Hausmittel

Gerne wird auch auf sogenannte „Hausmittel“ zurückgegriffen. Beliebt ist dabei das Dampfbad, bei dem der mit einem Handtuch abgedeckte Kopf über einen Topf mit heißem Wasser gehalten wird. Dem Wasser werden Kräuter oder andere Zusätze beigemischt; der heiße Dampf wird inhaled. Neben der Gefahr einer Verbrühung wird diese

Methode auch deshalb nicht empfohlen, weil sie ganz einfach unwirksam ist. Der Wasserdampf kondensiert bereits an der Gesichtshaut; die Atemwege werden nicht erreicht. Gleichzeitig können die dem Wasser beigemischten ätherischen Öle Augen und Atemwege reizen – es wird also das Gegenteil von dem erreicht, was mit dem Dampfbad eigentlich beabsichtigt war.

Wissenschaftlich widerlegt wurde auch die Wirkung von Aerosolen, die mit Druck- oder Ultraschallverneblern erzeugt werden. Einzig die Inhalation von leicht hypertonen Kochsalzlösungen (z. B. 1 Teelöffel Kochsalz auf 250 ml Wasser) hat einen gewissen Vorteil: Sie reduziert die Viruslast in der Schleimhaut der Atemwege und vermindert so das Ansteckungsrisiko für andere Personen.

Wirksamkeit und Nutzen – wahrgenommene Wirksamkeit

Der Unterschied zwischen Wirksamkeit und Nutzen wurde weiter oben bereits thematisiert: Wenn eine Substanz eine bestimmte Wirkung hat, bedeutet das nicht automatisch, dass damit auch ein Nutzen verbunden ist. Bei vielen Behandlungsmethoden, die zur Linderung von Erkältungssymptomen verwendet werden, ist allerdings nicht einmal ein Wirkmechanismus nachgewiesen. Dennoch empfinden viele Menschen diese sogenannten „alternativen Heilmethoden“ als wirksam. Dies beruht auf einer „wahrgenommenen Wirksamkeit“, die auch ohne einen spezifischen Substanzeffekt ausgeprägt sein kann. Verschiedene Phänomene tragen zu dieser Wahrnehmung bei.

Ein bekannter Effekt, der zu einer individuellen Wahrnehmung von Wirksamkeit führt, ist der sog. Placebo-Effekt (der Patient glaubt an die Wirkung und verspürt diese deshalb auch).

Zusammengefasst bedeutet dies, dass bei der Auswahl von Präparaten, die zur Behandlung von Erkältungskrankheiten eingesetzt werden, sowohl die spezifische Wirksamkeit als auch der Nutzen belegt sein sollten. Dieser Nutzen wird heutzutage durch standardisierte Fragebögen gemessen, mit denen die Ausprägung der typischen Symptome einer Erkältung erfasst wird. So soll festgestellt werden, ob ein Präparat in der Lage ist, die Symptombdauer im Vergleich zu einer anderen Behandlungsmethode nachweislich zu verkürzen oder den Schweregrad der Symptome nachweislich zu lindern. In wissenschaftlichen Untersuchungen werden als Vergleichstherapie Scheinmedikamente (Placebos) eingesetzt. Dabei wissen weder der Therapeut noch der Patient, ob ein Placebo oder das getestete Medikament verwendet wird. Erst im Anschluss an die Behandlung einer gewissen Anzahl von Patienten wird eruiert, wer Placebo und wer das geprüfte Medikament erhalten hat. Hat die Gruppe von Patienten, die mit dem Medikament behandelt wurde, einen Vorteil gegenüber der Placebogruppe, so gilt der Nutzen als nachgewiesen. Eine solch strenge Überprüfung der Wirksamkeit und des Nutzens bestehen nur wenige Medikamente. Für homöopathische Arzneimittel fehlt der wissenschaftliche Nachweis eines Nutzens gänzlich!

Welche Wirkstoffe sind hilfreich?

Im Unterschied zu den sogenannten Hausmitteln verfügt eine ganze Reihe von rezeptfreien, allerdings apothekenpflichtigen, Medikamenten über nachgewiesenen Nutzen bei der Behandlung von Erkältungskrankheiten. Hier kommt also zur wahrgenommenen Wirksamkeit ein tatsächlich vorhandener Substanzeffekt hinzu. Im Folgenden werden jene Wirkstoffe beschrieben, die in einem gewissen Umfang in der Behandlung von Erkältungskrankheiten Anwendung finden und deren Wirksamkeit und Nutzen belegt sind. Die Pflanzenheilkunde (Phytotherapie) ist einer der ältesten Therapieansätze überhaupt. Dabei werden bestimmte Pflanzenwirkstoffe bzw. Extrakte als heilsame Substanzen eingesetzt. Die Phytotherapie arbeitet mit hochwirksamen

Pflanzenauszügen und darf nicht mit der Homöopathie verwechselt werden. Homöopathische Produkte enthalten keinerlei nachgewiesene Wirkstoffe. Auch das bei Erkältungen häufig verordnete Antibiotikum ist bei dieser viralen Infektion völlig wirkungslos. Antibiotika wirken ausschließlich gegen Bakterien; bei Viren sind diese grundsätzlich sehr hilfreichen Medikamente allerdings kontraindiziert.

Efeublätterextrakt

Die schleimlösende Wirkung des Extraktes aus Efeublättern ist in Studien eindeutig belegt. Zudem ist sein Wirkmechanismus weitestgehend entschlüsselt. So wirkt der Extrakt in den Bronchien sowohl auf die Lungenbläschen als auch auf die Zellen der Bronchialmuskulatur. Hier sorgt es für eine Verflüssigung des zähen Schleims sowie für eine Erweiterung der Atemwege. Die Verkürzung der Symptombdauer bei akuter Bronchitis wurde in einer 2016 und in einer zweiten, 2019 veröffentlichten, Placebo-kontrollierten Studie dokumentiert. Eine Beobachtungsstudie bei 6 bis 12-jährigen Schulkindern zeigte eine Verbesserung der Erkältungssymptomatik innerhalb von 3,5 Tagen.

Cineol und andere ätherische Öle

Beim Einsatz von ätherischen Ölen werden im Wesentlichen zwei Effekte im Bereich der Bronchialschleimhaut beobachtet: Zum einen führen die Substanzen zu einer nachgewiesenen, vermehrten Aktivität der Flimmerhärchen, zum anderen erhöht sich der Wassergehalt des Bronchialschleims, in dem sich die Flimmerhärchen bewegen. Dadurch verbessert sich der Transport des Schleims aus den Atemwegen heraus. Dies führt zu einer nachgewiesenen Verkürzung der Symptombdauer. Ein günstiger Einfluss auf die Dauer von Husten, Auswurf, Brustschmerzen, Rasselgeräusche und Atemnot innerhalb von drei Tagen wurde in wissenschaftlichen Untersuchungen beobachtet.



(Quelle: Shutterstock/©Claudio Divizia)

Die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) spricht aufgrund einer mit Prospan® Hustenliquid durchgeführten randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie eine starke Empfehlung für den getesteten Efeu-Spezial-Extrakt EA 575® aus. Die Leitlinie weist weiterhin darauf hin, dass die Datenlage für pflanzliche Arzneimittel bei akuter Bronchitis häufig besser ist, als für synthetische Expektorantien. (Kardos P. et al. 2019, Kapitel 9, Symptomatische Therapie, S. 177.) Zum Efeu-Spezial-Extrakt EA 575® liegen mehr als 65.000 ausgewertete Patientendaten aller Altersklassen vor. Für die Einzigartigkeit eines Extrakts sprechen verschiedene Faktoren, die letztlich Einfluss auf die Wirkung des jeweiligen Pflanzenextrakts haben, wie die Herkunft der Pflanze, die Extraktionsmethode, die Standardisierung und das Herstellungsverfahren.

Pelargonienwurzelextrakt

Das aus der Wurzel der den Storchenschnabelgewächsen zuzuordnenden Pelargonium Sidoides (auch Kapland-Pelargonie) gewonnene Extrakt wird in Deutschland ebenso wie die vorgenannten Wirkstoffe in verschiedenen Zubereitungen angeboten. Die Symptombdauer bei akuter Bronchitis, Sinusitis und akuter Pharyngitis wird durch Pelargonienwurzelextrakt wahrnehmbar verkürzt. Dieser Effekt wurde in mehreren kontrollierten Studien beobachtet.

Ambroxol

Der Wirkstoff Ambroxol ist eine chemisch veränderte Substanz, die aus dem indischen Lungenkraut gewonnen wird. Es sind drei Ansätze, die den günstigen Einfluss von Ambroxol auf Husten und Auswurf erklären: Die Substanz aktiviert die Flimmerhärchen der Bronchien und fördert so die Selbstreinigung der Lungen. Durch eine Steigerung der Sekretproduktion wird der Bronchialschleim verflüssigt und der Abtransport durch die Flimmerhärchen erleichtert. Schließlich hat Ambroxol auch Eigenschaften eines Lokalanästhetikums: Hustenreiz, der sich aufgrund der Schleimhautreizung auftritt, wird gemindert.

In den Leitlinien der medizinischen Fachgesellschaften, die Ärzten als Grundlage für die Behandlung von Krankheiten dienen, werden auch einige pflanzliche Präparate für die Behandlung von Erkältungskrankheiten als wirksam beschrieben. Dort ist auch vermerkt, dass pflanzliche Präparate oftmals über eine bessere Datenlage verfügen als chemisch definierte Wirkstoffe. Zu beachten ist bei den pflanzlichen Wirkstoffen allerdings, dass die Wirksamkeitsbelege nur für die jeweils untersuchte Zubereitung (also in der Regel das Originalpräparat) existieren und nicht auf andere Präparate mit gleichen Inhaltsstoffen übertragen werden können.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Justus de Zeeuw
Facharzt für Innere Medizin
Facharzt für Pneumologie-Schlaf-
medizin
Rolshover Straße 526
51105 Köln
lunge@gesundesherz.de

■ Engelhard Arzneimittel GmbH &
Co. KG
Herzbergstrasse 3
61138 Niederdorfelden
www.prospan.de
www.engelhard.de

■ Deutscher Allergie- und
Asthmabund
e.V. (DAAB)
An der Eickesmühle 15 – 19
41061 Mönchengladbach
www.daab.de

■ Deutsche Atemwegsliga e.V.
Raiffeisenstr. 38
33175 Bad Lippspringe
www.atemwegsliga.de

Lysosomale Speicherkrankheiten

Hoffnung für Betroffene durch neue Therapien

Zu den lysosomalen Speicherkrankheiten gehören mehr als 50 Krankheitsentitäten, bei denen Störungen im Abbau von Makromolekülen zu abnormer Speicherung von Stoffwechselprodukten führen. Seltenheit und anfangs oft unspezifische Symptome erschweren eine frühzeitige Diagnosestellung, die aber wichtig für eine effektive Therapie ist. Durch große wissenschaftliche Fortschritte im Verbund mit einer multidisziplinären Betreuung in spezialisierten Zentren sind viele dieser Erkrankungen zunehmend besser behandelbar.

Einleitung

Lysosomen sind Zellorganellen, in denen komplexe Makromoleküle abgebaut werden, um deren einzelne Komponenten ausscheiden oder wieder verwenden zu können. Dieser Abbau erfolgt in Einzelschritten, an denen verschiedene Eiweiße (Enzyme) beteiligt sind. Bei Defekt eines dieser Enzyme stoppt der Abbau der Makromoleküle und sie häufen sich an (Abbildung 1). Diese pathologische Speicherung führt zur Fehlfunktion der Zelle. Je nach Zählweise werden etwa 50 lysosomale Speicherkrankheiten unterschieden. Anhand des abnormen Speichermaterials können die Speicherkrankheiten in verschiedene Gruppen eingeteilt werden (z. B. Sphingolipidosen, Mukopolysaccharidosen, Oligosaccharidosen, Lipidosen). Da Lysosomen in allen Zellen des Körpers vorkommen, handelt es sich um Multisystemerkrankungen. Deshalb ist die Symptomatik sehr vielgestaltig. Welche Organe vorrangig betroffen sind, hängt vom jeweiligen Speichermaterial ab. Alter bei Beginn der Symptomatik, Ausprägungsgrad und Verlauf sind abhängig von der Schwere des Enzymdefektes.

Lysosomale Speicherkrankheiten gehören zu den sog. seltenen Erkrankungen („Rare oder Orphan Diseases“). Das bedeutet, es gibt für jede einzelne dieser Krankheiten – und auch für alle zusammen – weniger als einen Betroffenen auf 2000 Menschen. Die Betreuung von Patienten mit Speicherkrankheiten erfordert Spezialwissen und eine enge Kooperation vieler ärztlicher und nicht-ärztlicher Fachdisziplinen. Daher sind Zentren, die auf solche seltenen Erkrankungen spezialisiert sind, von eminenter Bedeutung.

Klinisches Bild und Früherkennung

Seltenheit, Variabilität des Krankheitsbildes und zu Beginn oft unspezifische oder mild ausgeprägte Symptome erschweren eine frühzeitige Diagnosestellung, was die Prognose negativ beeinflussen kann. So beträgt die Dauer vom Auftreten erster

Symptome bis zur Diagnosestellung bei Patienten mit Morbus Fabry, einer Erkrankung die u.a. mit brennenden Schmerzen, Unfähigkeit zum Schwitzen und Neigung zu Schlaganfällen im jüngeren Erwachsenenalter einhergeht, oft weit mehr als 10 Jahre. Nicht selten leiden Betroffene dann bereits an einer nicht mehr umkehrbaren Niereninsuffizienz.

Zu den klinischen Symptomen der Mukopolysaccharidosen gehören Organomegalie (Leber-, Milz- oder Herzvergrößerung), vergrößerte Gesichtszüge, Kleinwuchs, Skelettdeformitäten u.v.m. Typische Frühsymptome des Morbus Pfaundler-Hurler (Mukopolysaccharidose Typ I) und des Morbus Hunter (Mukopolysaccharidose Typ II) sind neben zunehmend auffälliger werdenden Gesichtszügen Nabel- und Leistenbrüche sowie wiederholte Infektionen im Hals-Nasen-Ohrenbereich, die oft bereits eine Operation im ersten Lebensjahr erfordern. Auch Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit (Kontrakturen), ein großer Kopf (Makrozephalie) und eine Knickbildung der Wirbelsäule (Gibbus) sollten an eine Mukopolysaccharidose denken lassen.

Hinweisend auf eine lysosomale Speicherkrankheit können auch spezifische Augenveränderungen (auffällig geschlängelte Gefäße und Vortexkeratopathie bei Morbus Fabry, Kirschroter Makulafleck bei Morbus Niemann-Pick Typ C, Hornhauttrübung bei Mukopolysaccharidose Typ I), Hautauffälligkeiten (Peau d'Orange bei Mukopolysaccharidose Typ II, Angiokeratome bei Morbus Fabry) oder Skelettveränderungen (Dysostosis multiplex bei Mukopolysaccharidosen) sein. Oft ist es nicht ein einziges typisches Symptom, sondern die charakteristische Kombination aus zwei oder drei von an sich unspezifischen Symptomen, die den spezialisierten Fachmediziner letztendlich zur Diagnose führt.

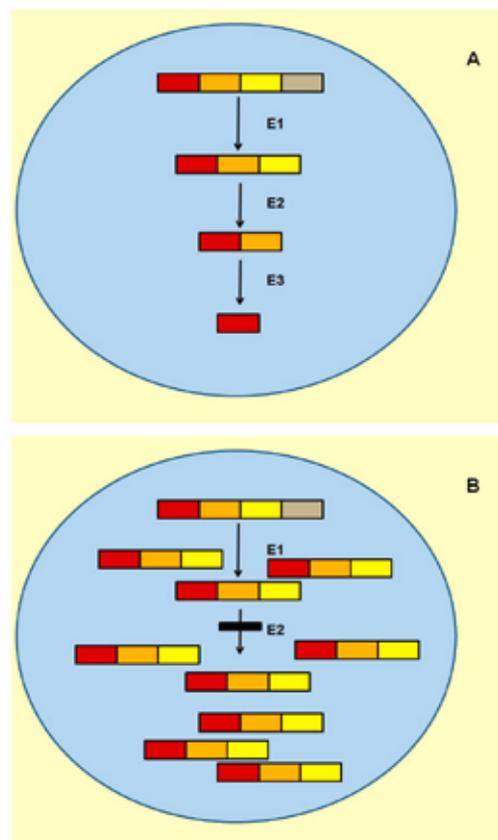


Abbildung 1: Prinzip des unge störten Abbaus von Makromolekülen im Lysosom (A) und der pathologischen Akkumulation bei Speicherkrankheit (B).



Prof. Dr. med. Andreas Hahn

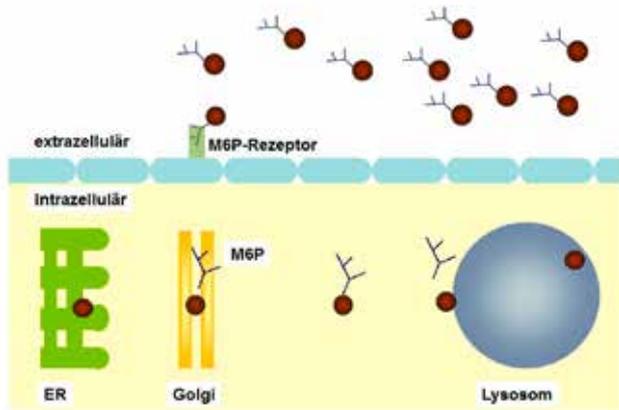


Abbildung 2: Prinzip der Enzyersatztherapie
 Lysosomale Enzyme werden am endoplasmatischen Retikulum (ER) gebildet, am Golgi-Apparat mit einem Mannose-6-Phosphat-Rest (M6P) versehen, und dann ins Lyso-som transportiert. Bei Mangel an einem spezifischen Enzym kann dies über die Vene infundiert werden und von M6P-Rezeptoren an der Zelloberfläche aufgenommen werden.

Ursache der lysosomalen Speicherkrankheiten (LSD) wie z. B. Morbus Fabry, Morbus Gaucher und Morbus Hunter ist ein genetischer Defekt. Je nach LSD sind Fälle bekannt, bei denen die Krankheit bis zu 20 Jahre lang unerkannt blieb und die Patienten keine Therapie erhalten haben. Bei einer derartigen Diagnoseverzögerung können bereits irreversible Verschlechterungen vorliegen, so dass eine Behandlung nur noch eingeschränkt wirkt. Die Symptome der LSDs können stark variieren und werden zunächst oft anderen Erkrankungen zugeordnet. Daher ist es wichtig, die verschiedenen Anzeichen zu (er)kennen, denn jeder Verdacht auf eine LSD bietet die Möglichkeit, Patienten frühzeitig zu diagnostizieren und rechtzeitig zu behandeln. (Quelle: www.shire-diagnostikservice.de)

Diagnostik

Goldstandard der Diagnostik ist der Nachweis eines spezifischen Enzymdefektes in Leukozyten oder in angezüchteten Hautzellen (Fibroblasten). Anschließend kann die Diagnose molekulargenetisch durch Nachweis einer (bei x-chromosomalem Erbgang)

oder zweier (bei autosomal-rezessivem Erbgang) krankheitsverursachender Mutationen im das Enzym kodierenden Gen bestätigt werden. Eine solche Diagnostik ist auch für eine humangenetische Beratung der Eltern bezüglich des Wiederholungsrisikos und weiterer Verwandter mit konkretem oder möglichem Kinderwunsch wichtig. Hinweise für das Vorliegen einer lysosomalen Speicherkrankheit kann auch die Biopsie verschiedener Organe oder Gewebe liefern. Beispiele hierfür sind der elektronenmikroskopische Nachweis von autofluoreszierenden Pigmenten in der Hautbiopsie bei CLN2, von Glykogen in der Muskelbiopsie bei Morbus Pompe und von Schaumzellen im Knochenmark bei Morbus Gaucher. Da die genannten diagnostischen Verfahren aber invasiv sind und selbst die Enzymaktivitätsbestimmung im Vollblut logistisch aufwendig ist, kommen Screeningverfahren in der Initialdiagnostik eine große Bedeutung zu. Möglich ist bspw. die Bestimmung der Ausscheidung von Oligosacchariden oder Glykosaminoglykanen im Urin. Große Bedeutung hat in den letzten Jahren auch die Trockenblutanalytik erlangt. Hier werden wie beim Neugeborenencreening einige Blutropfen auf Filterpapier aufgetragen. Aus dem getrockneten Blut kann die Aktivitätsbestimmung eines oder mehrerer Enzyme erfolgen. Anschließend kann ggf. aus derselben Probe auch gleich eine genetische Analytik erfolgen.

Therapie

Über viele Jahrzehnte konnten Ärzte betroffenen Patienten nur rein symptomatische Therapien anbieten. Dies hat sich aber gerade in den letzten 10 Jahren deutlich gewandelt. Für eine zunehmende Zahl von Speicherkrankheiten gibt es mittlerweile spezifische Behandlungsoptionen, die den Verlauf bei einigen Erkrankungen positiv verändert haben. Für einige Formen ist sogar mehr als eine Therapieoption verfügbar.

Therapieangebote

Enzyersatztherapie

Wichtigste und gut etablierte Behandlungsoption für eine Reihe von Speicherkrankheiten ist die En-

zyersatztherapie (EET). Bei der EET macht man sich zu Nutze, dass alle von der Zelle für das Lyso-som produzierten Enzyme mit einem spezifischen Marker (Mannose-6-Phosphat-Rest) versehen werden. Da sich Rezeptoren für diesen Marker auch auf der Oberfläche von Zellen befinden, kann in Bioreaktoren hergestelltes intaktes Enzym dem Patienten in ein- bis zweiwöchigen Abständen infundiert werden. Dies wird dann über die Mannose-6-Phosphat-Rezeptoren in die Zelle aufgenommen und ins Lyso-som transportiert (Abbildung 2). Die Wirksamkeit der EET ist bei den einzelnen Formen allerdings unterschiedlich. Während Patienten mit Morbus Gaucher, einer Erkrankung, die mit Leber- und Milzvergrößerung, Blutungsneigung und Knorpelschmerzen einhergeht, ein nahezu beschwerdefreies Leben führen, und bei Betroffenen mit Morbus Fabry durch frühzeitigen Therapiebeginn viele Organkomplikationen vermieden werden können, sind Skelettveränderungen und orthopädische Probleme bei Patienten mit Mukopolysaccharidosen deutlich schlechter beeinflussbar. Die Zahl der Speicherkrankheiten, die durch eine EET behandelt werden können, wächst stetig.

Ein zentrales Problem der EET ist, dass das Gehirn durch die sog. Blut-Hirn-Schranke abgeschirmt wird. Die infundierten Enzyme können diese Barriere nicht passieren. So haben sich bspw. bei Patienten mit Morbus Hunter (Mukopolysaccharidose Typ II) Lebensdauer und -qualität betroffener Jungen durch Hinauszögerung von Organkomplikationen mit Einführung der EET deutlich verbessert, doch lässt sich der Verlust geistiger und motorischer Fähigkeiten dadurch nicht aufhalten. Eine Möglichkeit dieses Problem zu umgehen, stellt die direkte Gabe des Enzyms in das zentrale Nervensystem dar. Dass diese Strategie erfolgreich sein kann, konnte am Beispiel der Neuronalen Zeroidlipofuszinose Typ 2 (CLN2) gezeigt werden. Hier kommt es bei bis dahin normal entwickelten oder leicht sprachentwicklungsverzögerten Kindern etwa ab dem 2. Geburtstag zu therapieschwierigen epileptischen Anfällen. Im 3. - 4. Lebensjahr wird dann eine rasch fortschreitende Hirnschädigung deutlich, die mit spastisch-ataktischer Bewegungsstörung, Sprachverlust und Sehminderung einhergeht. Ungefähr ab einem Alter von 7 Jahren sind betroffene Kinder dann blind, bettlägerig und können nicht mehr schlucken. Die Infusion des intakten Enzyms erfolgt alle zwei Wochen durch Punktion eines Reservoirs, welches unter der Kopfhaut implantiert und über einen Fortsatz mit den Nervenzellkammern des Gehirns verbunden ist. Dadurch kann bei frühzeitiger Diagnosestellung der Verlust motorischer und geistiger Fähigkeiten verhindert werden.

Strategie des „Trojanischen Pferdes“

Eine alternative Möglichkeit, die sich derzeit noch in der Erprobung befindet, ist die Strategie des „Trojanischen Pferdes“. Hierbei wird das zu infundierende Enzym an ein anderes Eiweiß, welches die

Blut-Hirn-Schranke passieren kann, gekoppelt, und gelangt so in das Gehirn.

Knochenmarkstransplantation

Für einige wenige Speicherkrankheiten wie z. B. die Mukopolysaccharidose Typ I (Morbus Pfaundler-Hurler) kann der Verlust geistiger Fähigkeiten durch eine Knochenmarkstransplantation verhindert werden. Diese eingreifende Therapie ist aber nur wirksam und sinnvoll, wenn die Erkrankung anhand der Kombination an sich unspezifischer Symptome in den ersten beiden Lebensjahren diagnostiziert wird.

Chaperon-Therapie

Einen weiteren Therapieansatz stellt die Chaperon-Therapie da. Einige genetische Defekte bewirken, dass das Enzym zwar prinzipiell funktioniert, aber nicht die dreidimensionale Struktur annehmen kann, die für ein ordnungsgemäßes Funktionieren erforderlich ist. Chaperone (englisch für „Anstandsdamen“) sind Proteine, die an die nicht korrekt konformierten Enzyme binden und dadurch deren Struktur und Funktion verbessern. Eine solche Chaperon-Therapie kann oral erfolgen und kommt z. B. für rund 20-30% der Patienten mit Morbus Fabry in Frage.

Substratreduktionstherapie

Eine weitere Option zur Behandlung von Speicherkrankheiten ist die Substratreduktionstherapie. Hierbei werden Medikamente gegeben, die schon die Bildung des Makromoleküls, welches nicht abgebaut werden kann, vermindern. Dadurch fällt dann weniger abnormes Speichermaterial an, was wiederum eine geringere Organschädigung bedeutet. Eine solche Therapie wird z. B. bei Patienten mit Morbus Niemann-Pick Typ C, einer Erkrankung, die sich in jedem Lebensalter mit viszeralen und/oder verschiedenen neurologischen und psychiatrischen Symptomen manifestieren kann, und die mit einer abnormen Speicherung von Sphingolipiden im Gehirn einhergeht, angewandt.

Gentherapien

Große Hoffnungen werden auch in Gentherapien gesetzt. Dieser Begriff umfasst verschiedene Therapieansätze, die darauf abzielen, eine defekte Erbanlage durch ein gesundes Gen zu ersetzen, das Ablesen von Erbinformation zu verändern, oder die Enzymproduktion am Ribosom zu steigern. Bei der „in vivo“-Gentherapie wird ein gesundes Gen in einen sog. Vektor eingebaut. Hierbei handelt es sich um ein den Menschen nicht krankmachendes Virus, dessen eigentliches Genom zuvor größtenteils entfernt wurde. Dieses Virus wird dem Patienten dann einmalig injiziert, befällt die Zelle und gibt das intakte Gen frei. Das Gen wird in den Zellkern aufgenommen und kann dort abgelesen werden. Dies

ermöglicht anschließend die Produktion des fehlenden Enzyms. Aktuell werden bei verschiedenen Speicherkrankheiten Gentherapien in Studien erprobt, doch ist bis dato noch kein Medikament in Europa zugelassen worden.

Zentren für seltene Erkrankungen

Eine wenig invasive, wenig belastende und patientengerechte frühzeitige, exakte Diagnosestellung, erfordert Spezialisten mit besonderer Expertise. Fachwissen über seltene Erkrankungen kann nicht von jedem niedergelassenen Kinder- oder Hausarzt erwartet werden. Die jeweilige individuelle und am besten für diesen Patienten geeignete Therapie sollte und kann ausschließlich von besonders geschulten Fachmediziner festgelegt werden. Auch erfordert die Betroffenheit verschiedener Organsysteme und die häufig komplexe klinische Symptomatik eine koordinierte, interdisziplinäre Betreuung durch verschiedene ärztliche (z. B. Stoffwechselexperten, Pädiater, Neurologen, HNO-Ärzte, Neurochirurgen, Kardiologen, Orthopäden) und nicht-ärztliche Behandler (z. B. Psychologen, Sozialarbeiter, Physio- und Ergotherapeuten, Orthopädiemechaniker). Eine Betreuung in spezialisierten Einrichtungen bietet sich sowohl in Bezug auf eine zuverlässige, wissenschaftliche Diagnostik als auch auf eine adäquate Therapie an. Betroffene oder deren Angehörige sollten sich bei Verdacht auf eine lysosomale Speicherkrankheit oder eine andere seltene Stoffwechselerkrankung an das nächste interdisziplinäre Behandlungszentrum wenden.

Ausblick

In den letzten 10 Jahren ist es zu einem enormen wissenschaftlichen Fortschritt auf dem Gebiet der lysosomalen Speicherkrankheiten gekommen. Auch wenn einige dieser Erkrankungen sich in dieser Zeit zu gut oder teilweise behandelbaren Erkrankungen gewandelt haben, warten immer noch viele Betroffene auf eine suffiziente Therapie. Die Kosten für schon verfügbare Medikamente sind hoch. Für einige, in naher Zukunft zu erwartende, nur einmalig zu applizierende gentherapeutische Präparate ist noch unklar, wie diese überhaupt vergütet werden sollen. Die Entwicklung neuer Medikamente ist teuer und langwierig. Die Durchführung von Studien wird zudem durch die geringe Zahl von betroffenen Patienten und die häufig immer noch späte Diagnosestellung erschwert. Dies macht es notwendig, nicht-spezialisierte Ärzte noch mehr als bisher für die Symptome dieser seltenen Erkrankungen zu sensibilisieren. Zudem ist für die Entwicklung weiterer Medikamente eine vertrauensvolle Zusammenarbeit von Patientenorganisationen, behandelnden Ärzten und Wissenschaftlern sowie forschender Pharmaindustrie erforderlich.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Andreas Hahn
Abteilung Kinderneurologie,
Sozialpädiatrie und Epileptologie
Zentrum für Kinderkeilkunde
Universitätsklinikum Gießen-Marburg
und Zentrum für Seltene Erkrankungen
Gießen (ZSEGI)
Feulgenstr. 10-12
D-35392 Gießen
www.kinderneurologie-giessen.de

■ www.orpha.net

■ www.achse-online.de

Die rechtsseitige Minithorakotomie zum Aortenklappersatz



Eine chirurgische Herausforderung mit hervorragenden Ergebnissen

Einleitung

Im fortgeschrittenen Lebensalter ist die Aortenklappenstenose keine seltene Herzklappenerkrankung. Aber auch jüngere Patienten sind von angeborenen oder erworbenen Herzklappenfehlern betroffen. Eine defekte Aortenklappe kann unterschiedliche Beschwerden beim Patienten verursachen, die die Lebensqualität massiv einschränken können. Dabei gilt es zu differenzieren, ob die Klappe undicht, verkalkt (Aortenklappeninsuffizienz) oder verengt (Aortenklappenstenose) ist. Die Symptomatik zeigt sich durch verminderte Belastbarkeit, Luftnot und bei einigen Patienten auch mit Brustschmerzen. Die defekte Klappe muss in diesen Fällen dringend chirurgisch ersetzt werden. Zwei Operationstechniken werden unterschieden: Die schonende und minimalinvasive katheterbasierte Methode und der offene operative Aortenklappenersatz.

Bis dato wurden die meisten herzchirurgischen Operationen über die mediane Sternotomie mit Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Dieses Paradigma ändert sich jedoch. Was in den 1990er Jahren mit den ersten Berichten von minimalinvasiver Klappenchirurgie begann, hat sich heutzutage in der Herzchirurgie längst etabliert.

Fortschritte in der Patientenevaluierung und in den Operationstechniken haben es den Chirurgen ermöglicht, patientengerechte Ergebnisse zu erzielen und eine Vielzahl komplexer Operationen durch kleinere Schnitte und in einigen Fällen auch ohne Herz-Lungen-Maschine durchzuführen.

Operative Verfahren

2018 wurden in Deutschland ca. 10 000 isolierte Aortenklappenersätze durchgeführt, davon erfolgten 8800 mit einer biologischen Klappe.

2016 kündigte Edwards eine neue Generation von Bioprothesen aus RESILIA-Gewebe an, als Nachfolger der Carpentier-Edwards PERIMOUNT Perikard Aortenklappen-Bioprothese™. Die INSPIRIS RESILIA Aortenklappenprothese™ besteht aus Rinderherzgewebe, das mit einer speziellen Edwards-Technologie konserviert wurde, um die Bildung von Kalzium auf dem Klappengewebe zu verringern und eine trockene Lagerung der Klappe zu ermöglichen.

Verfahren zum minimalinvasiven Aortenklappenersatz (MIAVR) werden seit fast zwei Jahrzehnten entwickelt und befinden sich teilweise noch in der Entwicklung. Die Minithorakotomie rechts anterior (RAMT) ist ein vielversprechender minimalin-



Prof. Dr. med.
Farhad Bakhtiary

vasiver Zugang für den Aortenklappenersatz (AVR) mit erheblichen Vorteilen.

Diese innovative Technik wird nur in wenigen spezialisierten Zentren in Deutschland angeboten, und kommt dem Patienten nicht nur aus kosmetischer Sicht zugute, sondern trägt auch zum Erfolg der Operationen mit exzellenten Kurz- und Langzeitergebnissen bei. Mehrere Studien haben gezeigt, dass der minimalinvasive Zugang im Vergleich zur konventionellen Sternotomie (CS) zu weniger Schmerzen und Blutungen nach der Operation und einer schnelleren Genesung der Patienten mit kürzeren Krankenhausaufenthalten führt.

Viele Publikationen haben den Nutzen und die Vorteile einer minimalinvasiven Herzoperation im Vergleich zur Standard-Sternotomie gezeigt, einschließlich niedrigerer Transfusions- und Infektionsraten, verminderten postoperativen Wundschmerzen und Wundheilungsstörungen, schnellerer Genesung und kürzeren Krankenhausaufenthalten.

Klinische Daten wurden zur Unterstützung dieser Technik und zu ihren Vorteilen bereitgestellt, sodass wir die RAMT als Standard-Verfahren zum chirurgischen Aortenklappenersatz durch die Implantation der neuen Generation der INSPIRIS RESILIA Aortenklappenprothese™ verwenden.

Rechtsseitige Minithorakotomie: Operative Technik

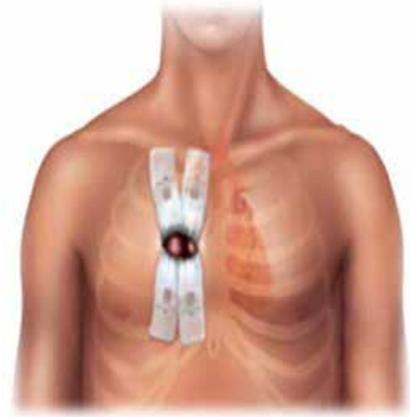
Nach Einleitung der Anästhesie und Intubation mit einem einlumigen Endotrachealtubus wird der Patient steril abgewaschen und abgedeckt. Die transösophageale Echokardiographie (TEE) wird routinemäßig bei allen Patienten durchgeführt, um die Herz- und Klappenfunktionen während der Operation zu überwachen. Nach Vollheparinisierung werden die Leistengefäße punktiert und unter transösophagealer echokardiographischer Kontrolle in die obere Hohlvene für die Vene und in der Leistenarterie für die arterielle Kanüle eingeführt. Anschließend wird die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen und gestartet.

Die Eröffnung des Thorax erfolgt über einen Hautschnitt von ca. 4 cm Länge durch den zweiten oder dritten Interkostalraum rechts. Die Interkostalmuskulatur wird abgelöst, um eine spannungsfreie Öffnung des Thorax zu ermöglichen. Für eine optimale Exposition wird ein Weichteilretractor verwendet, um die Öffnung der Brustwand zu unterstützen. Das Perikard wird parallel zum N. phrenicus eröffnet. Die Aortenklammer wird durch eine 5-mm-Stichinzision im zweiten Interkostalraum eingeführt. Durch Klemmung der Aorta mit der Chitwood-Klemme und der Gabe von kristalloider Kardioplegielösung in die Aortenwurzel (antegrade Kardioplegie), kommt es zur erwünschten Asystolie. Die Aorta wird oberhalb der Aortenklappe eröffnet und die erkrankte Klappe vollständig entfernt. Nach exakter Vermessung des Aortenannulus wird die Klappenprothese mit Hilfe des automatisierten Nähens mit Cor-Knot® als Einzelnähten implantiert.

Die Ostien der Herzkranzgefäße werden sorgfältig kontrolliert und die Aorta wird doppelreihig verschlossen. Nach vollständiger Herzentlüftung und echokardiographischer Kontrolle wird die Aortenklammer gelöst. Eine temporäre Schrittmacherelektrode wird auf den rechten Ventrikel aufgenäht. Sobald sich die Herzmuskulatur erholt hat, wird die Unterstützung der Herz-Lungen-Maschine langsam reduziert und schließlich gänzlich eingestellt. Nach Abschluss des Aortenklappen-Eingriffs wird der Verschluss der Oberschenkelarterie perkutan unter Verwendung des Arterienverschluss Systems MANTA™ durchgeführt. Die venöse Blutstillung wird durch Anlegen einer U-Naht gefolgt von Kanülenentfernung und manueller Kompression erreicht. Eine Drainage wird durch die Aortenklammer-Schnittstelle platziert. Die zweite und die dritte Rippe werden mit zwei starken Fäden zusammenadaptiert. Nach interkostalen Nervenblockaden zur Schmerzreduktion wird die Wunde schichtenweise geschlossen.

Chirurgische Herausforderungen der RAMT

Technisch scheint die RAMT schwieriger und komplexer zu sein als andere Zugänge, da Chirurgen mit vielen Herausforderungen konfrontiert werden, wie zum Beispiel der seitlichen und eingeschränkten Sicht auf das Operationsfeld sowie der großen Entfernung zwischen Hautschnitt und Aorta / Aortenklappe. Diese Schwierigkeiten und Komplexitäten können nach unserer Meinung und Expertise durch die Verwendung einer 3D-Kamera, langer Instrumente und eines automatisierten Nähensystems extrem erleichtert werden. Mit diesen Hilfsinstrumenten kann die Operation vereinfacht werden, indem dem Chirurgen eine optimale Sicht auf den Operationsbereich, insbesondere in die schwierig erreichbaren Bereiche der Aortenklappe, geboten wird. Sie ermöglichen es auch, den Aortenannulus vollständig zu entkalken. Ebenso lassen sich mit langen Instrumenten alle Strukturen der Aorta und der Aortenklappe besser erreichen. Nach dem Einsetzen der Aortenprothese in den Aortenring kann die Fixierung mithilfe einer automatisierten Kno-



Laterale Minithorakotomie



INSPIRIS RESILIA Aortenklappenprothese™



Die INSPIRIS RESILIA Aortenklappenprothese™ verfügt über zwei Besonderheiten, welche sie für den Einsatz speziell bei jüngeren Patienten interessant macht:

1. Das Gerüst der Herzklappe hat eine Sollbruchstelle, welche im Falle einer späteren minimalinvasiven Valve-in-Valve Prozedur für eine leichtere Implantation einer TAVI-Klappe genutzt werden kann.

2. Die Klappensegel bestehen aus einem neuartig behandelten biologischen Material. Die Daten dazu zeigen im Vergleich zu dem bislang bei Bioklappen verwendeten Rinderperikard eine deutliche Verlangsamung bzw. Aufhebung des Degenerationseffektes.

tentechnologie einfacher, schneller und sicherer durchgeführt werden. Diese Instrumente spielen nicht nur eine positive Rolle bei der Optimierung des Verfahrens, sondern auch bei der Verkürzung der Verfahrenszeit. Darüber hinaus korreliert die erfolgreiche Durchführung einer RAMT ohne Komplikationen mit der Expertise und chirurgischen Erfahrung des Operateurs sowie mit einer klaren und effektiven Kommunikation im OP-Team (Chirurgen, Anästhesisten, Kardiotechniker und OP-Pfleger).

Vorteile der rechtsseitigen minimalinvasiven Aortenklappenchirurgie

Es besteht kein Zweifel daran, dass MIAVR in den letzten zwei Jahrzehnten in Fachkreisen stark an Bedeutung und auch bei Patienten zunehmend an Beliebtheit gewonnen hat. Aufgrund der Vorteile wie z. B. einer verringerten Invasivität und einem minimierten Trauma bei gleicher Sicherheit mit identisch guten Ergebnissen, wählen die meisten Operateure und Patienten diese schonende Methode.

Nachweise belegen, dass MIAVR im Vergleich zur konventionellen Sternotomie mit weniger perioperativen und postoperativen Schmerzen sowie einer schnelleren Rehabilitation betroffener Patienten verbunden ist. Darüber hinaus verbessern diese Techniken neben den kosmetischen Aspekten (keine großen und sichtbaren Narbenbildungen), Lebensqualität und Patientenzufriedenheit bei einer früheren Rückkehr zu alltäglichen und beruflichen Aktivitäten. Mehrere Studien zeigten eindrücklich, dass RAMT mit einem geringeren chirurgischen Trauma, einer geringeren Inzidenz von Bluttransfusionen, einem geringeren postoperativen Vorhofflimmern, einer geringeren Inzidenz von postoperativen Schlaganfällen, einer geringeren Wundinfektionsrate, einer kürzeren Beatmungszeit und einem kürzeren Krankenhausaufenthalt im Vergleich zur konventionellen Sternotomie assoziiert ist.

Eine konstante und konsequente Optimierung der minimalinvasiven Operationstechniken hat

dazu geführt, dass der RAMT-Zugang mit seinen enormen Vorteilen hinsichtlich einer geringeren Morbidität und Mortalität sowie einer schnelleren Genesung des Patienten kontinuierlich weiterentwickelt wurde.

Neben dem generellen Vorteil von minimalinvasiven Zugängen gewinnt diese Technik ihre Attraktivität durch die kleine Inzision, die Vermeidung von Sternotomie, Rippenresektion und Gelenkverletzung, was zu einer deutlichen Verringerung der minimalinvasiven Aktivität im Vergleich zu anderen minimalinvasiven Zugängen führt.

Zur Optimierung der Ergebnisse wurde in unserer Einrichtung die RAMT mit der Implantation der INSPIRIS RESILIA Aortenklappenprothese™ kombiniert, um von den Vorteilen dieser neuen Klappengeneration zu profitieren. Diese Innovation verspricht die Beseitigung der Klappendegeneration mit einer ausgezeichneten Hämodynamik und führte zu einer sehr langen Lebensdauer der bioprothetischen Klappe. Darüber hinaus ist die INSPIRIS-Klappenprothese für das potentielle zukünftige Valve-in-Valve-Verfahren ausgelegt. Ein besonderer Vorteil dieser Klappe besteht darin, dass jüngere Patienten mit erworbenen Aortenklappenstörungen, angeborenen Herzfehlern und/oder erneuten Degenerationen durch den Ersatz einer bioprothetischen Aortenklappe enorm profitieren. Um diese Innovation strukturell und wissenschaftlich überwachen zu können, ist ein internationales Register aller Patienten erforderlich, die eine INSPIRIS-Prothese erhalten haben.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle zuvor genannten Fakten zur Verbesserung der minimalinvasiven Techniken in der Herzchirurgie auch das beste Ergebnis für den Patienten bedeuten. In diesem Zusammenhang wird der RAMT-Zugang als bevorzugte und vorrangige chirurgische Strategie zur Behandlung aller Aortenklappenerkrankungen in unserer Einrichtung präferiert.

Unsere Erfahrungen mit dieser Technik haben bestätigt, dass dieses Verfahren von Interesse für die Behandlung aller Patienten mit Aortenklappenerkrankungen ist, da trotz eines insgesamt kleineren Operationsfeldes schwer erreichbare anatomische Strukturen der Aortenklappe leicht freigelegt werden können, ohne die Operationsergebnisse oder die Patientensicherheit zu beeinträchtigen.

Die videoassistierte rechtsseitige Minithorakotomie in Kombination mit der neuen INSPIRIS RESILIA Aortenklappenprothese™ bietet eine hervorragende Option und interessante Alternative zum offenen Aortenklappenersatz.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary
Chefarzt der Klinik für Herzchirurgie
und Thoraxchirurgie
PD Dr. med. Ali El-Sayad Ahmad
Helios Klinikum Siegburg
Ringstraße 49
53721 Siegburg
Telefon: (02241) 18-2931
www.helios-gesundheit.de

■ Edwards Lifesciences Services
GmbH
Edisonstraße 6
85716 Unterschleißheim
Telefon: +49 89 954 75 0
info_deutschland@edwards.com
www.edwards.com/de
http://www.neueherzklappe.de

Subkutane Therapie mit Immunglobulinen (SCIG)

App zum Therapiemanagement



Mobile Infusionspumpe SO♥CONNECT+

Die subkutane Therapie ist unkompliziert durchzuführen und kann – im Unterschied zur i.v. Therapie – nach Schulung des Patienten in Heimtherapie selbstständig erfolgen. Voraussetzung für die Therapie ist, dass neben dem Immunglobulin, eine für die subkutane Immunglobulintherapie geeignete Infusionspumpe zur Verfügung steht. Die für die subkutane Therapie zugelassenen Immunglobulinpräparate sind sehr hoch konzentrierte Proteinlösungen mit vergleichsweise hoher Viskosität. Daher sind spezielle Infusionspumpen notwendig.

Bei chronisch inflammatorischen neurologischen Erkrankungen und bei allen Formen von Immundefekten, bei primären (PID), sekundären (SID) und iatrogenen Immundefekten, stellt die subkutane Applikation von Immunglobulinen eine attraktive und moderne Therapiealternative dar. Die Vorteile liegen auf der Hand: Eine signifikant bessere Verträglichkeit für die Patienten, bessere Wirkung durch geglättete Spiegelverläufe ohne Durchbruchsymptomatik oder Durchbruchinfekte, Selbsttherapie in häuslicher Umgebung und eine sehr deutliche Kostenersparnis für die Kostenträger sind nur einige der vielen Vorteile.

Nachteilig sind der Schulungsaufwand, eine fehlende Abrechnungsmöglichkeit für niedergelassene Kollegen und die Tatsache, dass der Dokumentationsaufwand der Chargendokumentation gemäß Transfusionsgesetz auf den Patienten übergeht.

Subkutane Therapieangebote

Für die konventionelle Subkutantherapie stehen derzeit am Markt drei Präparate zur Verfügung. Zwei dieser Präparate weisen Konzentrationen von 20 % auf, eines ist mit 16,5 % etwas geringer kon-

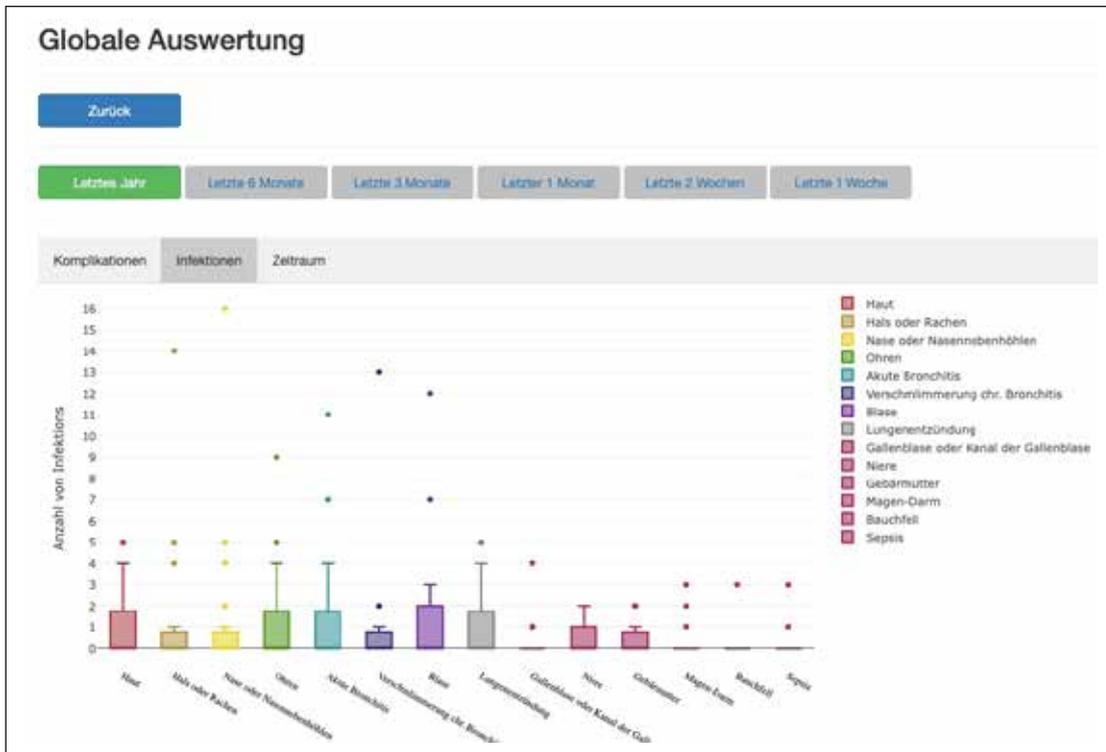
zentriert. Als Stabilisatoren kommen die Aminosäuren Glycin und Prolin zum Einsatz. Die Verträglichkeit ist im Regelfall hervorragend, es dominieren lediglich lokale Nebenwirkungen. Rötung, Schwellung, Induration und ggf. lokale Schmerzsymptomatik in geringer Inzidenz sind im Verlauf der Therapie schnell regredient. Die Zulassungsstudie des marktführenden Präparats weist bei Erstgabe eine Nebenwirkungswahrscheinlichkeit lokaler Nebenwirkungen von etwa 20 % auf, in den nächsten 4 Monaten liegt die lokale Nebenwirkungsquote bei knapp 10 %. Im weiteren Verlauf liegt die Nebenwirkungswahrscheinlichkeit bei einer kleinen einstelligen Prozentzahl. Systemische Nebenwirkungen sind bei der subkutanen Therapievariante, im Vergleich mit der i.v.-Therapie (dabei mit einer Inzidenz zwischen 1:700 und 1:1000 auftretend), verschwindend gering.

Die Durchführung einer Dauertherapie ist sehr gut praktikabel, wir therapieren auf diese Weise in Siegen bereits seit über 23 Jahren mit exzellenten Therapieerfolgen.

Auch die deutlich höheren Immunglobulindosen bei chronisch inflammatorischen neurologischen Erkrankungen (eine bis zu 5-fach höhere Dosis als bei Immundefekten) sind gut applizierbar. Interessant ist die Rückmeldung dieser Patienten, dass



Dr. med. Karsten Franke



IDA-App: Profil für Ärzte. Die globalen Auswertungen sind hier exemplarisch dokumentiert, dienen der Illustration und stellen keine wissenschaftlich fundierten Ergebnisse dar.

eine kontinuierliche subkutane Therapie die Symptomatik besser kontrolliert, als die intravenöse Therapiealternative.

Schulungsprogramme zur kontrollierten Selbstbehandlung

Nach Diagnose- und Indikationsstellung bereitet ein mehrstufiges Schulungsprogramm die Patienten optimal auf ihre Heimselbsttherapie vor. Beim ersten Schulungstermin erhalten die Patienten (und ihre Angehörigen) durch den Behandler eine umfassende Aufklärung über Indikation, geplante Therapie, Therapiealternativen, Wahl des geeigneten Präparats, Wirkung und potentielle Nebenwirkungen mit anschaulicher Unterstützung durch eine entsprechende PowerPoint-Präsentation auf einem Großbildschirm.

Anschließend wird in der Ambulanz durch die Ambulanzmitarbeiter eine Testdosis des entsprechenden Fertigarzneimittels (zumeist 5 oder 6 ml Immunglobulin über 2 Stunden) verabreicht. Der Termin dient weiterhin der Therapie-Grundsicherung (Material und Methoden) und der Überprüfung der Verträglichkeit des gewählten Präparates.

Die Termine 2 (10 bzw. 12 ml über 3 Stunden) und 3 (20 bzw. 24 ml über 4 Stunden), zumeist im Wochenabstand, dienen der Aufdosierung und der Vertiefung der Schulungsinhalte.

Nach Termin 2 beurteilt der Behandler die Lokalverträglichkeit und stellt beim Kostenträger einen Pumpenantrag.

Subkutane Infusionstherapie mit Immunglobulinen

Der offizielle Antrag enthält umfassende Informationen über Vorgeschichte, Diagnostik, Diagnose

und Indikationsstellung der Therapie inklusive Hinweise zum Schulungsstand des Patienten.

Wichtig hierbei ist, dass, solange sich die Therapie im zugelassenen Setting bewegt, die Immunglobulintherapie an sich nicht beantragt und genehmigt werden muss. Hier ist ärztliche Therapiefreiheit gefragt; die Krankenkasse hat hier kein Mitspracherecht. Wiederkehrend kommt es hier seitens der Krankenkasse und des MDK zu Missverständnissen und unerlaubter, und somit situativ unangemessener Mitwirkung mit unnötiger Verzögerung der Genehmigung. Zu beachten ist das Wirtschaftlich-

keitsgebot bei erheblichen Kostenvorteilen der SCIG-Therapie. Die neue Core-SPC der EMA für den intravenösen Immunglobulineinsatz bei sekundären Immundefekten (gültig seit 01.01.2019), die durch offensichtliche Missachtung signifikanter Studienergebnisse, wichtige Konstellationen im Klinikalltag unzureichend abbildet, schafft zusätzlich unnötige Probleme.

Wichtig bei der Auswahl der Pumpe ist ein ausreichender Druck (Immunglobuline sind hochvisköse Eiweißkonzentrate), eine unkomplizierte Programmierbarkeit und die Sicherstellung einer Restentleerung.

Zum Einsatz kommt heute fast ausschließlich die mobile Infusionspumpe SO♥CONNECT+ (Vertrieb durch die OMT GmbH & Co. KG), die sich durch ihre Kompaktheit, eine hohe Betriebssicherheit und eine moderne Architektur inklusive Dokumentationssoftware und Bluetooth-Schnittstelle auszeichnet.

Nach Termin 3 erhält der Patient seinen Therapiekalender und einen Aufdosierplan, der die umfassende Diagnose enthält und Patienten sowie Fach- bzw. Hausarzt über den weiteren Umgang mit dem Präparat informiert.

Nach drei Schulungsterminen sind über 98 % der Patienten befähigt, die Heimselbsttherapie in Eigenregie durchzuführen.

Die Pumpenauslieferung erfolgt im Regelfall im Wohnumfeld, verbunden mit einer persönlichen Pumpenschulung gemäß Medizinproduktegesetz. Der Pumpenlieferant steht weiterhin auch als Lieferant für Verbrauchsmaterialien und als Ansprechpartner für Software-Updates und bei ggf. auftretenden Fragen oder Problemen zur Verfügung.

Ein Wiedervorstellungstermin im Zentrum nach 3-4 Monaten dient der Klärung noch offener Fragen und der Überprüfung der Therapiequalität.

Die weiteren Kontrolltermine erfolgen im Abstand von 6 bis 12 Monaten. Bestandspatienten mit unkomplizierten Verläufen stellen sich einmal im Jahr vor.

Entwicklung einer App in Kooperation mit der Universität Siegen

Bisher erfolgten Zwischenkontakte überwiegend telefonisch oder via E-Mail. Es war naheliegend und im Sinne der betroffenen Patienten, eine App zu entwickeln, die Kommunikation, Therapiedokumentation und -steuerung auf einer gemeinsamen und übersichtlichen Basis für Behandler und Patienten zur Verfügung stellt.

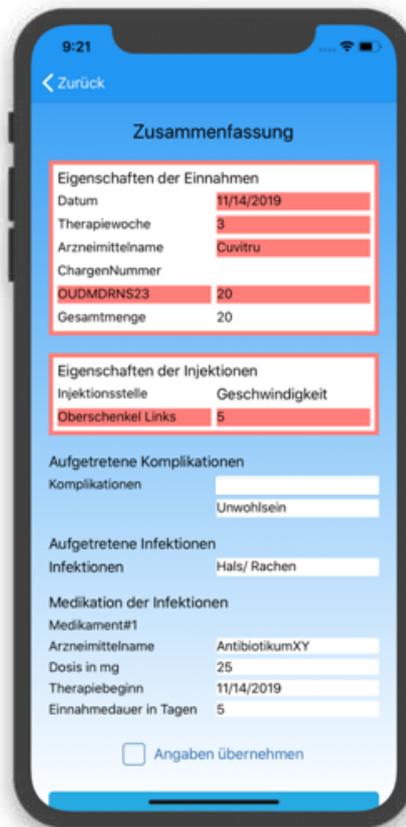
So wurden geeignete Partner für die Entwicklung der IDA-App gesucht und mit dem Lehrstuhl für „Medizinische Informatik und Mikrosystementwurf“ (Leitung Prof. Dr. rer. nat. Rainer Brück) und der Fachgruppe für „Wissensbasierte Systeme & Wissensmanagement“ (Leitung Prof. Dr. Ing. habil. Madjid Fathi) der Universität Siegen gefunden. Etabliert wurde ein jeweils einjähriges Projekt im Masterstudiengang „Medizinische Informatik“, in dem bereits die zweite Arbeitsgruppe aus 5 Studenten eine Software-Entwicklung durchführt. Für das Lastenheft waren folgende Rahmenbedingungen besonders wichtig: Dokumentation gemäß Transfusionsgesetz (TransfG), Dokumentation der laufenden Therapie inklusive Verträglichkeit und Nebenwirkungen, Sicherheit und Schutz der Daten, Unterstützung durch Telemedizin, schnellerer Arzt-Patienten-Kontakt, Patienten-individuelle (nach Freigabe durch den Patienten) und kumulative Auswertung der Daten.

Zur Sicherstellung dieser Strategien mussten Applikationskonzepte für Smartphone/Tablet und ein Arztportal entwickelt werden.

Verschiedene Endgeräte mit unterschiedlichen Betriebssystemen und Programmiersprachen (IOS und Android) erforderten bei der App-Entwicklung eine Programmiersprache (Xamarin), die beide Plattformen überbrückt und möglichst wenig individuelle Codezeilen (nur etwa 3 %) erfordert.

Die universelle Datenverfügbarkeit machte die Datenverwaltung in einer virtuellen Datenbank (Cloud-Computing) erforderlich, wobei durch regelmäßige Backups ein Datenverlust vermieden wird. Bedingung für die Auswahl des Cloud-Speichers war die Speicherung in Deutschland (Amazon Cloud, Frankfurt am Main) und ISO/IEC 27001:2013 und GxP-Zertifikate, konform zu den Bedingungen des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG).

Eine offene Kommunikation ist mit dem Risiko verbunden, dass unautorisierte Personen die Daten lesen oder unbemerkt modifizieren können. Daher werden die Daten selbstverständlich verschlüsselt über das HTTPS-Protokoll übertragen. Amazon Cognito dient der Authentifizierung, Autorisierung und Benutzerverwaltung (Benutzer erstellen, bearbeiten, deaktivieren und löschen) des Zugangs und lässt sich in mobilen und Web-Applikationen sehr einfach integrieren. Nach einem einmaligen Einloggen ist ein mehrfacher Datenaustausch möglich.



Bestandteil des Konzeptes war eine Benutzerstudie und die Anwender-orientierte Modifikation der App durch direkten Patientenkontakt. Verbesserungen an der Übersichtlichkeit, Bedienung, Funktionalität und den Datenschemata wurden vorgenommen und themenbezogene Seiten, vermindertes Scrollen und Dropdown-Menüs installiert.

Weitere Patientenwünsche waren PDF-Ausdruck der Dokumentation, Push-Benachrichtigung (Einnahmeerinnerung, Medikamentenverwaltung), Terminanfrage, Scanfunktion für Chargennummern, das Auslesen der Pumpe und die Pumpensteuerung. Letzteres erfordert die Zulassung als Medizinprodukt.

Mit dem Inkrafttreten des „Digitalen Versorgungs-Gesetz“ (DVG) können zukünftig geprüfte Medizin-Apps per Rezept verordnet werden. Die Kosten für die Anwendung zugelassener Gesundheits-Apps übernimmt die gesetzliche Krankenversicherung. Als nächster Schritt muss die IDA-App vom Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf Datensicherheit, Datenschutz und Funktionalität geprüft werden. Erst dann ist die Aufnahme in das „Verzeichnis für digitale Gesundheitsanwendungen“ möglich. Grundvoraussetzung ist natürlich, dass eine begründete Diagnose vorliegt. Auch ohne ärztliche Verordnung können Krankenkassen Gesundheits-Apps genehmigen.

Fazit

Die bis dato einzigartige App ermöglicht eine patientengerechte, zukunftsorientierte Therapiebegleitung und stellt ein machtvolleres Auswertungsinstrument für die Frage nach Nebenwirkungen und Therapiequalität dar.

Informationen

■ Institut für Klinische Immunologie
Immundefektambulanz
Direktor Dr. med. Karsten Franke
Marien Kliniken – St. Marien-Krankenhaus Siegen
Kampenstr. 51
57072 Siegen
Patientenanfragen:
Tel.: +49 271 231-2802
www.mariengesellschaft.de

■ Universität Siegen
Medizinische Informatik und Mikrosystementwurf
Prof. Dr. rer. nat. Rainer Brück
Wissensbasierte Systeme & Wissensmanagement
Prof. Dr.-Ing. habil. Madjid Fathi
Adolf-Reichwein-Straße 2a
57076 Siegen
www.uni-siegen.de
www.eti.uni-siegen.de

■ OMT GmbH & Co. KG
Niederlassung Süd
Daimlerstraße 25
D-78665 Frittlingen

Niederlassung Nord
Emscherstraße 8
D-32427 Minden
www.omtmed.com

FeNO-Messung: Diagnostik und Therapie von Asthma



Asthma: Eine Volkserkrankung

Asthma ist eine der häufigsten chronischen Atemwegserkrankungen. Allein in Deutschland sind mehr als 5% der Bevölkerung davon betroffen. Bei dieser Erkrankung kommt es durch eine chronische Entzündung zu einer Überempfindlichkeit der Atemwege, die sich bei Kontakt mit Reizstoffen oder Allergenen rasch verengen und so zu den Asthma-typischen Beschwerden wie Atemnot, Gieren, Brustenge-Gefühl und Husten führen. Asthma entsteht bei vielen Betroffenen schon in Kindheit und/oder Jugend und ist bei diesen Patienten sehr oft mit Allergien vergesellschaftet – häufig mit einer allergischen Rhinitis oder einer Neurodermitis (atopischen Dermatitis). Viele Menschen bekommen ein Asthma aber erst im Erwachsenenalter. Diese späte Form des Asthmas tritt meistens ohne Allergien auf. Bei dieser Form werden häufig begleitend eine chronische Rhinosinusitis und/oder Nasenpolypen beobachtet.

Allen diesen Asthmaformen liegt eine chronische Entzündung der Atemwege zugrunde, die eine Vermehrung der eosinophilen Granulozyten (genannt „Eosinophile“) im Blut und in den Atemwegen bedingt. Diese Eosinophilen-Vermehrung kann auf zwei verschiedenen Wegen ausgelöst werden: Entweder durch Allergene („allergisches Asthma“) oder Allergen-unabhängig durch Erreger oder Schadstoffe („intrinsisches Asthma“). Beide Asthmaformen werden unter dem Begriff „Typ-2-Asthma“ zusammengefasst, weil bei beiden Erkrankungen ähnliche Entzündungszellen und Entzündungs-Botenstoffe eine entscheidende Rolle spielen. Bei diesen Asthma-Formen sind nicht nur die Entzündungszellen von klinischer Bedeutung, sondern auch die Muskelzellen in den Atemwegen, die Nerven, die Bindegewebszellen und die Zellen, welche die Atemwege auskleiden (Epithelzellen). Viele Botenstoffe, die bei einem Asthma gemessen werden können, korrelieren mit diesen Zellen. Asthma ist somit nicht nur eine Entzündung, sondern eine Erkrankung der gesamten Atemwege.

Regelmäßige FeNO-Tests unterstützen die Diagnostik und optimieren die Therapie (Kortikosteroid-Dosierung) von allergischen/eosinophilen Atemwegsentzündungen.

Die NIOX VERO-gestützte Behandlung verringert die Exazerbationsraten signifikant. Das System ist für kleine Patienten schon ab dem 4. Lebensjahr geeignet. Dabei können 2 unterschiedliche Ausatemzeiten (10 Sekunden und 6 Sekunden) durchgeführt werden. Der bevorzugte Modus ist der 10-Sekunden-Modus.

Ausgeatmetes Stickstoffmonoxid (Exhalirtes NO)

Stickstoffmonoxid (NO) ist ein Botenstoff im Organismus, der natürlicherweise an verschiedenen Stellen im Körper gebildet wird. Bei Patienten mit Asthma wird NO vermehrt in den Epithelzellen der Schleimhaut der Atemwege gebildet. Eigentlich handelt es sich um eine Gegenreaktion des Körpers gegen die Atemwegsverengung, da NO die Atemwege erweitert. Diese Überproduktion von NO durch die Epithelzellen wird durch die Asthma-spezifische Entzündung der Atemwege ausgelöst. Daher ist die Vermehrung von NO ein indirekter Hinweis auf die Entzündung der Atemwege bei Asthma. Die ausgeatmete Menge an NO ist grundsätzlich sehr gering, es gibt aber moderne Messgeräte, mit denen dieser sehr kleine Anteil der ausgeatmeten NO-Moleküle an allen ausgeatmeten Teilchen (Fraktion des exhalirtten NO, FeNO) genau bestimmt werden kann. Die Messgenauigkeit der modernen NO-Messgeräte ist erstaunlich. Das NO in der Ausatemluft wird in der Einheit ppb („parts per billion“) gemessen: Bei einer NO-Konzentration von z. B. 20 ppb erkennt das Gerät genau diese 20 NO-Moleküle in der riesigen Menge von einer Milliarde Luftteilchen – und das in sehr kurzer Zeit. Diese beeindruckende Präzision und Schnelligkeit der Messung sowie die Reproduzierbarkeit der Messwerte hat die Verwendung in der klinischen Routine-Diagnostik von Asthma möglich gemacht. Als oberer Grenzwert des Normalen gilt bei Kindern



Prof. Dr. med.
Marek Lommatzsch

ein Wert von 20 ppb, bei Erwachsenen ein Wert von 25 ppb. FeNO-Werte > 35 ppb bei Kindern und > 50 ppb bei Erwachsenen gelten als deutlich erhöht¹.

FeNO in der Diagnostik von Asthma

Die Diagnose eines Asthmas wird durch die genaue Befragung des Patienten zu seiner Krankengeschichte und seinen Beschwerden (Anamnese) und durch die Lungenfunktionsprüfung (durch Bodyplethysmographie oder Spirometrie und Messung der Atemwege auf Überempfindlichkeit und/oder Reversibilität der Atemwegsverengung) gestellt.² Die Diagnosestellung und die genaue Asthma-Klassifizierung kann jedoch durch die Bestimmung von sogenannten Biomarkern unterstützt werden. Zu diesen Biomarkern gehören neben den Eosinophilenzahlen im Blut (Werte > 300 Zellen / µl Blut gelten als erhöht) und den Immunglobulin-E-(IgE)-Konzentrationen im Blut (sowohl als Gesamtkonzentration als auch als Einzel-Konzentration von spezifischem IgE gegen typische Allergene) das FeNO². Im Gegensatz zu den Eosinophilen und dem IgE hat das FeNO in der klinischen Praxis den Vorteil, dass das Messergebnis sofort verfügbar ist. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Astmatypischen Erkrankung der Atemwege und der NO-Konzentration in der Ausatemluft. Je höher der NO-Wert, desto stärker die Erkrankung (und oft auch die damit verbundene Entzündung in den Atemwegen). Durch die einfache Bestimmbarkeit, die erstaunlich gute Reproduzierbarkeit und die sofortige Verfügbarkeit der Messwerte ist FeNO ein wertvoller Baustein in der Asthma-Diagnostik. Für die Bewertung der Messergebnisse gibt es Empfehlungen der Fachgesellschaften (z. B. der American Thoracic Society, ATS)¹. Zudem gibt es Empfehlungen der deutschen Asthma-Leitlinie³ (Abb. 1).

FeNO-Werte über 50 ppb bei Erwachsenen und über 35 ppb bei Kindern weisen auf eine Astmatypische Erkrankung der Atemwege hin, beweisen diese aber nicht (da FeNO auch durch andere Ursachen erhöht sein kann)⁴. Niedrige FeNO-Werte machen ein Asthma unwahrscheinlich, schließen ein Asthma aber nicht sicher aus. Somit ist FeNO ein wichtiger Baustein in der Asthma-Diagnostik, für sich alleine gesehen aber kein ausreichender Beweis für eine asthmatische Erkrankung. Besonders wertvoll kann die FeNO-Messung dann sein, wenn zunächst differentialdiagnostisch andere Erkrankungen wie z. B. COPD wahrscheinlicher erscheinen. Ein hoher FeNO-Wert weist dann darauf hin, dass hier ein Asthma vorliegen könnte. Dieser Befund löst in Folge eine weiterführende Diagnostik aus. Das FeNO kann also Ausgangspunkt für die Entdeckung einer zunächst noch verborgenen oder anfangs weniger wahrscheinlicheren Diagnose sein.

FeNO in der Asthmathherapie

Die FeNO-Messung kann nicht nur die Diagnosestellung eines Asthma unterstützen, sondern auch

für die Planung und Steuerung einer individuellen Asthmathherapie wichtig sein⁵.

Dies gilt insbesondere für die medikamentöse Therapie (die Behandlung mit inhalierbaren Steroiden/ICS). Die Corticoide haben einen mehrfachen positiven Effekt auf die erkrankten Atemwege von Asthmatikern. Die Steroide reduzieren nicht nur die Entzündung, sondern haben auch positive Effekte auf veränderte Strukturzellen in den Atemwegen, wie Nerven, Muskeln und Epithelzellen. Der FeNO-Wert kann drei verschiedene Informationen zur ICS-Therapie bei Asthma bieten:

1. FeNO gibt bei einem noch unbehandelten Patienten eine generelle Information, wie wirksam ICS bei diesem Patienten sind: Je höher der FeNO-Wert ist, desto wahrscheinlicher ist das Ansprechen auf eine ICS-Therapie. Dies gilt sogar für Patienten, bei denen die Asthmad Diagnose noch nicht sicher ist⁶.
2. Eine ICS-Therapie senkt typischerweise den FeNO-Wert erheblich. Somit kann der FeNO-Wert einen Hinweis auf die ICS-Therapietreue des Patienten geben. Kommt es im Verlauf zu keinem Abfall des FeNO-Wertes unter ICS-Therapie, kann dies Hinweis auf eine nicht ausreichende Nutzung des Inhalators oder für ein Problem mit der Inhalationstechnik sein⁷.

Beurteilung der FeNO-Werte

Anlass der FeNO-Messung	FeNO < 25 ppb (bei Kindern FeNO < 20 ppb)	<i>Niedrige Werte</i>
Diagnosestellung Asthma	alternative Diagnosen prüfen Steroidsensibilität weniger wahrscheinlich	
Symptome unter Therapie	alternative Diagnosen prüfen Steroiddosis-Erhöhung weniger sinnvoll	
Symptomfreiheit unter Therapie	Reduktion der Steroiddosis erwägen	<i>Hohe Werte</i>
Anlass der FeNO-Messung	FeNO > 50 ppb (bei Kindern FeNO > 35 ppb)	
Diagnosestellung Asthma	unterstützt die Verdachtsdiagnose Steroidsensibilität/Typ-2-Entzündung wahrscheinlich	
Symptome unter Therapie	Therapieadhärenz/Allergenexposition prüfen bei Adhärenz: Steroiddosis-Erhöhung sinnvoll	
Symptomfreiheit unter Therapie	Reduktion der Steroiddosis vermeiden	

3. FeNO kann für die Bestimmung der optimalen ICS-Dosis hilfreich sein⁸. Bereits niedrige ICS-Dosen können bei vielen Patienten mit Asthma sehr wirksam sein; andere Patienten benötigen höhere ICS-Dosierungen, um eine gute Asthmakontrolle erreichen zu können⁹. Mit steigender ICS-Dosierung können aber auch vermehrt lokale Nebenwirkungen (wie Heiserkeit oder Mundpilz) auftreten. Bei hohen ICS-Dosen können sogar systemische Nebenwirkungen auftreten, die mit einer niedrigdosierten Prednisolontherapie vergleichbar sind¹⁰. Daher ist die präzise Festlegung einer individuell optimalen ICS-Dosis von großer Relevanz. Hier kann, neben der klinischen Beurteilung, die FeNO-Messung hilfreich sein. Ein sehr hoher FeNO-Wert weist darauf hin, dass die ICS-Dosis erhöht werden sollte

*Beurteilung der FeNO-Messwerte in der klinischen Praxis, je nach Anlaß der Untersuchung.
Adaptiert nach³.*

Literatur

1. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
2. Lommatzsch M. Aktuelles in der Asthma-Diagnostik. *Der Pneumologe* 2013;10:394-9.
3. Buhl R, Bals R, Baur X, et al. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma - Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie* 2017;71:849-919.
4. Karrasch S, Linde K, Rucker G, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax* 2017;72:109-16.
5. Kuo CR, Spears M, Haughney J, et al. Scottish consensus statement on the role of FeNO in adult asthma. *Respir Med* 2019;155:54-7.
6. Price DB, Buhl R, Chan A, et al. Fractional exhaled nitric oxide as a predictor of response to inhaled corticosteroids in patients with non-specific respiratory symptoms and insignificant bronchodilator reversibility: a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2018;6:29-39.
7. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1102-8.
8. Lehtimäki L, Csonka P, Makinen E, Isojarvi J, Hovi SL, Ahovuo-Saloranta A. Predictive value of exhaled nitric oxide in the management of asthma: a systematic review. *Eur Respir J* 2016;48:706-14.
9. Beasley R, Harper J, Bird G, Majiers I, Weatherall M, Pavord ID. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma. Time for a New Therapeutic Dose Terminology. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1471-7.
10. Majiers I, Kearns N, Harper J, Weatherall M, Beasley R. Oral steroid sparing effect of high dose inhaled corticosteroids in asthma. *Eur Respir J* 2019.
11. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983-90.
12. Morten M, Collison A, Murphy VE, et al. Managing Asthma in Pregnancy (MAP) trial: FENO levels and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1765-72.e4.
13. Holguin F, Cardet JC, Chung KF, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. *Eur Respir J* 2019.
14. Mummadi SR, Hahn PY. Update on Exhaled Nitric Oxide in Clinical Practice. *Chest* 2016;149:1340-4.

Kinder deutlich weniger Atemwegsprobleme bzw. ein Asthma¹². Eine ICS-Therapie in der Schwangerschaft ist somit wichtig, und eine FeNO-Messung kann einen wertvollen Beitrag zur Therapie-Optimierung leisten.

Die FeNO-Messung kann jedoch nicht nur für ICS-Therapie bei leichteren Asthma-Formen wichtig sein, sondern auch bei schwerem Asthma zur Planung einer Therapie mit Biologika. Für die Behandlung von schwerem Asthma stehen aktuell 3 Biologika-Klassen zur Verfügung: Anti-IgE-Antikörper (Omalizumab), Anti-IL-5-(Rezeptor)-Antikörper (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab) und Anti-IL-4/13-Antikörper (Dupilumab). Generell weist bei einem schweren Asthma ein hoher FeNO-Wert auf einen Typ-2-Phänotyp hin und spricht somit generell für den Einsatz der oben genannten Biologika. Aktuelle Studien zeigen, dass ein hoher FeNO-Wert insbesondere auf eine Wirksamkeit von Dupilumab hinweist. Ein erhöhter FeNO-Wert ist sogar Teil der Zulassung von Dupilumab für schweres Asthma. Somit wurde hier erstmals ein Medikament für Asthma zugelassen, bei dem die Bestimmung von FeNO eine der Zulassungsvoraussetzungen darstellte¹³.

FeNO-Messung: Praktische Aspekte

Die FeNO-Messung wird in der Regel beim Lungenfacharzt angeboten. Die Kosten für die FeNO-Messung werden bisher noch nicht von den gesetzlichen Krankenversicherungen übernommen, sodass hier manchmal eine Zuzahlung auf den Patienten zukommen kann (IGe-Leistung). Es gibt mehrere FeNO-Messgeräte. Der Patient atmet tief ein und anschließend für wenige Sekunden kontrolliert und gleichmäßig (diesbezüglich gibt das Gerät optische und akustische Rückmeldungen) in das Gerät aus. Die FeNO-Messung sollte möglichst vor der Spirometrie bzw. Bodyplethysmographie durchgeführt werden. Das Ergebnis der Messung (der FeNO-Wert in ppb) wird kurze Zeit nach der Messung angezeigt. Wichtig ist zu beachten, dass bestimmte Einflussfaktoren den FeNO-Wert verändern können. So senkt z. B. das Rauchen den FeNO-Wert stark. Bei aktiven Rauchern bzw. kurze Zeit nach dem Rauchen einer Zigarette macht diese Messung daher keinen Sinn. Infektionen der Atemwege oder die Einnahme stark nitrathaltiger Lebensmittel können hingegen die FeNO-Werte steigern¹⁴. Dies muss bei der Auswertung der Messergebnisse berücksichtigt werden.

Fazit

FeNO ist ein leicht und nicht invasiv zu bestimmender Biomarker mit einer zunehmenden Bedeutung in der Diagnostik und Therapie von Asthma. Eine genaue ärztliche Anamnese-Erhebung und die klinische Erfahrung des Arztes bleiben jedoch weiterhin unabdingbar für eine zuverlässige Diagnose und eine adäquate individuelle Therapie.

Informationen

■ **Universitätsmedizin Rostock**
Innere Medizin/Pneumologie
Prof. Dr. med. Marek Lommatzsch
Schillingallee 35
18057 Rostock
www.pneumologie.med.uni-rostock.de

■ **Circassia AG**
Medizinischer Informationsdienst
Louisenstraße 21
61348 Bad Homburg
www.circassia.com
www.niox.com

■ **Deutsche Atemwegsliga e.V.**
Geschäftsstelle
Raiffeisenstr. 38
33175 Bad Lippspringe
www.atemwegsliga.de

■ **German Asthma Net e.V.**
c/o Klinische Forschung Pneumologie
III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin der Johannes
Gutenberg-Universität K.d.ö.R.
Gebäude 406, II. OG
Langenbeckstr. 1 -D- 55131 Mainz
www.german-asthma-net.de

(sofern die Inhalationstechnik korrekt ist). Ein sehr niedriger FeNO-Wert kann hingegen darauf hinweisen, dass die ICS-Dosis gesenkt werden sollte. Somit kann die benötigte ICS-Dosis durch eine FeNO-Messung genauer bestimmt und eingestellt werden. Auch zur Verlaufskontrolle sind FeNO-Messungen indiziert: Ansteigende FeNO-Werte lassen darauf schließen, dass die Asthmatische Atemwegsentzündung sich wieder verstärkt hat und eine Therapie-Anpassung sinnvoll ist.

Von Asthma betroffene schwangere Frauen profitieren im besonderen Maße von einer FeNO-Messung. Obwohl die ICS in der Schwangerschaft sicher und oft notwendig sind, haben Schwangere oft Bedenken, diese Therapie einzusetzen (und leider auch einige Ärzte, die mit dieser Therapie wenig Erfahrung haben). Diesen Patientinnen können FeNO-Messwerte die Notwendigkeit der ICS-Therapie und der ICS-Dosis klar vor Augen führen. Zudem kann bei Schwangeren mit unkontrolliertem Asthma mittels FeNO-Messung geprüft werden, welche Form der Therapie-Änderung sinnvoll ist. Eine australische Studie¹¹ konnte zeigen, dass schwangere Asthmatikerinnen, deren ICS-Therapie während der Schwangerschaft durch FeNO-Messungen optimiert wurde, deutlich seltener Asthmaanfälle erlitten. Außerdem entwickelten deren

Arteriogenese –

eine moderne, personalisierte und non-invasive Behandlungsmethode bei Herz- und Gefäßerkrankungen



Gefäßverengungen sind die häufigste Ursache für Herzinfarkt oder Schlaganfall. Bislang werden diese Engstellen oder Verschlüsse meist operativ behandelt, indem sie per Herzkatheter geweitet oder mit einem Bypass überbrückt werden. Doch der Körper kann, mit der richtigen Unterstützung, diese Einengungen selbst umgehen und auf diese Weise natürliche Bypässe schaffen. Eine Forschungsstudie an der Berliner Charité konnte zeigen, wie eine medizinische Innovation, die sogenannte „HERZHOSE“, diese Impulse geben kann. Hierbei werden die feinen Nebengefäße des Herzens durch eine kontrollierte Schubkraft des Blutes „trainiert“ und zu großen Blutgefäßen ausgebildet. Die HERZHOSE unterstützt dabei den Pulsschlag und optimiert die Schubkraft bei jedem Herzschlag des Patienten.

Endovascular first! Endovascular first?

Die interventionelle oder auch operative Behandlung der koronaren Herzkrankheit ist oftmals lebensnotwendig (insbesondere bei instabiler Angina pectoris) und hat zu einer dramatischen Verbesserung der Überlebensrate bei Herzinfarkten in den letzten Jahrzehnten geführt. Jährlich werden in 841 Krankenhäusern rund 745.247 Eingriffe mit dem sog. Herzkatheter durchgeführt. Mehr als 60 % dieser Eingriffe erfolgten zu diagnostischen Zwecken. Es lässt sich somit festhalten, dass es bei Einengungen der Herzkranzgefäße sichere und mit hoher Qualität durchgeführte endovaskuläre Behandlungsmöglichkeiten gibt, die die Qualität der Herzinfarkt-Versorgung signifikant verbessert haben. Im internationalen Vergleich lässt sich jedoch auch festhalten, dass die Anzahl der Herzkathetereingriffe in Deutschland dreimal so hoch ist wie im OECD Vergleich.

Nicht-invasive Therapieoptionen: Medikamente und Arteriogenese

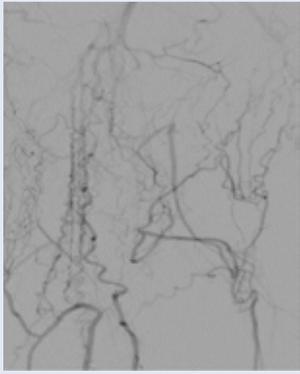
Bemerkenswert ist jedoch auch, dass nicht-invasive Behandlungspfade und -therapien oft vernach-

lässigt werden. Die beiden ganz wesentlichen Säulen der nicht-invasiven Behandlung bei atherosklerotisch bedingten Gefäßkrankheiten sind zum einen die optimale medikamentöse Therapie und zum anderen die Verbesserung der Blutflußgeschwindigkeit durch intensive Bewegung. Insbesondere die Bewegungstherapie führt zu einer Verbesserung der endothelialen Funktion und parallel auch zu einer Verbesserung der kollateralen Zirkulation. Der Impact der medikamentösen Behandlung ist mittlerweile mit exzellenten Studien belegt. Bei stabiler Angina pectoris ist die medikamentöse Therapie die einzige Behandlung, die die kardiovaskuläre Ereignisrate verringert. Hierzu liegen überzeugende Daten (insbesondere aus den Studien von William Boden) vor. Ein oft unterschätzter Aspekt in der kardiovaskulären Rehabilitation ist die sog. Arteriogenese, also das aktive Wachstum von biologischen Bypässen. Diese auch als „Kollateralen“ bezeichneten Gefäße sind überall im Körper angelegt und warten im Wesentlichen nur auf ihre Aktivierung. Nimmt man an, dass der Mensch vor einigen hundert Jahren noch zwischen 30 und 50 Kilometern pro Tag gelaufen ist, wird offensichtlich, dass sich unsere „Ersatzarterien“ häufig im Winterschlaf befinden und gar nicht erst rekrutiert werden. Bei Verschlüssen von größeren Arterien können diese biologischen Bypässe jedoch z. T. komplett den Fluß der okkludierten Arterie übernehmen. Es ist bekannt und wissenschaftlich belegt, dass intensiver Gefäßsport zu einer hoch-signifikanten Verbesserung der kollateralen Durchblutung beiträgt.

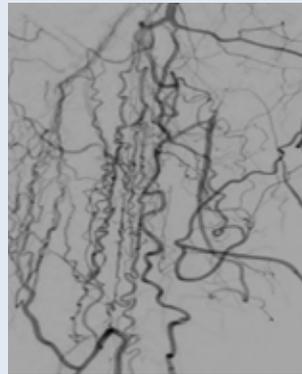
So konnten Hambrecht und Kollegen zeigen, dass ein 12-monatiges reguläres kardiales Sportprogramm bei Patienten mit einer stabilen Angina pectoris zu einem verbesserten Überleben führte (event-free survival), einer verbesserten kardialen Leistungsfähigkeit und mit niedrigeren Behandlungskosten verbunden war. Der positive Einfluß des Trainings konnte direkt mit einer Verbesserung



Prof. Dr. med. Ivo Buschmann



Die Kollateralen sind bereits angelegt, aber nur wenig durchblutet. Hier am Beispiel einer Patientin mit schwerer pAVK und einer schmerzfreien Gehstrecke von rund 50 Metern.



Nach dreiwöchigem Kollateral-Training (Antepuls-Verfahren) zeigt sich eine kräftige Kollateralisierung mit deutlicher Verbesserung der Gehstrecke > 300 m.

deutlichen Verbesserung der Gehstrecke. Zum Teil verbesserten sich pAVK Patienten mit ihren eingeschränkten Gehstrecken um bis zu 200% - alleinig durch das angeregte Wachstum der biologischen Bypässe.

Signifikante weitere Trainings-effekte bei Herzhose® und Antepuls®

Interessanterweise führt die Erhöhung der intra-arteriellen Scherrate (also der Blutfluß entlang des Endothels) zu weiteren gut messbaren Veränderungen. So konnte Picard zeigen, dass Pa-

tienten mit einer vorbestehenden koronaren Herzkrankheit zwischen 10 und 20 mmHg systolische Blutdruckwert-Senkungen nach Herzhose® Behandlung aufwiesen. Diese therapeutischen Effekte können insbesondere für Patienten interessant sein, die schon ein breites Spektrum an Blutdruckmedikamenten einnehmen müssen. Es lässt sich somit festhalten, dass aktives Training aber auch passives Training zu hochsignifikanten Veränderungen der kollateralen Strombahn beiträgt.

Neues und nicht-invasives Therapie-verfahren für Herz- und pAVK-Patienten

In vielen Fällen liegen bei Patienten medizinisch nachweisbare Gründe vor, die ein effizientes Training verhindern. So sorgen häufig orthopädische Beschwerden dafür, dass Patienten in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind. Aber auch relevantes Übergewicht oder reduzierte Allgemeinzustände verhindern die dringend nötige tägliche Bewegung. Patienten mit schwerer Gefäßkrankheit der Beine (Schaufensterkrankheit/pAVK) schaffen häufig den Wiedereinstieg in ein Gefäßsportprogramm nicht. Es können oftmals nur wenige Meter Gehstrecke unter Schmerzen bewältigt werden. Wenn bereits offene Stellen (Ulcera) an den Beinen vorliegen, ist es in der Tat so, dass in diesem Stadium der Erkrankung selbst normales Gehen nicht mehr möglich bzw. kontraindiziert ist. Zwar kann in vielen Fällen dann durch eine endovaskuläre Behandlung der Blutfluß wiederhergestellt werden, häufig sind diese Patienten aber auch schon austerapiert oder mussten bereits multiple Eingriffe erleiden.

Für diese Patienten wurde an der der Medizinischen Hochschule Brandenburg (MHB) und der Charité Berlin ein neues Therapieverfahren entwickelt, welches sowohl bei Herzpatienten als auch pAVK-Patienten zur Anwendung kommt. Mittels Ultraschall-gesteuerter Gegenpulsation lassen sich über extern angelegte Manschetten an den Beinen und am Gesäß durch schlagartige Kompression der Manschetten Blutfließgeschwindigkeiten im arteriellen System induzieren, die den Blutfließgeschwindigkeiten eines Marathonläufers entsprechen.

Die Ergebnisse sind frapierend: So konnten Eva Buschmann und Frauke Picard in zwei unterschiedlichen Studien zeigen, dass das personalisierte Gegenpulsationsverfahren (am Herzen auch als Herzhose® bezeichnet) zu einer signifikanten Verbesserung der Beschwerden bei stabiler Angina pectoris führte. Ändert der Behandler die Pumprichtung der Herzhose® Richtung Extremität (sogenanntes Antepuls® Verfahren), kommt es auch hier zu einer

deutlichen Verbesserung der Gehstrecke. Zum Teil verbesserten sich pAVK Patienten mit ihren eingeschränkten Gehstrecken um bis zu 200% - alleinig durch das angeregte Wachstum der biologischen Bypässe.

Von unserem Therapieverfahren unbedingt abzugrenzen ist das sogenannte Hochdruckverfahren (Anwendung: hoher Druck über Manschetten; auch als EECP oder Enhanced External Counterpulsation bezeichnet). Hohe Blutdruckamplituden sind schädlich und sogar kontraproktiv für kollaterales Wachstum. Eine ungesteuerte Anwendung von hohem Druck über EECP kann letztlich genau das Gegenteil bewirken: Eine Verschlechterung der Erkrankung. Verfahren wie die EECP werden daher von den Autoren dieser Arbeit abgelehnt.

Therapeutische Arteriogenese, ein unterschätztes Therapieverfahren mit Zukunft

Das wesentliche Potential der Herzhose® bei kardialen Patienten sowie des Antepuls® Verfahrens bei pAVK Patienten liegt in der schonenden Anwendung bei gleichzeitig maximaler Flußbeschleunigung. Da der Patient keine hohen Herzfrequenzen während der Behandlung aufweist (die Behandlung wird beim liegenden Patienten, über eine Stunde in Ruheposition durchgeführt), können maximale Trainingseffekte erzielt werden, die diese Patienten aufgrund multipler Einschränkung ansonsten nicht erreichen könnten. Dieser „Marathon Effekt“ verspricht ein sehr gutes Therapieergebnis bei Patienten, die schon oft interveniert wurden, austerapiert und/oder nicht beschwerdefrei sind. Körpereigene Prozesse können durch eine nicht-invasive Therapieoption zu einer hochsignifikanten Verbesserung der kollateralen Durchblutung beitragen.

Eine aktuelle randomisierte Studie soll in 2020 weitere positive Effekte des Antepuls-Verfahrens wissenschaftlich belegen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Univ.-Prof. Dr. med.
Ivo Buschmann
Klinikdirektor
Hochschulklinik für Angiologie
Medizinische Hochschule Brandenburg (MHB)
Zentrum für Innere Medizin
Städtisches Klinikum Brandenburg
Hochstr. 29
14770 Brandenburg
www.herzhose.de
www.dazb.de

■ Studienbüro Jeanett Förster
Tel.: +49 (0) 3381-411576
j.foerster@klinikum-brandenburg.de
Deutsches Angiologie Zentrum Brandenburg – Berlin

Ernährungstherapie beim Reizdarmsyndrom und Getreide-assoziierten Unverträglichkeiten



Bei der Therapie des Reizdarmsyndroms (RDS) hat eine individuelle Ernährungstherapie einen hohen Stellenwert. Besonders eine FODMAP-arme oder eine glutenfreie Diät kann die Beschwerden der Betroffenen deutlich lindern. Entscheidend für einen Therapieerfolg ist eine qualifizierte Ernährungsberatung mit einer individuell auf den Patienten zugeschnittenen Behandlungsstrategie. Darauf wiesen Experten auf einem Symposium im Rahmen des Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) hin.

Bei der Entstehung der gastrointestinalen Symptome des Reizdarmsyndroms spielt die Ernährung eine bedeutende Rolle. Die Beschwerden werden häufig durch nicht-resorbierbare, kurzkettige Kohlenhydrate verursacht, den sogenannten FODMAPs (fermentierbare Oligo-, Di- und Monosaccharide sowie Polyole). „Prinzipiell ist die geringe Absorption von FODMAPs im Dünndarm normal – bei gesunden Menschen rufen die FODMAPs keine Beschwerden hervor“, erläuterte Prof. Dr. med. Yurdagül Zopf, Erlangen. „Bei Patienten mit Reizdarmsyndrom können FODMAPs allerdings Reaktionen wie Durchfall, Verstopfung, Blähungen oder Bauchschmerzen verursachen.“

Glutenfreie Diät – ein sinnvoller Therapieansatz

Neben FODMAPs können bei einigen Reizdarm-Patienten auch glutenhaltige Lebensmittel Beschwerden auslösen. Da die gastrointestinalen Symptome des Reizdarmsyndroms mit denen einer Zöliakie sowie einer Gluten-/Weizensensitivität überlappen, ist eine exakte Differentialdiagnose entscheidend. Zöliakie kann über den Nachweis spezifischer Marker im Blut gut diagnostiziert werden. Daher besteht bei Patienten, die auf glutenhaltige Mahlzeiten mit Beschwerden reagieren, der erste Schritt in der Diagnose bzw. der Differentialdiagnose dieser Erkrankung. Im Folgenden sollte durch eine zeitlich begrenzte glutenfreie Diät sichergestellt werden, dass bei den vermeintlichen Reizdarm-Patienten nicht doch eine Gluten-/Weizensensitivität vorliegt. „Bei einigen Betroffenen ist eine glutenfreie Diät bereits ausreichend, um eine deutliche Beschwerdelinderung zu erzielen. In diesen Fällen ist eine FODMAP-arme Diät nicht mehr notwendig“, ergänzte Zopf.

Zunehmender Konsum von FODMAPs

FODMAPs sind in Form von Laktose (z. B. Kuhmilchprodukte), Fruktose (z. B. Apfel, Birne), Fruktanen (z. B. Weizen, Zwiebeln, Knoblauch), Galaktooligosacchariden (z. B. Bohnen) sowie Polyolen (z. B. Birne, Blumenkohl, zuckerfreie Bonbons und Kaugummis) in zahlreichen Nahrungsmitteln enthalten. „Generell erleben wir einen gesteigerten Fruktosekonsum und eine erhöhte Weizenzufuhr bei Lebensmitteln. Darüber hinaus wird beispielsweise Inulin als Präbiotikum immer häufiger als Nahrungsergänzungsmittel oder Functional Food eingesetzt. Polyole finden sich wiederum in sehr vielen zuckerfreien und kalorienreduzierten Produkten, auf die viele Konsumenten etwa zur Gewichtsreduktion zurückgreifen“, referierte Zopf. Im Falle einer Malabsorption muss der Patient nicht verzichten: Dank qualitativ

hochwertiger glutenfreier und Low-FODMAP-zertifizierter Produkte können Betroffene ihre Ernährung mit einer großen Auswahl verschiedenster Lebensmittel ergänzen.

Gluten-/Weizensensitivität

Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit, Durchfall, Migräne und Völlegefühl – Gluten löst bei vielen Menschen Beschwerden aus und diese sind oftmals sehr unspezifisch. Während Zöliakie und Weizenallergie gut erforscht sind, wird derzeit über eine neue Form der Gluten-Unverträglichkeit diskutiert: Gluten-/Weizensensitivität. Eine konkrete Diagnoseerstellung ist bislang noch nicht möglich, Zöliakie und Weizenallergie müssen aber zunächst medizinisch ausgeschlossen werden. Wie häufig eine Gluten-/Weizensensitivität auftritt, ist bis dato noch nicht validiert. Experten vermuten jedoch, dass diese Sonderform häufiger vorkommt als die Zöliakie.

Zöliakie

In Deutschland ist die Zahl der von Zöliakie betroffenen Patienten relativ hoch: Ca 1 % ist betroffen; nur wenige davon tatsächlich diagnostiziert. Das Klebereiweiß „Gluten“ ist in zahlreichen Getreidesorten enthalten, unter anderem in Weizen, Roggen, Gerste und Dinkel. Bei Menschen mit Zöliakie lösen bereits geringste Mengen Gluten eine chronische Entzündung der Dünndarmschleimhaut aus, mit zum Teil schwerwiegenden Symptomen. Die einzig mögliche Therapie der Zöliakie besteht in einer lebenslangen streng glutenfreien Ernährung.

Reizdarm

Das Reizdarmsyndrom zählt zu den häufigsten chronischen Magen-Darm-Erkrankungen. Rund 15 Prozent der Deutschen können vom Reizdarmsyndrom betroffen sein, Frauen doppelt so häufig wie Männer. Studien konnten zeigen, dass sich die Symptome mit einer Low FODMAP Diät bei bis zu 70 Prozent der Reizdarmpatienten verbesserten.

Informationen

■ Dr. Schär AG / SPA

Winkelau 9

39014 Burgstall / Postal · IT

www.drschaer.com



Seit
Mendel
haben wir viel ERREICHT

Die Gensatztherapie ist eine neuartige Behandlungsform, bei der ein Ersatzgen für ein fehlendes oder nicht funktionsfähiges Gen in Zellen eingeschleust wird.¹⁻⁴

Heutzutage wird die Gensatztherapie als möglicher Therapieansatz zur Behandlung monogenetischer Erkrankungen direkt „an der Wurzel“ untersucht.¹⁻²

1. Dunbar CE, *et al. Science* 2018;359: eaan4672. DOI: 10.1126/science.aan4672. **2.** Saraiva J, *et al. J Control Release.* 2016;241:94–109. **3.** Lister Hill National Center for Biomedical Communications (LHNCBC), National Institutes of Health. Help me understand genetics. Gene therapy. In: Genetics Home Reference. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services; January 23, 2018. Available at: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer#therapy>. Date accessed: September 2018. **4.** Boudes PF. *Eur J Intern Med.* 2014;25(1):31–6.

Vorbereitet am: September 2018. ALL-AVXST01-18-0014.
© 2018 AveXis, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Unterstützt von AveXis.

