

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

für Arzt und Patient



2. Ausgabe 2015
3,50 Euro

Allergien *Spezifische Immuntherapie*



■ **Plastische Chirurgie**
Hochwertige Silikonimplantate



■ **Ischämischer Schlaganfall**
Endovaskuläre Behandlungsoption



■ **Präeklampsie**
Schwangerschaftskomplikation

- 03 ■ **Rosazea – eine der häufigsten Hauterkrankungen**
Dr. med. Christina Kellner
- 06 ■ **Lebensverlängerung durch nicht-invasive Langzeitbeatmung bei schwerer COPD**
Prof. Dr. med. Wolfram Windisch
Jens Lingemann
- 10 ■ **Neue Behandlungsstrategien bei Venenthrombosen**
Dr. med. Gerd R. Lulay
- 13 ■ **Morbus Hunter – eine angeborene Stoffwechselerkrankung**
Dr. med. Jörg Reinke
- 16 ■ **Normale Infektanfälligkeit oder Immunschwäche**
Prof. med. Dr. Stephan Ehl,
Prof. med. Dr. Bodo Grimbacher
- 19 ■ **Hochwertige Implantate zur Brustvergrößerung – eine sichere und patientengerechte Option – Interview**
Dr. med. Viola Moser
- 22 ■ **Durchbruch in der Therapie des schweren ischämischen Schlaganfalls**
Prof. Dr. med. Gernot Schulte-Altdorneburg
- 25 ■ **Minimalinvasive Aortenklappen-chirurgie im Jahr 2015**
Prof. Dr. med. Justus T. Strauch
- 28 ■ **Insektengiftallergien – Diagnostik und Allergie-Immuntherapie**
Prof. Dr. med. Ludger Klimek
- 31 ■ **Schwangerschaftshochdruck „Präeklampsie“ Screening, Prädiktion und Management**
Priv.-Doz. Dr. med.
Dietmar Schlembach
- 34 ■ **Schmerztherapie: Transdermale Fentanylssysteme**
Georg Salewsky
- 37 ■ **Altersbedingte Makulardegeneration/AMD Ganzheitliche Prophylaxe und Therapie**
Prof. Dr. Leopold Schmetterer



Liebe Leser,

mit dem Krankheitsbild einer Allergie ist nahezu jeder schon einmal konfrontiert worden.

Veränderte Lebens- und Umweltbedingungen sind ursächlich für eine konstante Zunahme von betroffenen Patienten und auslösenden Allergenen.

Dabei werden die allergischen Reaktionen von Fachärzten nach dem jeweiligen Schweregrad klassifiziert. In Bezug auf die Symptomatik von allergischen Erkrankungen besteht leider noch immer ein grundsätzliches Informationsdefizit. Häufig werden in diesem Zusammenhang lediglich Hautausschläge oder eine allergisch disponierte Rhinitis oder Konjunktivitis assoziiert. Diese sind die harmloseren Erscheinungsformen einer Allergie.

Die schwerste und lebensbedrohliche Form einer Allergie stellt sich durch systemische Reaktionen wie Kreislaufzusammenbruch, Blutdruckabfall, Atemnot und schlimmstenfalls einen Herzstillstand dar.

Um die Vitalfunktionen zu stabilisieren, muss eine sofortige medizinische Behandlung – optimalerweise in einer Klinik – eingeleitet werden. Die Auslöser einer jeden allergischen Reaktion sind vielfältig und individuell. Pollen von Bäumen und Gräsern, Tierhaare, Exkremente von Hausstaubmilben, Sporen von Schimmelpilzen, bestimmte Nahrungsmittel, Insektengift und Umweltchemikalien sind hier zu nennen.

Der Besuch beim Allergologen ist jedem Allergiker zu empfehlen, um das entsprechende Allergieprofil durch eine zuverlässige (Labor-) Diagnostik zu bestimmen.

Eine Therapie durch Vermeidungsstrategien, eine spezifische Immuntherapie, unterschiedliche Antihistaminika und die Verordnung einer lebensrettenden Notfallmedikation bedeuten für betroffene Patienten eine adäquate und sinnvolle Behandlungsoption.

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: 30.000 Ex.

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

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien
33719 Bielefeld
33818 Leopoldshöhe, Tel. 05208.958898
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Prof. Dr. med. St. Ehl, Karina Fritz
Prof. Dr. med. B. Grimbacher, Dr. med. Ch. Kellner
Prof. Dr. med. L. Klimek, Jens Lingemann
Dr. med. G. Lulay, Dr. med. J. Reinke
G. Salewsky, PD Dr. med. D. Schlembach
Prof. Dr. med. L. Schmetterer,
PD Dr. med. G. Schulte-Altdorneburg
Prof. Dr. med. J. Strauch, Prof. Dr. med. W. Windisch

Layout

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

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, Sandra Drösler

Webdesign

Heiko Garzosch

Webmaster | Internetservice

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

Bezug | Verteilung

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

Copyright

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

Rosazea – eine der häufigsten Hauterkrankungen

Stark gerötete Wangen, kleine Eiterpickel aber auch unschöne, störende, rötliche Knötchen und Äderchen im Gesicht – diese Hautveränderungen sind häufig Ausdruck einer bestimmten Erkrankung – nämlich von Rosazea.

Rosazea, welche dem Laien oft besser bekannt ist unter dem Namen „Couperose“ oder „Kupferfinne“, zählt heute zu einer der häufigsten chronisch rezidivierenden entzündlichen Dermatosen. Die Bezeichnung „Fluch der Kelten“ rührt daher, dass das Krankheitsbild vor allem bei der hellhäutigen Bevölkerung anzutreffen ist. Die Prävalenz beträgt hier ca. 22% bei Menschen im Alter zwischen 30 und 40 Jahren, wobei Frauen etwas häufiger betroffen sind als Männer.

Meist wird die manchmal starke Rötung der Wangen, welche durch eine Erweiterung der Gefäße (sogenannte Teleangiektasien) hervorgerufen wird, nur als ästhetisches Problem und als „unschön“ angesehen. Jedoch wissen viele der Betroffenen nicht, dass sich hinter der Rosazea auch schwerwiegende medizinische Probleme verbergen können. Bei nahezu der Hälfte aller Betroffenen sind beispielsweise das Auge oder die Augenanhangsgebilde beteiligt, was zu gravierenden Schäden des Organs und zu einer Einschränkung der Sehkraft führen kann.

Deshalb ist es von großer Bedeutung, eine Rosazea nicht nur rechtzeitig zu diagnostizieren, sondern diese auch adäquat zu behandeln. Durch die richtige Pflege und entsprechende entzündungshemmende Medikamente kann den zugrunde liegenden entzündlichen Reaktionen der Haut entgegengewirkt werden, womit auch das Risiko für Folgeschäden durch das Fortschreiten der Erkrankung deutlich reduziert wird.

Wie entsteht Rosazea ?

Rosazea zählt, wie beispielsweise auch die Acne vulgaris, zu den Hauterkrankungen des entzündlichen Formenkreises. Die eigentliche Entstehung der Krankheit ist bis heute jedoch nicht vollständig geklärt. Die wahrscheinlichste Ursache für die sich abspielenden entzündlichen Prozesse ist eine genetisch vererbte Abnormalität des Immunsystems, welche vor allem das antimikrobielle Peptid Cathelicidin und dessen Aktivator Kallikrein 5 betrifft sowie eine vaskuläre Dysfunktion. Die Kombination dieser Faktoren führt zu einer stetig fortschreitenden Entzündungsreaktion, welche im Laufe der Zeit zu einer dermalen Schädigung und folglich einem fibrösen Umbau des Gewebes aber auch einer Zer-



störung auf Ebene der Gefäße führt. In histologischen Schnittpreparaten lassen sich diese Vorgänge anhand von erweiterten Blut- und Lymphgefäßen sowie an um die Gefäße liegenden entzündlichen Infiltraten nachweisen. Die typische Lokalisation der inflammatorischen Zellen um die Blutgefäße legt nahe, dass die Ursache der Erkrankung im Zusammenspiel dieser beiden Faktoren besteht.

Auslöser eines akuten Schubes

Durch klinische Forschung aber auch Patientenberichte ist bekannt, dass die Rosazea durch gewisse Faktoren noch verstärkt werden kann.

Beispielsweise werden unter intensiver Sonneneinstrahlung, großen Temperaturschwankungen sowie starker Hitze oder Kälte die Symptome deutlich schlimmer. Stress, Kaffee- und Alkoholkonsum sowie scharf gewürzte Speisen führen ebenso zu einer deutlichen Verschlechterung des Hautbildes. Auch zu reichhaltige und fette Kosmetika oder starke hormonelle Schwankungen, wie sie beispielsweise bei Frauen im Rahmen einer Schwangerschaft oder der Menopause vorkommen, können sich negativ auf den Verlauf auswirken.

Wie auch bei der medikamentös-induzierten Acne vulgaris, können bestimmte Wirkstoffklassen eine Rosazea auslösen. Zu diesen zählen EGFR-Rezeptor-Hemmer, welche auf die Gefäßneuentstehung wirken, oder Tyrosinkinase-Hemmer. Hierbei wird wiederum deutlich, welche zentrale Rolle die Vorgänge im Gefäßsystem bei Rosazea spielen.

Rosazea dritten Grades mit beginnendem Rhinophym



Dr. med. Christina Kellner



Die verschiedenen Stadien der Rosazea

Das klinische Erscheinungsbild der Krankheit ist dem Stadium entsprechend sehr variabel und kann von den scheinbar harmlos geröteten Wangen bis zu schwerwiegenden Maximalvarianten wie denen des Rhinophyms, der sogenannten „Knollennase“, reichen.

Die Rosazea wird in drei unterschiedliche Stadien unterteilt, welche langsam fortschreitend ineinander übergehen können.

Stadium I, das sogenannte Stadium „Rosazea erythematosa“ zeichnete sich durch typische Rötungen aus, welche sich vornehmlich im Wangen- und Nasolabialbereich befinden. Diese Erytheme können über mehrere Tage auftreten, aber auch über Wochen fortbestehen.

Diesem folgt das **Stadium II** „Rosacea papulopustulosa“. Typisch hierfür sind – neben den bleibenden Hautrötungen – einzelne oder gruppiert stehende entzündliche, einer Akne ähnelnde Papeln und Pusteln. Diese treten meist schubweise auf, heilen jedoch völlig narbenfrei wieder ab, sofern nicht, ausgelöst durch den Juckreiz, an den Hautveränderungen gekratzt oder gedrückt wird. Im Laufe der Zeit und ohne eine adäquate Therapie kann die Häufigkeit der Schübe auch zunehmen.

Im **Stadium III** „Rosacea phymatosa“ – dem letzten Stadium der Erkrankung – treten anstelle der kleinen Papeln und Pusteln großflächig entzündliche Knoten und Infiltrate auf, welche sich zu diffusen Gewebsvergrößerungen den sogenannten „Phymen“ entwickeln können. Diese betreffen vor allem die Nase sowie die Wangen, Kinn, Stirn und die Ohren, treten jedoch nahezu ausschließlich bei Männern auf.

Neben diesem typischen Stadienrio der Rosazea lassen sich noch weitere Sonderformen unterscheiden, welche durch ihre Ähnlichkeit zu anderen Dermatosen ihren Namen erhalten haben.

So erinnert die „lupoides Rosazea“ durch die vornehmlich auftretenden granulomatösen Hautveränderungen an die eines Lupus erythematodes. Die „Rosacea conglobata“ bzw. „Rosacea fulminans“ ähneln in ihrem Ausprägungsgrad der Acne conglobata bzw. der Acne fulminans. Auch durch lokale oder systemische Therapie mit Steroiden kann eine Rosazea ausgelöst werden („Steroidrosazea“). Maximalvarianten der Dermatitis wie beispielsweise das Pyoderma faciale oder die Rosacea oedematosa (Morbus Morbihan) sowie die glandulär hyperplastische Rosazea mit dem typischen Rhinophym treten glücklicherweise nur noch sehr selten auf.

Eine häufigere und nicht zu unterschätzende Variante der Erkrankung ist die „Rosacea ophtalmologica“. Wie der Name schon sagt, kommt es hierbei zu einer gleichzeitigen Entzündung des empfindlichen bulbären Apparates, was dann zu einer unangenehmen Trockenheit des Auges, Fremdkörpergefühl sowie Juckreiz und Lichtscheu führt. Jede Konjunktivitis, Bepharitis, Iritis, Iridoyklitis oder im ungünstigsten Fall eine Keratitis, welche im Rahmen einer Couperose auftritt, sollte möglichst schnell diagnostiziert und behandelt werden, da sonst irreversible Schäden an dem empfindlichen Organ entstehen können. Vor allem Folgeschäden wie eine Vernarbung der Hornhaut durch eine länger fortbestehende Entzündung kann zu einer deutlichen Einschränkung des Sehvermögens führen. Aus diesem Grund sollte bei jeder Rosazea mit Augenbeteiligung ein Ophtalmologe zu Rate gezogen und in die Therapie, welche in den meisten Fällen aus antibiotischen und antiinflammatorischen Augentropfen besteht, eingebunden werden.

Adäquate Basispflege der Rosazea

Im Allgemeinen besteht die Grundtherapie der Rosazea in der Vermeidung der Auslösefaktoren, einer adäquaten, an die empfindliche Haut angepassten Hautpflege sowie in fortgeschrittenen Stadien in geeigneten topischen und gegebenenfalls systemischen medikamentösen Therapien.

Die Haut bei Rosazea reagiert besonders empfindlich auf äußere Reize wie beispielsweise zu scharfe Syndets und Seifen, alkoholische Tinkturen, Peelings, Menthol oder Kampfer. Ebenso wirken sich physikalische Reize wie UV-Strahlung oder auch das Abreiben des Gesichts mit einem Handtuch negativ auf die Erkrankung aus. Auch andere Triggerfaktoren, welche bei nicht Erkrankten generell zu einer Weitstellung der Gefäße führen und eine starke Rötung des Gesichts zur Folge haben, können die Symptome verstärken. Folglich sollten scharf gewürzte Speisen, Alkohol, sehr heiße Getränke sowie Sauna- oder Dampfbadbesuche gemieden werden. Vor allem im Sommer stellen hohe Außentemperaturen sowie starke Sonnenlichtexposition ein großes Problem für die Betroffenen dar. Um eine Verschlechterung des Zustands zu vermeiden, sollten vor jedem Gang ins Freie Licht-



schutzpräparate mit ausreichend hohem Lichtschutzfilter aufgetragen werden.

Einen zusätzlichen Schutz vor akuten Entzündungsschüben bieten sanfte Hautpflegecremes und -gels. Diese Pflegeprodukte sollten nicht zu reichhaltig oder fettig sein, da sonst unter Umständen eine Art Acne rosacea ausgelöst werden könnte. Eine an die Bedürfnisse von Rosacea-Haut angepasste Tagespflege wirkt hautberuhigend und anti-entzündlich, leicht kühlend, feuchtigkeitsspendend sowie juckreizlindernd. Diese Pflegeprodukte können durch leichtes Einmassieren optimal aufgebracht werden. Hierbei wirken sich leicht kreisende Bewegungen zusätzlich positiv auf die Heilung der Haut aus. Die richtige Basispflege kann nicht nur symptomatisch in einem Krankheitsschub, sondern auch vorbeugend helfen.

Medikamentöse Therapie

Für die ersten beiden Stadien, der „Rosacea teleangiectatica“ und „Rosacea papulo-pustulosa“, hat sich bisher die Anwendung topischer antibiotischer Externa bewährt. Nitroimidazol (0,75% Metronidazol in unterschiedlichen Grundlagen) und Azelainsäure (15%) sind in Deutschland für die Behandlung zugelassen. Auch andere Wirkstoffe wie Erythromycin, Clindamycin oder Tetracyclin können zur Behandlung eingesetzt werden.

Bei schweren Formen der Rosacea sollte eine systemische Therapie nicht zu spät erwogen werden, um Folgeschäden an wichtigen Organen zu vermeiden. Tetracyclin oder neuere Derivate wie Doxycyclin und Minocyclin zeigen sehr gute Behandlungsergebnisse. Bei der Wahl des entsprechenden Wirkstoffes sollte auch immer an die phototoxische Wirkung (Minocyclin etwas weniger als Tetracyclin) an Haut und Schleimhäuten oder an

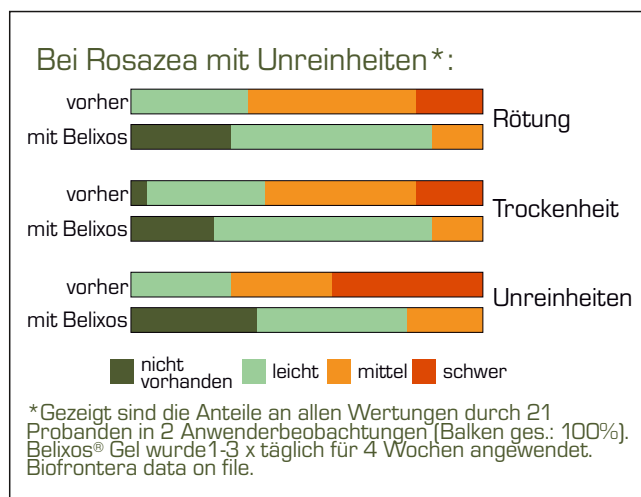
Als alternative Therapieform wurde in den letzten Jahren Lidocain als vielversprechender Wirkstoff erprobt. Man geht davon aus, dass Lidocain eine durch Toxine des Bakteriums Staphylococcus aureus ausgelöste Entzündungsreaktion hemmt. Auch Produkte, die durch integriertes Endolysin die Bakterienwand der Staphylokokken zum platzen bringen, haben sich bewährt, ebenso wie die vor allem bei Laien bekannte „Heilerde“ mit ihren antibakteriellen und antientzündlichen Effekten.

Besonders störende Gefäßerweiterungen können durch eine adäquate Lasertherapie verschlossen werden. Ein Rhinophym kann heute auch ästhetisch durch chirurgische Abtragung oder den CO2-Fraxel-Laser deutlich verbessert werden.

Résumé

Hinter dem Krankheitsbild der Rosacea verbirgt sich nicht nur „unreine“ Haut mit roten Wangen und Pickeln, sondern eine sehr komplexe und ernst zu nehmende Krankheit. Betroffene sind oft verwundert, wenn sie vom aufklärendem Arzt hören, welche Folgeschäden und bleibenden Veränderungen die entzündliche Hautkrankheit mit sich bringen kann.

Eine adäquate entzündungshemmende Pflege die sich besonders für die sensible und genetisch vorbelastete Haut eignet, ist äußerst wichtig, da so dem rapiden Fortschreiten der Erkrankung entgegengewirkt werden kann. Durch die Wahl der richtigen, Cremes oder Gels, welche auch angenehm kühlend wirken, können nicht nur akute Schübe abgewandt, sondern auch das Hautgefühl der Betroffenen verbessert werden. Nachfolgend zeigt die Anwendungsbeobachtung eines dieser speziell für entzündliche Dermatosen entwickelten Produkte, inwieweit eine Verbesserung der Symptome allein durch die richtige Pflege erreicht werden kann. Bei dem untersuchten Wirkstoff handelt es sich um den Extrakt der Mahonie, welcher derzeit erfolgreich bei Neurodermitis und Schuppenflechte eingesetzt wird. Kombiniert mit dem Extrakt der Zimtrinde wirkt er beruhigend, antiseptisch und entzündungshemmend. Die pflanzlichen Inhaltsstoffe gelangen durch sogenannte Biocolloide – mikroskopisch kleine Tröpfchen aus Soja-Lipiden und pflanzlichem Öl – schnell in die oberste Hautschicht. Da die Pflanzenstoffe in einer Gelform vorliegen, kommt es zu einem angenehm kühlenden Empfinden auf der Haut. Bei längerer Anwendung über 4 Wochen hinaus wurden nicht nur Juckreiz,



eine mögliche Schwangerschaft bei oraler Antibiose gedacht werden.

Kortisonhaltige Medikamente, ob topisch oder systemisch, dürfen bei einer Rosacea nicht zum Einsatz kommen, da sie sich negativ auf die vorgehenden Entzündungsprozesse auswirken und diese meist noch verschlimmern.

Hautrötungen und pickelartige Unreinheiten gelindert, sondern auch der Feuchtigkeitsgehalt der Haut verbessert. Somit ist von einer deutlichen Reduktion neuer Rosazeaschübe auszugehen.

Weiter fortgeschrittene Formen der Erkrankung sollten immer von einem Fachmann diagnostiziert und behandelt werden.

Informationen

■ Dermatologisches Zentrum Bonn

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

■ Biofrontera Pharma GmbH

Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Tel: + 49 (0) 214 87632-0
Fax: + 49 (0) 214 87632-90
www.belixos.com
www.biofrontera.com

■ Patientenbroschüre



Die Belixos Creme kombiniert einen Extrakt aus Mahonia aquifolium (eine Verwandte der in vielen Ziergärten vorkommenden Berberitze) mit einer von Biofrontera entwickelten innovativen Biocolloid-Formulierung. Mahonia aquifolium wurde bereits in der traditionellen Naturmedizin eingesetzt, etwa bei den Indianerstämmen Nordamerikas. Die gute klinische Wirkung des Pflanzenextrakts wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen. Die Kombination mit Biofronteras Biocolloiden verleiht dem Extrakt eine optimierte Hautpenetration und hervorragende kosmetische Eigenschaften. Das Gel erfüllt die speziellen Bedürfnisse entzündeter, geröteter und zu Unreinheiten neigender Haut und bietet damit die ideale Basispflege bei Rosacea mit und ohne Hautunreinheiten und bei Akne. Die Formulierung des Gels wurde auf wenige hochwertige Inhaltsstoffe reduziert, um das Risiko von Hautunreinheiten und Irritationen bei besonders empfindlicher Haut zu minimieren.

Lebensverlängerung durch nicht-invasive Langzeitbeatmung bei schwerer COPD

Die respiratorische Insuffizienz bei COPD



Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist gegenwärtig die vierthäufigste zum Tode führende Erkrankung weltweit. Sie ist zudem nicht nur durch die hohe Mortalität, sondern auch durch eine ausgeprägte Morbidität gekennzeichnet, wobei Husten und zunehmende Belastungsluftnot sowie rezidivierende, krisenhafte Verschlechterungen des Gesundheitszustandes (Exazerbationen) im Vordergrund stehen. Insbesondere im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist die körperliche Belastbarkeit durch eine progrediente Luftnot eingeschränkt. Dies kann durchaus durch kardiale und andere Komorbiditäten bedingt sein, fußt aber in erster Linie auf der Ausbildung einer respiratorischen Insuffizienz.

Hier kann das respiratorische System grundsätzlich sowohl durch eine Diffusionsstörung, also eine Erkrankung der Lunge selbst, gestört sein (pulmonale Insuffizienz), als auch durch eine Störung des Organsystems der „Atempumpe“, also des Atemzentrums, der Atemmuskeln, der muskelversorgenden Nerven und auch des knöchernen Thorax (ventilatorische Insuffizienz).

Bei der COPD können typischerweise beide Anteile des respiratorischen Systems betroffen sein. Zunächst kommt es im Rahmen des Lungenemphysems zu einer Gasaustauschstörung mit Sauerstoffmangel. Hier hat sich seit über 30 Jahren die sogenannte Sauerstofflangzeittherapie fest als Behandlungsoption etabliert. Insbesondere konnte nachgewiesen werden, dass durch eine Sauerstofflangzeittherapie das Langzeitüberleben verbessert werden kann, aber nur dann, wenn die Sauerstofftherapie mind. 16 h/Tag, besser 24 h/Tag, durchgeführt wird.

Zusätzlich zur pulmonalen Einschränkung kann auch die Atempumpe bei der COPD eingeschränkt sein. Hier kommt es insbesondere durch die Lun-

genüberblähung zu einem Tiefertreten des Zwerchfellmuskels und damit zu einer ungünstigen Ausrichtung der Atemmechanik. Der wichtigste Atemmuskel, das Zwerchfell, kann dann den unteren Thorax nicht mehr heben, was aber Voraussetzung für eine suffiziente Ventilation ist. Aber auch eine Myopathie im Rahmen einer Systembeteiligung der Erkrankung, Komorbiditäten wie der Diabetes mellitus und die Herzinsuffizienz oder auch eine höhere atemmuskuläre Last bedingt durch die Obstruktion, die dynamische Überblähung sowie durch etwaige Komorbiditäten (Anämie, pulmonale Insuffizienz, Herzinsuffizienz) tragen zu einer Einschränkung der Atempumpfunktion bei.

Die Folge einer solchen ventilatorischen Einschränkung ist schließlich die Überlastung und Ermüdung der Atemmuskulatur. In diesem Stadium kann die Belüftung der Lungen nicht mehr aufrecht erhalten werden. Konsekutiv kommt es hiermit zu einer Erhöhung des Kohlendioxidpartialdruckes (paCO_2) im Blut (Hyperkapnie). Diese Entwicklung kann im Rahmen von Exazerbationen akut passieren und zwingt zur intensivmedizinischen Behand-



Prof. Dr. med. Wolfram Windisch

lung mit Akutbeatmungstherapie. Im Falle einer chronischen Überlastung der Atemmuskulatur kann sich eine Hyperkapnie jedoch auch schleichend einstellen, wobei dann über die Niere Bikarbonat retiniert wird und somit die respiratorische Azidose metabolisch voll kompensiert wird.

Nicht-invasive Langzeitbeatmung bei COPD

Die wesentliche Therapiemaßnahme bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz mit Hyperkapnie besteht in der nicht-invasiven Beatmung. Hier wird in der Regel über Gesichtsmasken intermittierend über 6 bis 8 Stunden meistens während des Nachtschlafes beatmet. Bei fortgeschrittener Störung kann auch eine zusätzliche Beatmung am Tage notwendig werden. Patienten werden in der Regel im Krankenhaus auf eine solche Beatmungstherapie eingestellt und nach Verordnung eines Beatmungsgerätes in die außerklinische Beatmung entlassen. Eine solche Einleitung der Beatmungstherapie muss in einem hierfür spezialisierten Beatmungszentrum erfolgen. Die chronische ventilatorische Insuffizienz betrifft auch andere Erkrankungen, wie z. B. neuromuskuläre Erkrankungen, thorakal restriktive Erkrankungen oder das Adipositas-Hypoventilationssyndrom. Bei diesen Erkrankungen konnte über eine Vielzahl von Studien eindrucksvoll eine klinische Wirksamkeit mit Verbesserung der Lebensqualität und auch Verbesserung der Langzeitprognose dokumentiert werden. Für Patienten mit COPD war die Studienlage bis jetzt jedoch nicht konklusiv. Insbesondere konnte in wissenschaftlichen Studien kein Überlebenszeitbenefit erzielt werden.

Die kritische Betrachtung dieser Studien zeigt jedoch, dass in den meisten Fällen eine insuffiziente Beatmung zum Einsatz gekommen ist. Entsprechend konnte mit niedrigen Inspirationsdrücken (12 bis 16 cm H₂O) im assistierten Beatmungsmodus keine physiologische Verbesserung im Sinne einer Abnahme der Hyperkapnie erzielt werden, so dass der ausbleibende klinische Effekt verständlich bleibt.

Gerade in den letzten Jahren konnte jedoch eine physiologisch ausgerichtete Beatmungsstrategie entwickelt werden, welche höhere Beatmungsdrücke im Mittel um 25 bis 30 cm H₂O im kontrollierten Beatmungsmodus zum Einsatz gebracht hat (high-intensity nicht-invasive Beatmung). Mit dieser Technik kann sehr wohl eine Verbesserung der Physiologie erzielt werden und damit eine Abnahme der Hyperkapnie. Die Studienlage zeigt auch, dass hierunter Verbesserungen der Symptome, der körperlichen Belastbarkeit und insbesondere auch der Lebensqualität zu erzielen waren. Direkte Vergleichsstudien zeigen zudem sowohl den physiologischen als auch klinischen Vorteil der high-intensity nicht-invasiven Beatmung gegenüber der konventionellen, weniger aggressiven Beatmungsform, insbesondere hinsichtlich der Blutgase, der Lebensqualität und auch der Akzeptanz.

Im Jahr 2000 erhielt ich im Rahmen einer CO₂ Vergiftung und eines Pneumothorax die Diagnose COPD mit Lungenemphysem im Stadium IV nach GOLD. Es wurde direkt eine Langzeit-Sauerstofftherapie (LOT) mittels Flüssigsauerstoff eingeleitet. Aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung erhöhte sich mit den Jahren der Kohlendioxidgehalt im Blut so, dass ab 2008 zusätzlich eine nicht-invasive Beatmungstherapie (NIV) durchgeführt werden musste, anfänglich ausschließlich während des Schlafes (ca. 5-6 Std.) – ab dem Jahr 2011 auch am Tag über mehrere Stunden. Mittlerweile muss ich die NIV zur Entlastung der Atempumpe und Reduzierung des Kohlendioxids im Blut permanent durchführen. Der Kohlendioxidpartialdruck = (paCO₂) liegt unter dauerhafter Beatmung im Bereich um 50 bis 55 mmHg ohne Beatmung deutlich über 70 mmHg.

Ich kann auf die nicht-invasive Beatmung und die Langzeit-Sauerstofftherapie keinesfalls mehr verzichten. Diese beiden Therapieformen ermöglichen es mir, weiter zu leben und das mit deutlich weniger Atemnot, sie tragen nicht nur zur Verbesserung der Blutgaswerte bei, sondern auch maßgeblich zur Verbesserung meiner Lebensqualität und Lebenserwartung. Meine Leistungsfähigkeit hat sich kaum verbessert, das habe ich bei dem Stadium meiner Erkrankung (9 % FEV1) aber auch nicht erwartet.

Die Akzeptanz der Erkrankung und der Wille die LOT und NIV konsequent gemäß der ärztlichen Vorgaben durchzuführen, müssen von dem Betroffenen selber kommen. Nur wenn das gegeben ist, wird man den optimalen Benefit der beiden Therapieoptionen erzielen können.



Jens Lingemann

www.lungenemphysem-copd.de

Aktuelle Studiendaten zeigen eine deutliche Lebensverlängerung durch die nicht-invasive Beatmung

Aktuell wurde im Herbst 2014 eine große Deutsch-Österreichische Multicenterstudie hochrangig publiziert (Literatur: Köhnlein T. et al. Lancet Respir Med 2014; 2:698-705). Im Unterschied zu früheren randomisierten kontrollierten Studien wurde hier unter methodischen Gesichtspunkten gefordert, dass eine nicht-invasive Beatmung PaCO₂-reduktiv auszurichten ist. Entsprechend konnte die Studie auch eine deutliche Senkung des PaCO₂ im Vergleich zur Kontrollgruppe dokumentieren, allerdings mit höheren Beatmungsdrücken, wie oben beschrieben (high-intensity nicht-invasive Beatmung). Erstmals konnte damit auch eine eindrucksvolle Verbesserung der Prognose erzielt werden. Dabei lag die 1-Jahres-Mortalität für die Behandlungsgruppe mittels nicht-invasiver Beatmung bei 12%, während die 1-Jahres-Mortalität in der Kon-

8. Symposium – Lunge in Hattingen

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

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

930 Sitzplätze
850 Parkplätze (kostenlos)
5 Busparkplätze (kostenlos)

Die Teilnahme an der Veranstaltung ist kostenlos, da es sich um eine öffentliche Veranstaltung handelt sind Reservierungen nicht möglich. Der gesamte Komplex ist behindertengerecht und barrierefrei. Die kostenlose Nachfüllung der gängigen Flüssigsauerstoff Mobilgeräte ist für die Besucher des Symposiums ganztägig gewährleistet.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Wolfram Windisch
Chefarzt der Lungenklinik
Kliniken der Stadt Köln gGmbH
Lehrstuhl für Pneumologie, Universität Witten/Herdecke
Fakultät für Gesundheit/Department für Humanmedizin
Tel. 0221/8907-0 Zentrale,
Fax. 0221/8907-8305
Ostmerheimer Strasse 200
51109 Köln
www.kliniken-koeln.de

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

■ www.linde-healthcare.de

Linde Healthcare bietet Onlineshop für Homecare Produkte

Auf www.linde-healthcare-elementar.de finden Patienten eine Vielzahl von Produkten aus den Bereichen Sauerstofftherapie, Beatmung, Schlaf und Ernährung, die dort auf eigene Rechnung unkompliziert und ohne den Umweg über einen Fachhändler über das Internet bestellt werden können. Das ist nicht nur für Sauerstoffpatienten eine hilfreiche und sinnvolle Einrichtung. Dieser neue Online Shop dürfte ein Schritt in die richtige Richtung sein – direkt zum Patienten.

trollgruppe bei 33% lag, hazard ratio 0,24 (95% CI 0,11–0,49; $p=0,0004$).

Diese Studie hat somit erstmalig darlegen können, dass eine nicht-invasive Beatmung bei der COPD sehr wohl in der Lage ist, die Langzeitprognose dieser Patienten zu verbessern. Die Studie hat aber auch gezeigt, dass eine physiologisch ausgeglichene und effektive Beatmungstherapie Voraussetzung für den Therapieerfolg ist. Hier müssen Beatmungstechniken im Sinne einer high-intensity nicht-invasiven Beatmung eingesetzt werden, welche den Patienten in entsprechend dafür spezialisierten Zentren angeboten werden können. Die



Studie hat auch gezeigt, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität ebenfalls verbessern kann, so dass im Gegensatz zur früheren Diskussion die Wirksamkeit der nicht-invasiven Beatmung auch bei COPD-Patienten angenommen werden kann.

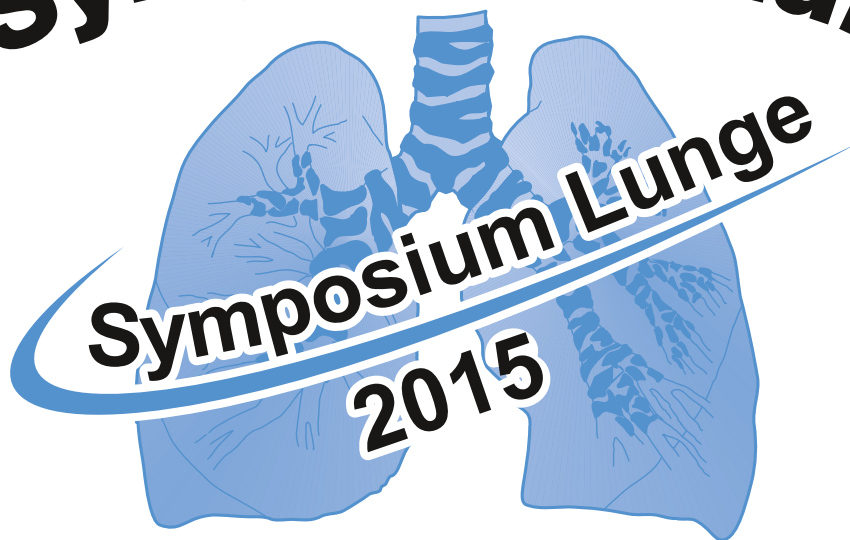
Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) hat bereits 2010 Leitlinien zur nicht-invasiven und außerklinischen Beatmung formuliert. Aufgrund der positiven physiologischen Effekte und solcher bezogen auf die Lebensqualität war bereits zum damaligen Zeitpunkt die nicht-invasive Beatmung zur Langzeittherapie bei COPD-Patienten empfohlen worden (Literatur: Windisch W. et al. Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronischen respiratorischen Insuffizienz. S2-Leitlinie herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. Pneumologie 2010; 64:207–240).

Die Studie von Köhnlein und Mitarbeitern unterstützt diese DGP-Empfehlung in ausgeprägter Weise. Unklar bleibt allerdings noch, welche Subgruppen von COPD-Patienten am ehesten von einer nicht-invasiven Beatmungstherapie profitieren. Hier legt die Leitlinie Grenzwerte für den PaCO_2 am Tage von 50 mmHg bzw. von 55 mmHg über die Nacht sowie andere physiologische Grenzwerte fest. Voraussetzung für eine erfolgreiche nicht-invasive Beatmung scheint aber auch der Leidensdruck des Patienten mit ausgeprägten Symptomen zu sein. Hier stehen schwere Luftnot, morgendliche Kopfschmerzen, Müdigkeit und Einschlafneigung sowie Ödeme und wiederkehrende Infekte im Vordergrund. Unklar ist auch die Frage, unter welchen Bedingungen eine Langzeitbeatmung nach Akuthospitalisierung zur Behandlung einer Exazerbation angezeigt ist. Hier müssen weitere Studien durchgeführt werden, um den Indikations- und Einsatzbereich der nicht-invasiven Beatmung bei COPD genauer zu skizzieren.

CONOXIA® GO_2X , CONOXIA® LO_2X , CONOXIA® MO_2X
Wirkstoff: Sauerstoff. Zusammensetzung: 1,00 L medizinisches Gas enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil: Sauerstoff 1,00 L. Sonstige Bestandteile: Keine. Anwendungsgebiete: Behandlung und Vorbeugung von hypoxischen und hypoxämischen Zuständen. CONOXIA® GO_2X zusätzlich: Zur Behandlung von Clusterkopfschmerzen. Nebenwirkungen: Bei Verabreichung von 100 % Sauerstoff über > 24 Stunden Lungenveränderungen, die zu Einschränkungen der Lungenfunktion führen können. Austrocknung der Schleimhäute bei ungenügender Befeuchtung des Sauerstoffs. Gelegentlich: Atelektasen, Pleuritis. Selten: retrolentale Fibroplasie bei Früh- und Neugeborenen. Sehr selten: Barotrauma. Häufigkeit nicht bekannt: Atemnotsyndrom, Hypoventilation, leichte Reduktion von Puls und Herzminutenvolumen, Schmerzen im Brustkorb, Ermüdung. Darüber hinaus besteht die Gefahr des Auftretens von pulmonalen Hämorrhagien, lokalen Atelektasen und der Ausbildung von hyalinen Membranen, bronchopulmonaler Dysplasie, subependymaler und intraventrikulärer Blutung und nekrotisierender Enterocolitis. Pharmazeutischer Unternehmer: Linde Gas Therapeutics GmbH, Mittenheimer Str. 62, 85764 Oberschleißheim

Stand: 10/2014

8. Symposium Lunge



COPD und Lungenemphysem

**Behandlung von chronisch obstruktiven
Atemwegserkrankungen heute und in der Zukunft**

Am Samstag, 12. September 2015
9:00 bis 17:00 Uhr

Auf dem Gelände des
Westfälischen Industriemuseum
Henrichshütte - Gebläsehalle
in Hattingen - Ruhr/NRW

Eintritt frei!

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

www.lungenemphysem-copd.de

Veranstalter:



Mitveranstalter:



Neue Behandlungsstrategien bei Venenthrombosen



Nach wie vor stellen in den modernen Industrienationen die Herz-Kreislauferkrankungen die häufigste Todesursache dar. Neben Herzinfarkt und Schlaganfall ist die Venenthrombose die dritthäufigste kardio-vaskuläre Erkrankung und dementsprechend wichtig.

gemeinhin als Domäne der konservativen Behandlung, scheint sich hier in letzter Zeit ein Paradigmenwechsel zu vollziehen. Noch wird in den Leitlinien neben der frühzeitigen Erkennung der Thrombose als Standardtherapie die hochdosierte Gabe von Heparinen – meist – niedermolekulare Heparine, Mobilisation unter Kompressionsbehandlung und die ambulante Therapie empfohlen. Nur noch bei Komplikationen erfolgt die stationäre Behandlung.

Doch beschreiben die aktuellen Leitlinien in bestimmten Fällen auch die Anwendung von „Thrombus-beseitigenden Maßnahmen“, welche die im Folgenden beschriebenen pharmako-mechanischen und ultraschallverstärkten Verfahren darstellen. Wird dann bei diesen Manövern eine Thrombose –auslösende Ursache z. B. in Form von Stenosen der Beckenvenen gefunden, sollte diese sofort mittels Stent behandelt werden, da ansonsten die Rezidivthromboserate sehr hoch ist. Gerade bei jüngeren Menschen sollten diese Behandlungsstrategien ins Portfolio mit aufgenommen werden. Aktuelle Veröffentlichungen aus den USA zeigen ermutigende Rekanalisationsergebnisse. (3,4,5)

In England entwickelt 1 von 1000 Menschen jedes Jahr eine Tiefvenenthrombose (1) mit den potenziellen auch tödlichen Folgen in Form von Lungenembolien, die auch unbemerkt in ca. 50 % der Thrombosen auftritt. Dem Lebenswandel geschuldet, erwartet man in naher Zukunft eher eine Zunahme der Thrombosen allein schon durch Adipositas und Inaktivität.

Beschäftigten wir Gefäßmediziner uns in der Vergangenheit vornehmlich mit der Behandlung von arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße und entwickelten hier hoch differenzierte Behandlungsverfahren, so tat sich in der Behandlung der Venenerkrankungen jedoch lange Zeit nichts.

Dabei zeigt sich die volkswirtschaftliche Relevanz z. B. der Venenthrombosen daran, dass bis zu 40 % der Thrombosen zum sogenannten PTS (Postthrombotisches Syndrom) führen. Dies ist durch schwere Schwellungen, chronische Hautveränderungen bis hin zum Ulcus cruris (offenes Bein) gekennzeichnet. Immerhin fast jeder 10. dieser betroffenen Patienten erleidet das Schicksal. Viele davon sind noch erwerbstätig (über 50%) und unter 60 Jahren. (2)

Die Folgekosten der Erkrankung liegen nicht selten im 6-stelligen Bereich allein für einen Patienten –und betreffen die Kosten auch nur lediglich die Wundbehandlung der „offenen Beine“. In England werden pro Jahr über 400 Millionen Pfund hierfür bereit gestellt.

Galt die Venenthrombose nach zwischenzeitlichem Aufblühen der operativen „Thrombektomie“ (Entfernung eines Thrombus aus einem Blutgefäß)



Generell wird unterschieden, ob es sich um frische oder veraltete Thrombosen handelt.

Im Folgenden soll der Focus auf die Rekanalisation frischer zentraler bzw. Mehretagen- Thrombosen



Dr. med. Gerd R. Lulay

gerichtet sein, die nicht älter als 21 Tage sein sollten. 80 % der symptomatischen Thrombosen liegen oberhalb des Knies, die für die endovenöse Behandlung in Frage kommen. (2)

Hierbei spielt das Alter der Thrombose eine entscheidende Rolle. Eine frühzeitige Diagnosestellung – in den meisten Fällen durch Ultraschall – ist die Voraussetzung für den Einsatz der hochmodernen endovenösen Verfahren, die dann auch zeitnah zum Einsatz kommen sollten.

Mittlerweile existieren Systeme, die unter verschiedenen physikalischen Prinzipien funktionieren. Die einen arbeiten als direktes Saugsystem – um den frischen Thrombus sozusagen nach Defragmentierung abzusaugen, die anderen Systeme lösen den Thrombus ultraschallassistent unter gleichzeitigem Einsatz eines lytischen Medikamentes auf oder arbeiten mit segmental pharmakomechanischer Lyse.

Im Folgenden soll nun der Schwerpunkt auf die ultraschallgeführten und pharmakomechanischen Systeme gelegt werden, die sehr schonend eingesetzt, die vorhandenen Venenklappen nicht zerstören sollen.

In unserer Klinik kommen 2 Systeme zum Einsatz, die beide bei ähnlichen Indikationen angewandt werden.

Die technische Durchführung der beiden Verfahren ähnelt sich. Die Patienten liegen auf dem Bauch. Der sehr schonende, perkutane Eingriff kann entweder in Vollnarkose oder lokaler Betäubung erfolgen. Wir bevorzugen aus verschiedenen Gründen die Vollnarkose. Unter Hilfe der Sonographie wird die Kniekehlenvene punktiert – egal ob thrombotisch verschlossen oder nicht – und eine „Schleuse“ wird eingeführt, über die dann mühelos der Katheter eingeführt und in der verschlossenen Beckenvene platziert wird. Anschließend erfolgt dann der Einsatz der Systeme unter gleichzeitiger Applikation des Lysemittels – in der Regel rt-PA.

Beide Systeme arbeiten über einen zuvor eingebrachten Draht, der den Verlauf des Katheters schient. Beim ersten Verfahren (EKOS®) verbleibt das Lysemittel in situ – in der Regel 20 – 60 mg Actilyse, beim zweiten Verfahren (Trellis®) wird das Lytikum nach durchgeführter Maßnahme nahezu komplett wieder aus dem Körper eliminiert, so dass keine weitere systemische Nebenwirkung der Substanz zu erwarten ist.

Das erste System besteht aus einem wie ein Gartenschlauch perforierten, mit einem Mikro-ultraschall versehenen dünnen Katheter, der gleichzeitig das Lysemittel freisetzt und den Ultraschall bedient. Dieses System arbeitet extrem schonend, bedarf aber eines Einsatzes in der Regel von 24–72 Stunden, um zu einer vollständigen Rekanalisation der Vene zu führen. Unabdingbar nötig ist ein gut kooperierender Patient und die nachfolgende Unterbringung auf der Wach- oder Intensivstation. Das Verfahren kann bei bestehenden Lungenembolien und zur Behandlung der Thrombose in der Hohlvene eingesetzt werden.

Das Trellis®-System (Covidien/Medtronic – Neustadt a. d. Donau) funktioniert nach einem anderen Prinzip. Hier wird zwischen 2 Ballons, die die Vene komplett okkludieren, eine schwingende Metallspirale in Bewegung gesetzt und gleichzeitig das Lysemittel abgegeben, welches dann sofort und innerhalb ca. 1 Stunde während des Eingriffes seine vollständige Wirkung entfaltet. Dieses Verfahren ist ebenfalls sehr schonend und zeigt in der nachfolgenden phlebographischen Darstellung sofort an, ob die Lyse – Maßnahme erfolgreich war und ob ein Strombahnhindernis für die Thrombose verantwortlich war, welches dann in gleicher Sitzung mittels selbstexpandierbarem Nitinol Stent – in der Regel zwischen 12 und 18 mm – versorgt werden kann. Beim EKOS®-System müsste dann in 2. Sitzung das Stenting der Beckenvene vorgenommen werden.

Insbesondere beim May-Thurner-Syndrom – dem sogenannten Beckenvenensporn – ist dies von besonderer Bedeutung, da in diesem Falle nicht selten – meist am linken Bein – bei jungen Patienten (häufig Frauen) die akute Beckenvenenthrombose erstmalig auffällig wird. Der Beckenvenensporn entsteht durch den chronischen Druck der linksseitigen Beckenvene zwischen der rechten (!) Beckenarterie und der Wirbelsäule. Nicht selten macht dieser Sporn bereits im Vorfeld der Thrombose uncharakteristische Symptome, welche die meist jungen Frauen zum Orthopäden führen, wobei dort die Ursache der Beschwerden in der Regel nicht gefunden wird.(6)

Dieses Syndrom, wie auch das Thoracic inlet Syndrom am Schultergürtel mit oder ohne akute Thrombose der Vena subclavia werden unter der Gruppe der Kompressionssyndrome zusammengefasst, was so viel bedeutet, dass Blutgefäße – oder Nerven – zwischen beidseitig knöchernen Strukturen komprimiert und somit dauerhaft geschädigt werden, was bis hin zur Thrombose führen kann. Am Arm jedoch ist die Therapie der Wahl nach Rekanalisation durch eines der beiden genannten Systeme die Resektion der 1. oder der Halsrippe, welche die Verengung hervorgerufen hat. Nur nach erfolgter Resektion der Rippe kann dann in zweiter Linie bei noch bestehender Verengung der Vene – oder Arterie – ein Stent eingelegt werden.(7)

Zustand vor Therapie



Einsatz von Trellis®



Befund nach Trellis und Stenting in einer Sitzung



Informationen

■ **Dr. med. Gerd R. Lulay**
Gefäß- und Lymphzentrum Nord-
West
Klinik für Gefäß- und Endovaskuläre
Chirurgie
Phlebologie - Lymphologie
Mathias-Spital
Frankenburgstr. 31
48431 Rheine
Tel: 05971 42 - 0 Zentrale
Fax: 05971 423 1331
Email: G.Lulay@Mathias-Spital.de

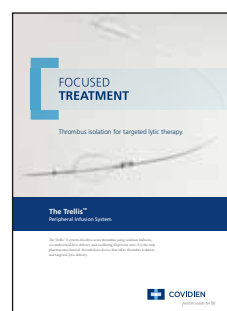
■ Member of
the leading-guide
in medicine



■ Patientenratgeber:



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



Der klinische Befund:

Vor der Therapie



nach der Therapie



Neben den anatomischen Gegebenheiten spielen für die Entstehung dieser Thrombosen auch noch Gerinnungsstörungen eine nicht unwesentliche Rolle. Insbesondere Patienten mit Thrombophilien – also angeborener erhöhter Gerinnungsneigung – sind generell besonders gefährdet, gerade diese Thrombosen zu erleiden. Insofern sollte im Zusammenhang mit solchen Thrombosen gerade bei jungen Menschen nach dem Vorhandensein von angeborenen Gerinnungsstörungen gefahndet werden, bilden jedoch keine Kontraindikation zur Verwendung der genannten Verfahren.

Nicht selten können Tumoroperationen im kleinen Becken nach Jahren zu Verengungen der Beckenvenen führen, die dann einmal akut durch eine Beckenvenenthrombose auffällig werden können. Auch in diesen Fällen empfiehlt es sich im Rahmen der Akut-Behandlung nach dem Vorhandensein von chronischen Verengungen (Stenosen) zu suchen, wobei auch in diesen Fällen eines der o.g. Verfahren angewandt, die Verengungen detektieren und anschließend mit Stent versorgt werden können.

Einen solchen Patienten haben wir 30 Jahre nach Teilentfernung des Beckenknochens im Rahmen einer Tumoroperation erfolgreich zunächst mit dem Trellis®-System, in gleicher Sitzung dann anschließend mit einem Stent behandelt.

Bei der medikamentösen Nachbehandlung dieser so behandelten Patienten besteht noch Evaluationsbedarf. Neben Marcumar und den NOAKs (oralen Heparinoiden) kann man sich auch bei den mit einem Stent versorgten Patienten durchaus auch die Antikoagulation mit einem Plättchenhemmer vorstellen, auch erscheinen Kombinationen im Einzelfall denkbar. Hier existieren jedoch noch keine eindeutigen Empfehlungen.

Zusammenfassung:

Die modernen minimalinvasiven Verfahren sind auch in den Bereich der Behandlungsstrategie von

Venenthrombosen vorgedrungen. Insbesondere junge Menschen mit Mehretagenthrombosen profitieren von diesen Verfahren, welches die Patienten vor einer dauerhaften schweren Schädigung bewahrt, insbesondere was die Ausbildung des sogenannten PTS – Postthrombotischen Syndroms – betrifft. Wir befinden uns hier erst am Anfang neuer Behandlungswege, die zumindest sehr ermutigende Frühergebnisse zeigen. Bei sehr hohen technischen Erfolgsraten sollten die endovenösen Therapien weiter evaluiert und vorangetrieben werden, da hier neben der deutlichen Lebensqualitätsverbesserung und Verhinderung von Folgeerkrankungen auch ein erheblicher volkswirtschaftlicher Nutzen zu erwarten ist.

Literatur:

1. Cohen AT et al. Venous thromboembolism in Europe *Thromb Haemost.* 2007;98:756-764
2. Kahn SR et al. Definition of the PTS for use in clinical investigations *J Thromb Haemost.* 2009;7:879-883
3. Engelberger RP et al. Fixed low-dose ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis followed by routine stenting of residual stenosis for acute ilio-femoral deep-vein thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2014 Jun;111(6):1153-60
4. DeRubertis BG et al. – Endovascular management of nonmalignant ilio-caval venous lesions *Ann Vasc Surg* 2013 Jul; 27(5):577-86
5. Patterson BO et al – Indications for CDT in the management of APDVT *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30: 669-674
6. May R, Thurner J (1957). "The cause of the predominantly sinistral occurrence of thrombosis of the pelvic veins". *Angiology* 8 (5): 419-27
7. S2-Leitlinie *Thoracic Outlet Syndrom* der Deutschen Gesellschaft für Gefäßchirurgie. In: AWMF online (Stand August 2008)

Morbus Hunter – eine angeborene Stoffwechselerkrankung

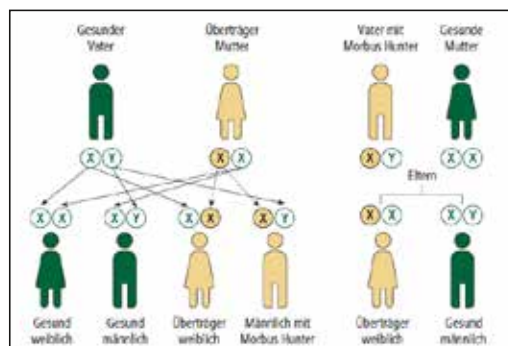


Wie kommt es zu der Erkrankung und wie häufig ist sie?

Der Morbus Hunter zählt zu den Mukopolysaccharidosen (MPS Typ II), d.h. einer Gruppe von seltenen Erkrankungen, bei denen es aufgrund einer ungenügenden Aktivität von lysosomalen „Verdauungsenzymen“ zu einer pathologischen Speicherung von komplexen Kohlenhydraten (Glykosaminoglykane) in Körperzellen kommt.

Beim Morbus Hunter führt der Mangel des Enzyms Iduronat-2-Sulfatase (IDS) durch eine pathologische Speicherung der Glykosaminoglykane Heparan- und Dermatan-sulfat in Zellen zahlreicher Organe (u.a. im Zentralnervensystem, Lunge, Herz, Muskuloskelettsystem) zu vielfältigen und komplexen Krankheitssymptomen.

Die Erkrankung entsteht durch eine Mutation auf dem X- Chromosom (weibliches Geschlechtschromosom) und folgt einem rezessiven Erbgang; d.h. rein statistisch wird eine weibliche Überträgerin die Erkrankung an 50% ihrer Söhne weitergeben, welche dann an einem Morbus Hunter erkranken. 50% der Töchter werden wiederum Überträgerin sein und nur in seltenen Ausnahmefällen Krankheitssymptome entwickeln.



Morbus Hunter; x-chromosomal-rezessiver Erbgang

Ein betroffener Vater kann die Mutation nicht an seine Söhne weitergeben; jedoch werden alle Töchter Überträgerinnen sein.

In Deutschland wird derzeit die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr (Inzidenz) auf 1,3 pro 100.000 männliche Lebendgeburten geschätzt.

Unterschiedliche Krankheitsverläufe

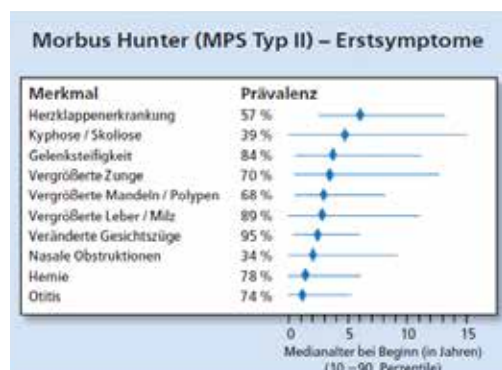
Grundlegend werden beim Morbus Hunter zwei Verlaufsformen unterschieden. Während die schwere oder neuronopathische Verlaufsform mit einer Mitbeteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) einhergeht und bereits in der Kindheit zu einer ausgeprägten geistigen Behinderung führen kann, sind die nicht-neuronopathischen Patienten hiervon nicht oder nur leicht betroffen.

Erste Krankheitssymptome

Erste Krankheitssymptome treten zumeist zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr auf. Neben Nabel- und/oder Leistenbrüchen sind häufige Infektionen der oberen Atemwege, vergrößerte Rachenmandeln und Polypen, vergrößerte Gesichtszüge, Gelenkkontraktionen sowie eine pathologische Vergrößerung von Leber und Milz (Hepatosplenomegalie) zwar



Vergrößerte Gesichtszüge mit abgeflachter Nase, dicken Lippen und vergrößerte Zunge sind in jeder Altersstufe charakteristisch für den Morbus Hunter



Häufige Erstsymptome des Morbus Hunter

häufig, leider jedoch nicht sehr spezifisch für den Morbus Hunter. Hinzu kommt, selbst bei Geschwisterkindern, ein sehr variabler Krankheitsverlauf.



Dr. med. Jörg Reinke



14-jähriger, neuronopathischer Hunter-Patient mit Mutter und Team der Villa Metabolica

Klinische Symptome

Die sichtbaren und auffälligsten Merkmale des Morbus Hunter sind ein disproportionierter Kleinwuchs, dichte Augenbrauen, eine flache und eingesunkene Nasenwurzel, vorstehende Wangenknochen, breite Lippen sowie eine vergrößerte Zunge und verdicktes, buschiges Haar bei großem Kopfumfang. Bei einigen Patienten finden sich weiterhin knötchenartige, oft weißliche Hautverdickungen (Peau d'orange).

Das Muskuloskelettsystem ist bei allen Patienten betroffen; neben Wirbelsäulendeformitäten (Skoliosen und Kyphosen) stehen hier insbesondere Kontrakturen und Deformitäten zahlreicher großer und kleiner Gelenke mit einem

hieraus resultierenden Mobilitätsverlust im Vordergrund. Die generalisierte knöcherne Beteiligung wird auch unter dem Begriff Dysostosis multiplex zusammengefasst und liefert schon im Röntgenbild oftmals signifikante Hinweise für das Vorliegen einer Mukopolysaccharidose. Typischerweise haben die Hunter-Patienten Hüftdysplasien und entwickeln im Verlauf progrediente Genua valga (X-Beine) sowie eine Spitzfußstellung.

Durch Speicherung von Glykosaminoglykanen in die Rückenmarkshäute und die Bandstrukturen der Wirbelsäule kann es insbesondere am Übergang des Kopfes zur Halswirbelsäule (kraniozervikaler Übergang) zu einer Verengung des Wirbelsäulenkanals und einer Druckschädigung des Rückenmarks kommen. Dauerhafte neurologische Ausfälle und Lähmungen können auftreten und nur durch eine rechtzeitige operative Druckentlastung (Dekompression) verhindert werden.

Eine periphere Nervenschädigung durch Gelenkdeformitäten und Ablagerungen der Glykosaminoglykane zeigt sich am Handgelenk durch Kompression des Nervus medianus (Karpaltunnelsyndrom). Hierbei entwickeln die Patienten Schmerzen in den Händen mit Ausstrahlung in den Arm mit Sensibilitätsstörungen der Finger I-III und einer im Verlauf optionalen Lähmung der Daumenballenmuskulatur. Spätestens bei Auftreten von Lähmungen sollte operativ dekomprimiert werden.

Bei der neuronopathischen Verlaufsform zeigt sich die Mitbeteiligung des Zentralnervensystems (ZNS) zunächst durch eine psychomotorische Entwicklungsstörung im Kleinkindalter, welche sich im Verlauf der Erkrankung zu einer schweren Demenz entwickeln kann. Weiterhin treten bei etwa der Hälfte aller neuronopathischen Patienten epileptische Anfälle auf, welche jedoch meist erfolgreich medikamentös behandelt werden können. Bei einigen Patienten kommt es weiterhin zu einer Resorptionsstörung der Hirnflüssigkeit (Liquor). Klinisch finden sich bei diesen Patienten Verhaltensauffäl-

ligkeiten, Gangstörungen, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Durch permanente Ableitung des Liquors in den Bauchraum (ventrikulo-peritonealer Shunt) sind die Krankheitssymptome zumeist bei rechtzeitiger Therapie reversibel.

Kardiovaskuläre Veränderungen sind insbesondere im späteren Krankheitsverlauf häufig und komplikationsreich. Durch eine zunehmende Speicherung in die Herzklappen (häufig Mitralklappen- und/oder Aortenklappen), können diese nicht mehr richtig schließen (Insuffizienz) oder öffnen (Stenose). Darüberhinaus lagert sich Speichermaterial im Herzmuskel ab, weshalb sich Kardiomyopathien und Herzrhythmusstörungen mit daraus folgenden Einschränkung der Herzfunktion entwickeln können.

Obstruktionen der Atemwege tragen entscheidend zu dem erhöhten Narkoserisiko der Hunter-Patienten bei. Neben vergrößerten Rachenmandeln und Polypen sowie einer Makroglossie sind Trachealstenosen ursächlich. Weiterhin führen die deformierten und abnorm stehenden Rippen in Kombination mit dem reduzierten Lungenvolumen zu einer eingeschränkten Lungenfunktion. Ebenfalls sind Schlafapnoe-Syndrome häufig, weshalb viele Patienten nachts mit einem CPAP-Beatmungsgerät versorgt werden müssen.

Häufige HNO- und Atemwegsinfektionen sind im Kindesalter charakteristisch für einen Morbus Hunter; chronische Mittelohrentzündungen tragen im Verlauf, neben Otosklerosen, bei den meisten Patienten zu der Entwicklung einer hörgeschädigten Schwerhörigkeit bei.

Die augenärztliche Diagnostik zeigt bei einigen Patienten eine Degeneration der Netzhaut mit Nachtblindheit sowie Glaukome und Atrophien des Sehnervs. Entgegen den anderen MPS-Typen ist beim Morbus Hunter keine Trübung der Hornhaut zu finden.

Wie erfolgt die Diagnosestellung?

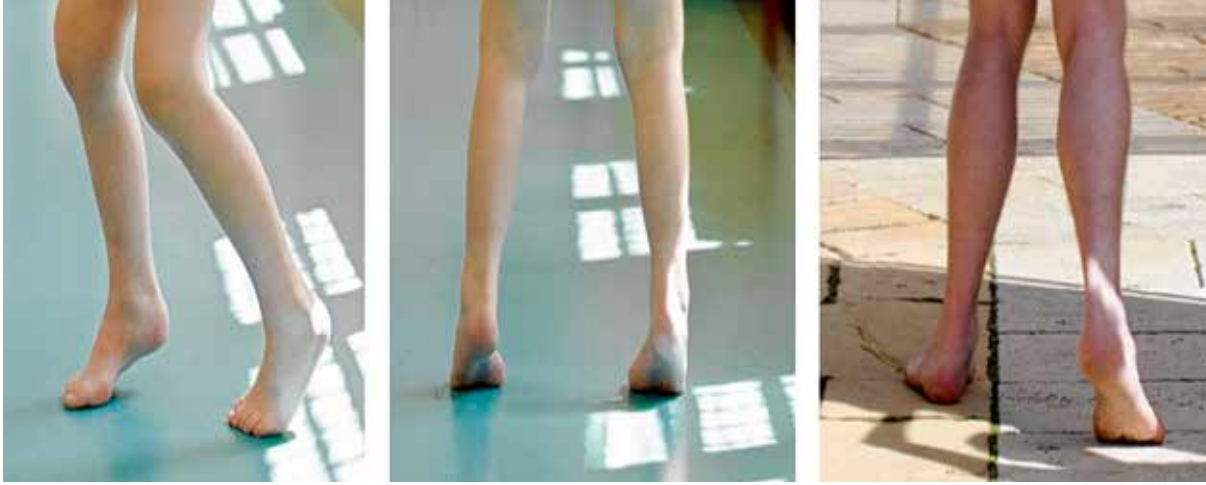
Insbesondere wenn im frühen Kindesalter die Kombination von einigen der folgenden Krankheitssymptome vorliegt, sollte an einen Morbus Hunter gedacht werden:

- Rezidivierende Infekte der oberen Atemwege
- Nabel- und Leistenbrüche
- Häufige Mittelohrentzündungen und Adenoide
- Skelettveränderungen i.S. einer Dysostosis multiplex
- Vergrößerte Gesichtszüge, „Peau d'orange“
- Psychomotorische Entwicklungsverzögerung
- Disproportionierter Kleinwuchs

Entscheidend ist, dass der behandelnde Arzt den Morbus Hunter in seine differentialdiagnostischen Überlegungen einbezieht und die erforderliche Diagnostik gemeinsam mit einem Zentrum für seltene Stoffwechselerkrankungen in die Wege leitet.



Peau d'orange – Knötchenartige, oft weißliche Hautverdickungen



Kontrakturen der Knie- und Sprunggelenke, Spitzfußstellung und Genu valgum (X-Beine)

Sie haben einen Verdacht?

Wenn Sie den Verdacht auf Morbus Hunter haben, wenden Sie sich zur diagnostischen Abklärung an ein spezialisiertes Stoffwechselzentrum. Mehr über Morbus Hunter erfahren Sie hier:

www.morbus-hunter.info
www.mps-ev.de

Unbehandelt ist die Lebenserwartung insbesondere der schwer betroffenen Patienten erheblich reduziert, weshalb einer frühen Diagnosestellung und Therapie eine besonders wichtige Bedeutung zukommt – auch um behandelbare Spätfolgen der Erkrankung zu verhindern.

Bei klinischem Verdacht auf eine Mukopolysaccharidose empfiehlt sich zunächst eine Urinuntersuchung als Screeningtest; hierbei erfolgt eine quantitative und qualitative Bestimmung der Stoffwechselprodukte (Glykosaminoglykane) im Sammelurin. Das spezifische Ausscheidungsmuster der Glykosaminoglykane gibt Hinweise darauf, welcher MPS-Typ vorliegen könnte; jedoch kann ein unauffälliges Untersuchungsergebnis eine Mukopolysaccharidose nicht sicher ausschließen.

Deshalb ist in jedem Fall zur Sicherung der Diagnose eine Blutuntersuchung erforderlich. Hierbei erfolgt für den Morbus Hunter der biochemische Nachweis einer signifikant erniedrigten Enzymaktivität der Iduronat-2-sulfatase in Leukozyten; alternativ kann auch eine Messung in Fibroblasten (Hautzellen), im Serum oder auch mit Hilfe einer Trockenblutkarte, durchgeführt werden. In jedem Fall sollte den Patienten mit MPS und deren Angehörigen eine ergänzende humangenetische Beratung und ggf. eine molekulargenetische Untersuchung angeboten werden.

Therapiemöglichkeiten

Seit 2007 steht den Patienten eine kausal wirksame Enzyersatztherapie (EET) zur Verfügung. Hierbei soll das Medikament den der Krankheit zugrunde liegenden Enzymmangel beheben. Die Enzyersatztherapie wird einmal wöchentlich als intravenöse Infusion verabreicht.

Klinische Studien zeigten, dass das Medikament bei den Patienten zu einer Steigerung der Ausdauer und Mobilität sowie zu Verbesserungen der Lungenfunktion führen kann. Weiterhin sind unter der Therapie Leber- und Milzvolumen ebenso wie die Ausscheidung der Glykosaminoglykane im Urin rückläufig. Bei fast der Hälfte der Patienten normalisierte sich unter der Therapie die pathologische Verdickung der Herzmuskulatur (Kardiomyopathie). Bedauerlicherweise hat die Enzyersatztherapie keinen direkten therapeutischen Effekt auf die Symptome des Zentralnervensystems, da sie die sogenannte Blut-Hirn-Schranke (physiologische Barriere zwischen Blutkreislauf und dem ZNS) nicht durchdringen kann.

Aufgrund der Vielzahl der Krankheitssymptome ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Ärzten und Schwestern aus fast allen medizinischen Fachbereichen erforderlich – neben Kinderärzten sind Neurologen, Kardiologen, Neurochirurgen, Orthopäden, HNO-Ärzte, Augenärzte, Humangenetiker, Narkoseärzte, Psychiater, Internisten, Humangenetiker, Chirurgen und Radiologen an den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in den Zentren für seltene Stoffwechselerkrankungen beteiligt.

Neben den vielfältigen, symptomatischen Therapiemöglichkeiten der unterschiedlichen, klinischen Fachbereiche sind intensive physio- und ergotherapeutische sowie logopädische Therapieverfahren sowie eine psychologische Betreuung der Patienten und deren Familien von großer Bedeutung für den Krankheitsverlauf.

Zusammenfassend ist der Morbus Hunter nicht nur eine seltene, sondern auch eine zu selten diagnostizierte angeborene Stoffwechselerkrankung, welche aufgrund der zahlreichen Organmanifestationen als Multisystemerkrankung gilt.

Wesentlich für den Krankheitsverlauf ist die Mitbeteiligung des Zentralnervensystems, welche zu schweren, komplikationsreichen Krankheitsverläufen und einer ausgeprägten geistigen Retardierung führen kann.

Eine möglichst frühe Diagnosestellung und ein früher Beginn mit der seit 2007 zur Verfügung stehenden Enzyersatztherapie sind, ebenso wie eine umfassende interdisziplinäre Betreuung der Patienten, für den Krankheitsverlauf von hoher therapeutischer Relevanz.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Villa Metabolica**
 Universitätsmedizin Mainz
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Dr. med. Jörg Reinke
 Prof. Dr. med. J. Hennermann
 Langenbeckstraße 1
 55131 Mainz
 Tel.: 06131/17-5754 Zentrale
 Fax: -5672
www.villa-metabolica.de

■ **Shire Deutschland GmbH**
 Friedrichstraße 149
 10117 Berlin
 Tel: 030/206582-0
 Fax: 030/206582-100
www.shire.de
www.morbus-hunter.info
serviceHGT@shire.com

■ **Gesellschaft für Mukopolysaccharidosen e.V.**
 Geschäfts- und Beratungsstelle:
 Pappelweg 6
 63741 Aschaffenburg
 Tel.: 06021/858373
 Fax: 06021/858372
 E-Mail: info@mps-ev.de
www.mps-ev.de

Literatur



Normale Infektanfälligkeit oder Immunschwäche?

Eltern wissen, dass Erkältungskrankheiten bei kleinen Kindern nichts Ungewöhnliches sind. Kinder werden mit einem auf etwa sechs Monate begrenzten Nestschutz durch das mütterliche Abwehrsystem geboren.



Prof. Dr. Stephan Ehl untersucht eine kleine Patientin in der Kinderambulanz des CCI.

Fotografin: Britt Schilling



Prof. Dr. med. Stephan Ehl,
Medizinischer Direktor und
Sprecher des CCI

hr eigenes Immunsystem muss erst reifen und lernen, selbst und fremd zu unterscheiden, und Erreger wirkungsvoll zu bekämpfen. Deshalb sind Säuglinge und Kleinkinder erst einmal anfälliger für Infekte als Erwachsene, und häufige Erkältungen alleine sind noch kein Grund zur großen Besorgnis. Was aber, wenn die Infekte nicht harmlos bleiben und immer wiederkehren? Es zu ungewöhnlich häufigen Mittelohrentzündungen, gefährlichen Lungen- oder Hirnhautentzündungen kommt? Wenn Antibiotika nicht wirklich helfen? Bei diesem Bild werden Kinderärzte misstrauisch. Diese hartnäckigen und schweren Infektionen können ein Anzeichen dafür sein, dass eine angeborene Immunschwäche vorliegt.

Immundefizienz ist schwer zu fassen

Prof. Dr. Stephan Ehl, Kinderarzt am Universitätsklinikum Freiburg und Medizinischer Direktor des Centrums für Chronische Immundefizienz (CCI) ist spezialisiert auf die Erkennung und Behandlung solcher Fälle. Angeborene Immunschwächen, auch als Immundefizienz oder Immundefekt bezeichnet, sind seltene, erblich bedingte Fehlfunktionen des Immunsystems. Bis heute wurden mehr als 200 unterschiedliche angeborene Immundefekte beschrieben. Die Krankheitsbilder der verschiedenen Immundefekte können sehr unterschiedlich sein. Die Funktion verschiedener Immunzellen kann beeinträchtigt sein. Häufig kann das Immunsystem keine oder zu wenig Antikörper herstellen, oft kombiniert mit anderen Fehlfunktionen des Immunsystems, wie beispielsweise überschießende Abwehrreaktionen gegenüber körpereigenen Zellen (Autoimmunität). Die Patienten sind anfällig für Infektionen, es kommt zu Entzündungen und im schlimmsten Fall zu schweren Organschäden. Weil primäre Immundefekte sel-

tene Erkrankungen sind und die Symptome unterschiedlich und häufig unspezifisch sind, kommt meist erst spät der Verdacht auf, dass es sich um einen Immundefekt handeln könnte. Oft wird zu lange versucht, die häufigen Infektionen ausschließlich mit Antibiotika und der Behandlung der Symptome in den Griff zu bekommen. Leider kommt es auch heute noch vor, dass Patienten mit angeborener Immundefizienz irreversible Organschäden erleiden, weil die Erkrankung nicht rechtzeitig erkannt und richtig behandelt wird. Deshalb ist es wichtig, die Warnzeichen für eine mögliche Immundefizienz zu kennen (s. Kasten folgende Seite).

Immundefizienz kann die Folge sehr unterschiedlicher Krankheitsbilder sein. Immundefekte müssen nicht immer angeboren sein. Sie können auch erworben werden, das heißt durch äußere Einwirkungen entstehen. Beispielsweise kann die Infektion mit dem HI-Virus durch die Zerstörung der T-Helferzellen zu Immundefizienz führen. Die Einnahme von Medikamenten, wie sie bei der Chemotherapie oder nach Organtransplantation zum Schutz vor einer Organabstoßung eingesetzt werden, kann ebenfalls Ursache für eine Immundefizienz sein. Chronische Entzündungskrankheiten wie Rheuma oder entzündliche Darmerkrankungen und deren Behandlung mit Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken, gehen manchmal mit Immundefizienz einher.

Primäre Immundefekte sind zwar angeborene Fehlfunktionen des Immunsystems, aber sie zeigen sich nicht immer schon im Kindesalter. Das variable Immundefektsyndrom (CVID) zeigt sich beispielsweise oft erst bei Erwachsenen, häufig erst zwischen Mitte zwanzig und vierzig.

Beim kombinierten Immundefekt (CID) sind sowohl die Antikörperbildung, wie auch die zelluläre Immunabwehr beeinträchtigt. Typisch sind Infekti-



Prof. Dr. med. Bodo Grimbacher,
Wissenschaftlicher
Direktor des CCI

onen mit opportunistischen Erregern, wie dem Cytomegalie-Virus, die beim Gesunden selten zur Erkrankung führen, aber bei CID Patienten schwere Krankheitsbilder verursachen können. Die schwere Form des kombinierten Immundefekts, die Severe Combined Immunodeficiency (SCID), ist der schwerste bekannte Immundefekt und bereits im Säuglingsalter lebensbedrohlich.

Alle angeborenen Immundefekte sind seltene Immunerkrankungen: Sie treten in Deutschland nur bei ungefähr einer von 5.000 Personen auf. Durch die Seltenheit der Erkrankungen kann die eindeutige Diagnose oft erst in Kliniken gestellt werden, die auf die Behandlung von Immunde-

fizienz spezialisiert sind und häufig Patienten mit dieser Erkrankung sehen. Mit Hilfe der Beurteilung des klinischen Bilds, der Laborwerte und bildgebenden Verfahren wie Röntgen oder Ultraschall und wenn nötig auch durch genetische Tests, kann die Immunerkrankung sicher diagnostiziert und eine Behandlung eingeleitet werden.

Therapie bei Immundefizienz (s. auch Kasten unten)

Immunglobuline

Bei der Therapie mit Immunglobulinen werden die den Patienten fehlenden Antikörper ersetzt. Die Zuführung von Immunglobulinen kann monatlich als Infusion über die Vene oder einmal pro Woche subkutan über das Unterhautfettgewebe erfolgen. Für erwachsene Patienten gibt es zusätzlich auch die Möglichkeit, durch die Hyaluronidase-unterstützte, subkutane Immunglobulin-Therapie 1 mal im Monat eine größere Menge von Immunglobulinen unter die Haut zu applizieren. Die subkutane Verabreichung bietet gegenüber der venösen Infusion den Vorteil, dass sie auch zu Hause angewendet werden kann und die Patienten dafür nicht in die Klinik oder Praxis kommen müssen.

Ebenso wie körpereigene Antikörper können die als Medikament zugeführten Immunglobuline Erreger erkennen, für das Immunsystem kenntlich machen und Infektionen verhindern oder abschwächen. Immunglobuline helfen manchmal auch gegen überschießende Reaktionen des Immunsystems, die sich gegen eigenes Körpergewebe richten.

Stammzelltransplantation

Bei manchen Immundefekten, wie beispielsweise SCID, kann das Immunsystem so schwer beeinträchtigt sein, dass der Einsatz von Immunglobulinen und

Die Warnzeichen für einen Immundefekt erkennen

Bei Kindern (4,5):

- Mehr als zwei Lungenentzündungen pro Jahr
- Mehr als zwei schwere Nasennebenhöhlen-Entzündungen im Jahr
- Mehr als acht neue Ohr-Infektionen in einem Jahr
- Knochenmarks- und Hirnhautentzündungen oder schwere Infektionen
- Dauerhafter Belag im Mund nach dem 1. Lebensjahr
- Erkrankungen durch normalerweise ungefährliche Bakterien
- Unklare Rötungen bei Säuglingen an den Händen und Füßen (Graft-vs.-Host-Disease)
- Wiederkehrende tiefe Haut- oder Organabszesse
- Mehr als zwei Monate Antibiotikatherapie ohne Wirkung oder intravenöse Antibiotikatherapie
- Primäre Immundefekte in der Familie
- Durch Impfungen ausgelöste Erkrankungen
- Geringes Wachstum, geringes Körpergewicht

Bei Erwachsenen (6):

- Vier oder mehr Infektionen innerhalb eines Jahres, die mit Antibiotika behandelt werden mussten (Ohrentzündung, Bronchitis, Nasennebenhöhlenentzündung, Lungenentzündung)
- Wiederkehrende Infektionen oder eine Infektion die eine verlängerte Antibiotikatherapie benötigt
- Zwei oder mehr schwere bakterielle Infektionen (Knochen- und Knochenmarksentzündung, Hirnhautentzündung, Septikämie, Gewebsentzündung)
- Zwei oder mehr radiologisch nachgewiesene Lungenentzündungen innerhalb von drei Jahren
- Infektion mit ungewöhnlicher Lokalisation oder mit ungewöhnlichem Erreger
- Primärer Immundefekt in der Familie bekannt

anderen Medikamenten nicht ausreicht, um die Krankheit in den Griff zu bekommen. Dann kann eine Stammzelltransplantation die einzige Therapieoption darstellen. Hierbei werden Stammzellen aus dem Knochenmark eines passenden, gesunden Spenders übertragen. Damit die transplantierten Stammzellen nicht als fremde Zellen vom Körper abgestoßen werden, muss vor der Transplantation das Immunsystem des Patienten mit Chemotherapie behandelt werden. Durch die Stammzelltransplantation kann der Immundefekt dauerhaft geheilt werden.

Monatliche subkutane Immunglobulinbehandlung für Erwachsene

Die monatliche subkutane Immunglobulintherapie wird nur 1 Mal im Monat mit einer Infusionspumpe zu Hause durchgeführt. Diese Therapie ist die geeignete Behandlungsform für Patienten mit dem Wunsch nach weniger Nadelstichen sowie mehr Unabhängigkeit und Flexibilität im Alltag. Ermöglicht wird dies durch die Gabe des rekombinanten humanen Enzyms Hyaluronidase, welches vorübergehend die Durchlässigkeit des subkutanen Gewebes erhöht. Damit können Mengen bis zu 600 ml Immunglobulin pro Infusionsstelle unter die Haut verabreicht und vom Körper aufgenommen werden. Folglich muss weniger häufig behandelt werden.

Die erste Behandlung wird beim Arzt durchgeführt. Zusätzlich ist eine medizinische Fachkraft anwesend, die in der Betreuung von Patienten mit geschwächtem Immunsystem und in der Durchführung einer Heimselbsttherapie erfahren ist. Der Arzt bestimmt die individuell notwendige Menge an Immunglobulin sowie die Infusionsgeschwindigkeit. Auch die Auswahl der geeigneten Infusionspumpe obliegt dem behandelnden Fachmediziner.



Referenzen:

- Cavazzana-Calvo M, Fischer A, Hacein-Bey-Abina S und Aiuti A (2012) Gene therapy for primary immunodeficiencies: Part 1. *Current Opinion in Immunology* 24(5): 580–584.
- Aiuti A, Bacchetta R, Seger R, Villa A und Cavazzana-Calvo M (2012) Gene therapy for primary immunodeficiencies: Part 2. *Current Opinion in Immunology* 24(5): 585–591.
- Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. (2014) Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nature Medicine* (published online).
- <http://www.dsai.de/immundefekte/diagnose/infos-fuer-aerzte.html>.
Besucht am 16. Februar 2015.
- <http://www.info4pi.org/library/educational-materials/10-warning-signs>.
Besucht am 17. Februar 2015.
- <http://esid.org/Resources/6-Warning-Signs-for-PID-in-Adults>.
Besucht am 17. Februar 2015.



Gentherapie

In der klinischen Erprobung ist die Gentherapie als Behandlungsmöglichkeit von lebensbedrohlichen Formen der Immundefizienz, bei denen eine Stammzelltransplantation aufgrund des Fehlens eines passenden Spenders nicht durchgeführt werden kann. Voraussetzung dafür ist, dass die Genmutation, die die Immundefizienz verursacht, bekannt ist. Dann kann versucht werden, diese Mutation in den Stammzellen des Patienten zielgerichtet zu reparieren. Der große Vorteil gegenüber der Stammzelltransplantation ist, dass der genetische Fehler in den eigenen Zellen des Patienten behoben werden kann und keine körperfremden Zellen transplantiert werden müssen (1,2). Auch wenn die Gentherapie große Hoffnungen für die Behandlung von schwerer Immundefizienz birgt, bedarf es noch weiterer Erforschung und Erprobung, um die Sicherheit und die Erfolgsquote des Verfahrens zu erhöhen.

Von Immundefekten lernen

Die beste Voraussetzung für die Auswahl der besten Therapie für Patienten mit einem Immundefekt ist zu wissen, welches Gen betroffen ist und welche Abwehr- oder Regulationsmechanismen durch die Mutation beeinträchtigt werden. Daran forschen Wissenschaftler des CCI. Angeborene Immundefekte gehen oft auf eine Mutation in einem einzigen Gen zurück. Das macht sie zu idealen Modellen für die Erforschung des Immunsystems. Wenn die Auswirkungen einzelner Gendefekte auf die Funktion des Immunsystems bekannt sind, können nicht nur die Immundefekte gezielter behandelt werden, sondern das Wissen hilft auch beim Verständnis komplexerer Immunerkrankungen, wie beispielsweise Multipler Sklerose oder Rheumatoider Arthritis.

Durch Forschungsgruppen des CCI wurden schon mehrere neue Gene entdeckt, bei denen Mutationen Immundefekte verursachen. So entdeckte die Forschungsgruppe des Arztes und wissenschaftlichen Direktors des CCI, Prof. Dr. Bodo Grimbacher, im vergangenen Jahr bei einer Patientengruppe Mutationen im CTLA4 Gen, die die regulatorische Funktion der T-Zellen im Immunsystem beeinträchtigen (3). Regulatorische T-Zellen haben die wichti-

ge Aufgabe, die Immunantwort anderer T-Zellen zu hemmen. Das ist deshalb von großer Bedeutung, weil nur so gewährleistet werden kann, dass die Immunzellen ihren Angriff gegen Infektionserreger nach erfolgreicher Arbeit wieder einstellen und nicht gegen gesunde körpereigene Zellen richten. Bei den von dem Gendefekt betroffenen Patienten zeigt sich eine Vermehrung von T-Lymphozyten, Antikörpermangel, häufige Infekte der Lunge und der oberen Atemwege sowie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Die Forscher vermuten, dass CTLA4 nicht nur bei seltenen Immundefekten, sondern vielleicht auch bei vielen anderen Immunerkrankungen eine Rolle spielen könnte. Das eröffnet die Möglichkeit, gezielt Medikamente zu entwickeln, die die Wirkung von CTLA4 verstärken, um überschießende Immunreaktionen zu hemmen, oder die CTLA4-Wirkung unterdrücken, um gewünschte Abwehrreaktionen, beispielsweise gegen Krebszellen, zu fördern.

Forschung, Diagnose und Behandlung unter einem Dach

Der große Vorteil des CCI ist, dass es sich sowohl der Diagnose und Behandlung von Immundefekten als auch der Erforschung des Immunsystems widmet. Die Einrichtung eines spezialisierten Behandlungszentrums für Immundefekte macht Sinn, weil sich nur durch die Zusammenführung von Experten verschiedener Fachrichtungen an einem Zentrum, so seltene und gleichzeitig vielschichtige Erkrankungen wie angeborene Immundefekte optimal behandeln lassen. Neben einer Kinder- und einer Erwachsenenambulanz für Immundefekte, ist auch eine spezialisierte HIV-Ambulanz am CCI angesiedelt. Eine moderne Diagnostik-Einheit ermöglicht eine schnelle und genaue Diagnose, ob ein Immundefekt dem Krankheitsbild zugrunde liegt. Patienten können am CCI alle Behandlungsmöglichkeiten für Immundefizienz, einschließlich der Stammzelltransplantation bei Kindern und Erwachsenen, angeboten werden.

Patienten mit Immundefekten kommen die Erkenntnisse aus der Forschung am CCI, beispielsweise durch bessere Diagnosemöglichkeiten und neue Therapieansätze, zugute. Die behandelten Patienten können wiederum durch eine Studienteilnahme und Blutproben zur weiteren Erforschung von Immunerkrankungen beitragen.

Das Wissen und die Erfahrung des CCI mit der Behandlung von angeborenen Immundefekten, können auch die Diagnose und Behandlung anderer Erkrankungen mit Beteiligung des Immunsystems unterstützen. Der wissenschaftliche Austausch und die enge Kooperation unterschiedlicher Fachrichtungen werden durch die wöchentlichen CCI-Konferenzen und die regelmäßige Veranstaltung transnationaler Konferenzen gewährleistet. Als Deutschlands einziges integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum für Immundefekte, wird das CCI seit 2008 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.

Informationen

■ Centrum für Chronische Immundefizienz

Universitätsklinikum Freiburg
Breisacher Straße 117
79106 Freiburg
Tel. +49 (0)761 270-77550
Fax. +49 (0)761 270-77600
E-Mail: cci-uni@uniklinik-freiburg.de
Web: www.cci.uniklinik-freiburg.de

■ Baxter Deutschland GmbH

Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
www.baxter.de

■ Patientenbroschüre



■ Deutsche Selbsthilfe Angeborene Immundefekte e.V.

Hochschätzen 5
83530 Schnaitsee
Tel. 08074 / 8164
Fax 08074 / 9734
Email: [info\(at\)dsai.de](mailto:info(at)dsai.de)

*Die Autoren spenden Ihr Honorar einer
Vereinigung zur Erforschung und
Behandlung von Immunerkrankungen.*

Interview mit Frau Dr. med. Viola Moser zum Thema Brustvergrößerung

Hochwertige Implantate – eine sichere und patientengerechte Option

Die Brustvergrößerung mit Silikonimplantaten ist nach wie vor der beliebteste ästhetische Eingriff in Deutschland. Dies belegt eine aktuelle Umfrage der Deutschen Gesellschaft für Ästhetische und Plastische Chirurgie (DGÄPC). Antworten auf die wichtigsten Fragen rund um das Thema gibt Frau Dr. med. Viola Moser, Fachärztin für Plastische und Ästhetische Chirurgie in Berlin.



Redaktion: Auf was sollten Frauen generell achten, wenn sie sich für eine Brust-OP entscheiden?

Dr. Moser: Ein sehr wichtiger Faktor ist die individuelle und vertrauensvolle Beratung durch einen erfahrenen Plastischen Chirurgen im Vorfeld. Jede Patientin sollte wissen, welche Risiken der Eingriff mit sich bringt und gut aufgeklärt sein. Für mich ist es besonders wichtig zu erfahren, was genau sich die Patientin wünscht und welche Vorstellungen sie hat. Erst wenn ich das weiß und nachdem ich ihre medizinischen und anatomischen Voraussetzungen überprüft habe, kann ich sie individuell beraten. Selbstverständlich ist auch die Auswahl eines qualitativ hochwertigen Implantats von einem seriösen Hersteller ausschlaggebend für einen sicheren und erfolgreichen Eingriff. Ich arbeite zum Beispiel mit Implantaten, die in Deutschland hergestellt werden. Der Hersteller bietet nicht nur eine besonders große Auswahl, sondern auch eine lebenslange Austauschgarantie. Besonders wichtig ist darüber hinaus eine sorgfältig vorbereitete und schonend durchgeführte OP unter medizinisch einwandfreien Bedingungen.

Redaktion: Welche konkreten Risiken gibt es, und wie lassen sie sich am besten vermeiden?

Dr. Moser: Jeder operative Eingriff birgt Risiken, gerade wenn er mit einer Narkose verbunden ist. Im

Vordergrund steht die Auswahl eines erfahrenen Operateurs und, wie schon gesagt, die sorgfältige Aufklärung im Vorfeld. Mögliche Komplikationen nach dem Einsatz eines Implantats sind die Ausbildung einer mitunter schmerzhaften Verkapselung (Kapselfibrose) oder das Verdrehen (Rotation) bzw. Verschieben (Dislokation) des Implantats. Die Kapselbildung ist bis zu einem gewissen Grad normal, da die körpereigene Immunabwehr das Implantat als Fremdkörper erkennt und „umhüllt“. Die Kapsel kann sich jedoch in den Jahren nach der OP verstärken, und es kommt zu Beschwerden. Hier ist in den meisten Fällen eine erneute Operation zum Austausch der Implantate notwendig. Durch den Einsatz eines qualitativ hochwertigen Implantats, zum Beispiel mit einer texturierten oder mit Microthane® beschichteten Oberfläche, können diese Risiken jedoch auf ein Minimum reduziert werden.

Redaktion: Müssen Silikonimplantate nach einer gewissen Zeit ausgetauscht werden?

Dr. Moser: Theoretisch kann ein qualitativ hochwertiges Implantat ein Leben lang im Körper einer Frau verweilen. Ob und wann ein Implantat ausgetauscht werden muss, hängt von unterschiedlichen und individuellen Faktoren ab, die im Rahmen eines Vorgesprächs mit der Patientin ausführlich besprochen werden.



Informationen

■ **Dr. med. Viola Moser, Fachärztin für Plastische und Ästhetische Chirurgie**
Chefärztin des Zentrums für Plastische & Ästhetische Chirurgie der Schlossparkklinik Berlin
Heubnerweg 2, 14059 Berlin
Beratungspraxis:
Kurfürstendamm 37, 10719 Berlin,
Tel. 030-88707790

■ Patientenbroschüre



■ **Redaktion:** Wie sieht es aus mit der Verträglichkeit? Viele Frauen sind immer noch aufgrund des Skandals um minderwertige Implantate aus Frankreich verunsichert.

■ **Dr. Moser:** Sicherheit bieten Implantate von erfahrenen Herstellern, zum Beispiel aus Deutschland, die ein lückenloses Qualitätsmanagement und ausführliche Sicherheitstest nachweisen können. Darüber hinaus sind alle Silikonimplantate der neuen Generation mit einem speziellen kohäsiven Gel befüllt, welches nicht auslaufen kann – selbst wenn man es durchschneiden würde. Bedenken in diese Richtung sind unbegründet. Patientinnen sollten die schon genannten Faktoren, wie die Beratung im Vorfeld sowie die Implantatwahl, berücksichtigen und bei extrem günstigen Angeboten vorsichtig sein, denn Qualität hat nun einmal ihren Preis.

■ **Redaktion:** Viele Frauen haben Sorge, dass ihre Brüste nach einer Vergrößerung mit Implantaten extrem künstlich aussehen. Kann man das vermeiden?

■ **Dr. Moser:** Keine Frau muss heute mit einem künstlichen Busen à la Pamela Anderson herumlaufen, außer sie möchte es. Moderne Silikonimplantate werden mittlerweile in einer großen Vielfalt an Formen und Größen hergestellt. Es gibt runde, ovale oder anatomisch geformte Implantate. Dazu verschiedene Größen, Höhen, Durchmesser und Projektionen. Allein Deutschlands einziger Hersteller hat über 1.500 verschiedene Brustimplantate im Programm. Das heute verwendete Silikongel bewirkt darüber hinaus, dass die künstliche Brust von einer natürlichen kaum zu unterscheiden ist. Ein

weiterer Faktor für ein natürliches Ergebnis ist die Wahl der OP-Methode. Implantate werden heute in der Regel unter den Brustmuskel gelegt. Das hat viele Vorteile, unter anderem ist das Implantat dadurch von außen kaum zu fühlen oder zu sehen.

■ **Redaktion:** Welche weiteren Vorteile bietet diese OP-Methode? Nutzen Sie diese Technik?

■ **Dr. Moser:** Ich arbeite ausschließlich mit dieser Methode, bei der das Implantat unter sämtliche Brustmuskeln gelegt wird, so dass es völlig von der Muskulatur bedeckt ist. Wird die OP sorgfältig durchgeführt, ist nicht nur das optische Ergebnis absolut natürlich, es entsteht auch keinerlei Fremdkörpergefühl. Dadurch, dass das Implantat stabil unter dem eigentlichen Brustgewebe sitzt, ist darüber hinaus sowohl eine sichere Brustkrebsvorsorge als auch das Stillen nach einer Schwangerschaft problemlos möglich – zwei wichtige Faktoren im Rahmen einer Brust-OP.

■ **Redaktion:** Worauf sollten Patientinnen nach dem Eingriff achten?

■ **Dr. Moser:** Nach der OP sollte eine gewisse Karenzzeit eingehalten werden, in der auf Sport und schweres Tragen oder Heben verzichtet wird. Ein spezieller Kompressionsgurt unterstützt den Heilungsvorgang und vermeidet Komplikationen. Mit meinen Patientinnen bleibe ich in der Regel auch nach der OP im Kontakt, empfehle eine regelmäßige medizinische Nachkontrolle und die Narbenpflege mit speziellen Salben.

Vielen Dank Frau Dr. Moser!

Die wichtigsten Fragen zur Brust-OP auf einen Blick. Was sagt die Expertin?

Können Brustimplantate im Körper platzen und auslaufen?

Nein. Moderne Silikonimplantate sind mit einem speziellen hoch vernetzten Gel befüllt. Dieses kann nicht auslaufen, selbst wenn man das Implantat durchschneiden würde. Bedenken in diese Richtung sind unbegründet.

Kann ich mit einem Brustimplantat fliegen oder tauchen?

Ja. Nach der Einhaltung einer gewissen Schonzeit im Anschluss an den Eingriff ist die Ausübung jeglicher Sportart problemlos möglich.

Kann ich mit einem Brustimplantat nach der Schwangerschaft stillen?

Ja. Die Stillfunktion wird, soweit grundsätzlich vorhanden, durch ein Implantat in der Regel nicht eingeschränkt. Auch hier ist die Wahl der richtigen OP-Methode ein wichtiger Faktor.

Ist die Brustkrebs-Vorsorge für Implantatträgerinnen sicher?

Ja. Wird das Implantat im Rahmen der OP unter den Brustmuskel gelegt, ist die Vorsorge auch nach dem Eingriff uneingeschränkt möglich.

Bleiben meine Brüste auch mit Implantaten empfindsam?

Ja. Vorausgesetzt der Eingriff wird durch einen erfahrenen Arzt

unter medizinisch einwandfreien Bedingungen sorgfältig durchgeführt.

Ist das Implantat für mich und meinen Partner deutlich spürbar?

Nein. Das heute verwendete Silikongel sorgt dafür, dass die künstliche Brust von einer natürlichen weder optisch noch haptisch kaum zu unterscheiden ist und nach der Operation keinerlei Fremdkörpergefühl entsteht, insbesondere wenn das Implantat unter allen Brustmuskeln platziert wurde.

Haben alle Brustimplantate die gleiche künstliche Form?

Nein. Moderne Silikonimplantate werden mittlerweile in runder, ovaler oder anatomischer Form hergestellt. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl an Größen, Höhen und Projektionen, so dass für jede Frau und jeden Körper ein individuell passendes Implantat ausgewählt werden kann.



Dr. med. Viola Moser

Implantat ist nicht gleich Implantat

Deutsche Markenprodukte stehen weltweit für Qualität und Präzision – das gilt auch für Medizinprodukte. Im hessischen Dieburg sitzt der einzige deutsche Hersteller von Silikonbrustimplantaten.



Hüllen-Produktion

Das 1986 gegründete Familienunternehmen POLYTECH Health & Aesthetics ist einer der europaweit führenden Hersteller für Silikonimplantate und weltweit in knapp 70 Ländern aktiv. Alle Prozesse – von der Produktentwicklung über die Herstellung, Sterilisation und Qualitätskontrolle bis hin zu Zulassungsmanagement, Verpackung und Lagerung – werden am Firmensitz in Hessen gesteuert und überwacht. „Gerade beim Einsatz eines Medizinproduktes sind die Qualität und vor allem die Qualitätssicherung besonders wichtig. Diese Faktoren lassen sich in Deutschland am besten gewährleisten“, erklärt Firmengründer Wilfried Hüser. „Wir arbeiten seit fast 30 Jahren eng mit Ärzten und Chirurgen zusammen, um unsere Produkte und deren Qualität stetig weiterzuentwickeln und unserem Ruf als Qualitätshersteller nachhaltig gerecht zu werden“, so Wilfried Hüser weiter.

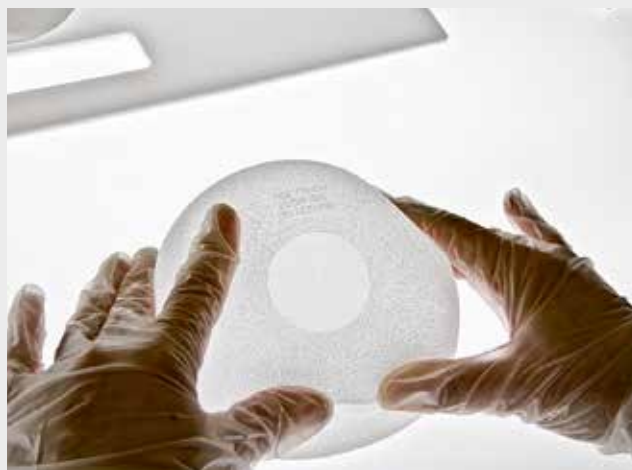


Befüllung

Über 1.500 verschiedene Implantate hat das Unternehmen im Programm, die weitestgehend in Handarbeit hergestellt werden. Brustimplantate werden mit glatter und aufgerauter Oberfläche sowie mit einer speziellen Beschichtung aus Microthane® (Mikropolyurethanschaum) angeboten. Wie alle eingesetzten Materialien ist auch das verwendete Silikon für die Langzeitimplantation zugelassen. Durch ein engmaschiges Qualitätsmanagement wird sichergestellt, dass ausschließlich Produkte in den Verkauf gehen, die alle Kontrollen und Sicherheitstests erfolgreich bestanden haben. Jedem Implantat liegt ein Implantatpass bei, der nach der OP ausgefüllt und dem Patienten ausgehändigt wird. Dort eingetragen sind der Hersteller, die Implantatbezeichnung und Patientendaten, wodurch zu jedem Zeitpunkt nachvollziehbar ist, welches Implantat eingesetzt wurde. Darüber hinaus bietet POLYTECH Health & Aesthetics ein erweitertes Garantieprogramm für Brustimplantate, das Ärzten und Patientinnen zusätzliche Sicherheit bietet.

Weitere Informationen:

www.polytech-health-aesthetics.com oder
www.facebook.com/polytechhealth.de



Sicht-Kontrolle



Belastungstest



Durchbruch in der Therapie des schweren ischämischen Schlaganfalls

Rasche Entfernung des Blutgerinnsels verbessert nachweislich das Patienten-Outcome!

Abbildung 1:
Schematische Darstellung der ineinander verschachtelten Katheter, durch die der Stent-Retriever exakt in die verschlossene Arterie des Gefäßbaums manövriert und im Blutgerinnsel entfaltet werden kann.

Der Schlaganfall ist die dritthäufigste Todesursache in Westeuropa und den USA und der häufigste Grund für eine erworbene, chronische Behinderung. Rund 180.000 Menschen erleiden pro Jahr in Deutschland einen Schlaganfall aufgrund einer akuten Durchblutungsstörung des Gehirns (ischämischer Schlaganfall). Der Hirninfarkt betrifft in 80 % der Fälle die Arterien, die das Großhirn mit Blut versorgen, insbesondere die Halsschlagader und die mittlere Hirnarterie. In 20 % der Fälle sind die Nackenschlagadern, die das Kleinhirn und den Hirnstamm versorgen, minderdurchblutet.

Der Schlaganfall ist ein Notfall!

Typische Symptome eines Schlaganfalls sind das meistens plötzliche, schlagartige Auftreten einer Halbseitenlähmung, eines Taubheitsgefühls, einer Sprachverständnis- und/oder Sprachproduktionsstörung oder einer Sehstörung mit Sehverschlechterung oder Doppelbildern. Der Schlaganfall ist ein Notfall und muss unverzüglich in den ersten Stunden nach dem Auftreten behandelt werden („Time is brain“). Dabei werden grundsätzlich Maßnahmen ergriffen, die die Durchblutung in den minderversorgten Gehirnarealen möglichst schnell wieder verbessern, um die gestörten oder sogar komplett ausgefallenen Hirnfunktionen wiederherzustellen. Bei leichteren und mittelschweren ischämischen Schlaganfällen geschieht dies ausschließlich durch die Infusion eines blutgerinnselauflösenden Medikaments in eine Armvene (systemische Lyse-Therapie mit dem Medikament rt-PA). Zuvor muss eine Computertomographie (CT) durchgeführt werden, um eine primäre Gehirnblutung als Ursache der Symptome ausschließen zu können. Läge diese vor, wäre eine Lyse-Therapie mit rt-PA kontraindiziert, da sie die Hirnblutung durch die Blutverdünnung verschlimmern würde.

Rund 15 % der ischämischen Schlaganfälle werden als „schwer“ eingestuft

Etwa 15% der Patienten erleiden einen schweren ischämischen Schlaganfall, der neben den oben genannten Symptomen in starker Ausprägung vielfach mit einer akuten Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma einhergeht. Der schwere ischämische Schlaganfall zeichnet sich durch eine hohe Letalität, und eine große Gefahr zu schweren bleibenden Schäden zu führen, aus. Ihm liegt der Verschluss einer oder mehrerer großer gehirnversorgender Arterien am Hals und/oder im Kopf zugrunde (siehe Abbildung 3 und 4). Ursachen des akuten Arterienverschlusses sind Verschleppungen (Embolien) eines größeren Blutgerinnsels aus dem Herzen oder Thrombosebildungen in vorgeschädigten, verengten Arterien (Arteriosklerose; vorrangig in der Halsschlagader). In solchen Fällen ist die intravenöse Lyse-Therapie vielfach nicht ausreichend um das Blutgerinnsel aufzulösen und die Durchblutung des Gehirngewebes rechtzeitig wiederherzustellen.

Endovaskuläre Therapie mit mechanischer Thrombektomie über einen Mikrokatheter

An dieser Stelle setzen die seit einigen Jahren verfügbaren endovaskulären (= durch die Arterie hindurch) neuroradiologischen Behandlungsmethoden des schweren ischämischen Schlaganfalls an. Hierzu schiebt der Neuroradiologe ein oder zwei ineinander verschachtelte flexible Katheter wie bei einer Herzkatheteruntersuchung über die Leistenarterie möglichst weit in die Hals- oder Nackenschlagader vor. In diesen dickeren Kathetern wird ein Mikrokatheter (Durchmesser ca. 0,5 – 0,8 mm) mitgeführt, der dann in das verschließende Blutgerinnsel (Thrombus) im Gehirn hineinmanövriert wird (Abbildung 1). Mit dem Mikrokatheter können Arterien mit einem Durchmesser von 1–2mm angesteuert werden. Durch den Mikrokatheter wird ein Stent-Retriever, der – wie der Name sagt – große Ähnlich-



PD Dr. med. Gernot
Schulte-Altedorneburg
© StKM/Steffen Leiprecht

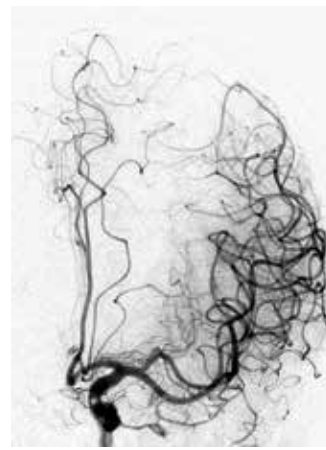
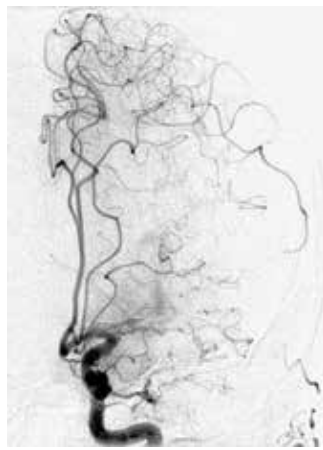
Abbildung 2: Stent-Retriever zur Entfernung von Blutgerinnseln in den Hirnarterien. Die Abbildung zeigt das pREset LITE Thrombektomieinstrument der Firma phenox (phenox GmbH, Bochum).

keit mit einem Stent hat und sich je nach Hersteller im Design der Stent-Maschen und Radialkraft etwas unterscheidet, eingebracht (siehe Abbildung 2). Durch die Entfaltung des Retrievers verfängt sich das Blutgerinnsel in dessen Maschen. Anschließend wird der mit dem Blutgerinnsel beladene Retriever zurückgezogen, während mit einer Spritze an dem dickeren Katheter gesaugt wird (=mechanische Thrombektomie). Durch das Saugen wird der Blutfluss für wenige Sekunden zum Stillstand gebracht oder sogar umgekehrt, so dass die Thrombuspartikel nicht von dem Retriever abrutschen, zurück in die Gehirnarterien wandern und an gleicher oder benachbarter Stelle einen erneuten Gefäßverschluss verursachen. Dieses Vorgehen kann – falls erforderlich – mehrfach wiederholt werden, bis das Gerinnsel vollständig aus den Gehirnarterien beseitigt wurde (siehe Abbildung 3). Das primäre Absaugen kann auch über einen flexiblen Katheter unmittelbar am Thrombus erfolgen (=Aspirations-Thrombektomie). Mittlerweile stehen die Stent-Retriever in unterschiedlichen Längen und Durchmessern zur Verfügung, so dass der Stent-Retriever der Größe der verschlossenen Arterie und damit auch der Thrombusgröße angepasst werden kann. In Ergänzung oder als Alternative zu den beschriebenen Verfahren der mechanischen Thrombektomie wird u.U. auch das bereits erwähnte blutgerinnslauflösende Medikament rt-PA direkt an Ort und Stelle in das gefäßverschließende Blutgerinnsel hineingespritzt (intra-arterielle selektive Lyse-Therapie), wo es nach wenigen Minuten anfangt zu wirken.

Nach der Indikationsstellung durch die behandelnden Neurologen und Neuroradiologen wird die endovaskuläre Schlaganfalltherapie im Katheterlabor im Beisein eines versierten Narkosearztes (Anästhesisten) durchgeführt, der den Patienten entweder nur sediert („dämpft“) oder in eine Vollnarkose versetzt. Dann kommt es besonders auf den durchführenden Neuroradiologen an, die verschiedenen Katheter und Retriever mit der entsprechenden Vorsicht innerhalb kürzester Zeit an das Blutgerinnsel zu bringen und die Wiedereröffnung (Rekanalisation) der verschlossenen Arterie(n) zu erreichen. Im Anschluss an den Eingriff wird der Patient entweder auf die neurologische Intensivstation oder auf die Schlaganfall-Spezialstation (Stroke Unit) verlegt, wo besonders in den ersten Tagen nach dem Schlaganfall der Patient engmaschig an Monitoren überwacht werden muss. Damit liegt es auf der Hand, dass ein solch komplexer Eingriff an einem Zentrum von einem interdisziplinären Team (Neuroradiologe, Neurologe, Anästhesist und Neurochirurg) durchgeführt werden sollte, das auf die Erkennung und Behandlung von Schlaganfällen spezialisiert ist.

Nicht jeder Patient ist geeignet für die endovaskuläre Therapie – time is brain!

Jedoch ist nicht jeder Patient mit einem schweren Schlaganfall für die neuroradiologische Therapie geeignet. Je länger das Zeitintervall vom Beginn



der Schlaganfallsymptomatik bis zum Beginn der Therapie, umso unwahrscheinlicher wird die (weitestgehende) Wiederherstellung der neurologischen Ausfälle („time is brain“). Ab einem individuell unterschiedlichen Zeitpunkt führt die Rekanalisation der Hirnarterie nicht mehr zu einer Rettung von gefährdeten Hirnarealen, sondern möglicherweise sogar zu einer Verschlechterung, etwa durch eine Einblutung in den Infarkt. Selbstverständlich bietet es sich an, die verschiedenen Therapieformen miteinander zu kombinieren, um durch den sofortigen Beginn der intravenösen systemischen Lyse die Zeit bis der Neuroradiologe den Mikrokatheter an das Blutgerinnsel gebracht hat, zu „überbrücken“ (=Bridging-Therapie oder kombinierte Schlaganfalltherapie) und auf diese Weise „therapielose“ Minuten zwischen den Diagnose- und Therapieschritten zu vermeiden.

Durchbruch in der endovaskulären Schlaganfalltherapie: Ergebnisse aktueller Studien belegen Wirksamkeit und großen Nutzen für den Patienten!

Nachdem Anfang 2013 drei methodisch bedenkliche Studien zur Überraschung aller Schlaganfallmediziner hochrangig veröffentlicht wurden, anhand derer die fehlende Wirksamkeit der endovaskulären Schlaganfallbehandlung belegt werden sollte, folgte nun im ersten Quartal des Jahres 2015 in rascher Folge die Publikation von vier methodisch anspruchsvollen Studien, die – wie erwartet – den großen Nutzen der endovaskulären Schlaganfallbehandlung eindrucksvoll belegten: In den Studien mit den Akronymen MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME und EXTEND IA wurden insgesamt rund 1100 Patienten mit einem schweren ischämischen Schlaganfall der vorderen Zirkulation (= arterielle Versorgungsgebiete der Halsschlagader und der mittleren Hirnarterie) innerhalb der ersten 6 Stunden nach dem Auftreten der Symptome multizentrisch und prospektiv eingeschlossen. Nach Zustimmung der Patienten erfolgte per Randomisierung die Zulassung in eine der beiden folgenden Therapiegruppen: In der „endovaskulären Patientengruppe“ wurden die Patienten mittels endovaskulärer Schlaganfalltherapie UND intravenöser Lyse-Therapie behandelt. In der „Kontrollgruppe“ wurden die Patienten hingegen (leitliniengerecht) ausschließlich mittels intravenöser Lyse therapiert. Die endovaskuläre Schlaganfalltherapie erfolgte

Abbildung 3a-c:
Fallbilder einer 76-Jährigen mit einer schweren Sprach-, Verständnis- und Bewusstseinsstörung sowie Halbseitenlähmung. Der Ehemann der Patientin hatte unverzüglich den Notarzt alarmiert. Die Katheterangiographie zeigt die mittlere Hirnarterie, die durch ein mutmaßlich aus dem Herzen stammendes Blutgerinnsel verschlossen ist (links). Nach einem Durchzug mit einem Stent-Retriever ist die Arterie wieder kräftig durchflossen (Mitte). Das rechte Bild zeigt den Stent-Retriever mit dem entfernten Blutgerinnsel.



Abbildung 4:
CT-Angiographie eines 39-Jährigen, der bei einer Fahrradtour plötzlich eine Taubheit und Schwäche des linken Arms bemerkte. Die Gehirnversorgende Arteria carotis interna (rechts) ist kurz nach ihrem Abgang aus der Arteria carotis communis verschlossen (gelber Kreis).

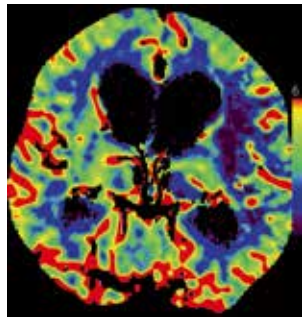
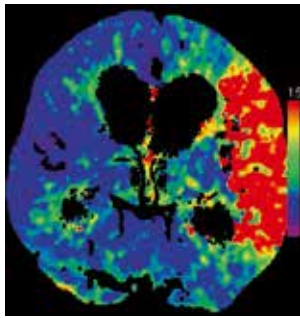
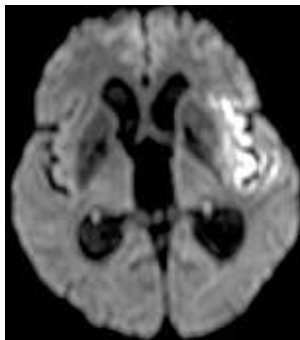


Abbildung 5: CT-Perfusionsaufnahmen (links und rechts) der 76-jährigen Patientin vor endovaskulärer Schlaganfallbehandlung. Das linke Bild zeigt das gefährdete, aber noch rettbar Hirngewebe in rot. Im rechten Bild ist das bereits zu Beginn der Therapie verlorene, infarzierte Hirngewebe in Dunkelblau zu sehen. Die kernspintomographische Kontrolle (unten) nach 1 Woche zeigt, dass der endgültige Infarkt (weiß) nach erfolgreicher Therapie an Größe nicht mehr zugenommen hat.



vaskulären Patientengruppe mehr als doppelt so häufig, nämlich in 72–86 % der Fälle, eine Wiederöffnung der verschlossenen Hirnarterie erreichen. Dementsprechend war auch das Patienten-Outcome in der endovaskulären Patientengruppe erheblich besser: Es zeigte sich, dass in der „endovaskulären Patientengruppe“ signifikant mehr Patienten (14 bis 31 %) als in der „Kontrollgruppe“ 90 Tage nach dem Schlaganfall nur geringe neurologische Ausfälle hatten und wieder ein unabhängiges Leben führen konnten, ohne auf fremde Hilfe angewiesen zu sein. Auch die Befürchtung, dass eine endovaskuläre Schlaganfallbehandlung zu einem erheblichen Zuwachs an Komplikationen (besonders Hirnblutungen) führen würde, bestätigte sich nicht. Drei der vier Studien wurden sogar vorzeitig beendet, da sich die endovaskuläre Schlaganfallbehandlung als eindeutig überlegen zeigte und ein weiterer Einschluss von Patienten in den Kontrollarm, mit dem Wissen um die eingeschränkte Wirksamkeit der reinen intravenösen Lyse-Therapie beim schweren Schlaganfall, nicht vertretbar gewesen wäre. Erste Subgruppenanalysen deuten interessanterweise darauf hin, dass auch ältere Patienten jenseits der 80 Jahre von der endovaskulären Schlaganfalltherapie profitieren.

Bis zu 30 % mehr Patienten hatten 90 Tage nach dem Schlaganfall nur geringe neurologische Ausfälle und konnten ein unabhängiges Leben führen

In der klinischen Praxis, wie auch in den genannten Studien, stellt zunächst der Neurologe die schweren Ausfälle und deren zeitlichen Beginn rasch fest und quantifiziert diese anhand einer Schlaganfall-Bewertungsskala. Anschließend wird außer einem kontrastmittellosen CT zum Ausschluss der Hirnblutung eine kontrastmittelangehobene CT-Angiographie (CTA, Abbildung 4) zum Nachweis der Hirn- und/oder Halsarterienverschlüsse angefertigt. In Schlaganfallzentren wird zudem eine CT-Perfusion (CTP) durchgeführt, anhand derer der Neuroradiologe nach einer weiteren intravenösen Kontrastmittelgabe die Gehirndurchblutung und umschriebene Durchblutungsstörungen messen, sowie in verschiedenen Farben (Abbildung 5) darstellen kann. Hierdurch ist eine rasche Abschätzung des bereits zerstörten und des potentiell noch rettbar Hirngewebes möglich, was dem Schlaganfall-Team bei der Entscheidung für oder gegen eine endovaskuläre Therapie wesentlich helfen kann.

Die eigenen Erfahrungen der vergangenen sechs Jahre unterstreichen diese ermutigenden aktuellen Studienergebnisse: Im Interdisziplinären Neurozentrum des Klinikums München-Harlaching werden jährlich mehr als 1.400 Schlaganfallpatienten aus München und den ländlichen Gebieten Süd-Ost-Bayerns behandelt. Derzeit werden rund 17 % der Patienten im Klinikum Harlaching ausschließlich mittels intravenöser systemischer Lyse behandelt; 7–9 % (ca. 110 Patienten) werden pro Jahr entweder kombiniert im Rahmen einer Bridging-Therapie oder ausschließlich endovaskulär behandelt. Hierzu steht ständig (7 Tage/Woche, 24 Stunden am Tag) ein Team aus fünf neuroradiologisch versierten, erfahrenen Fachärzten für Radiologie/Neuroradiologie zur Verfügung, das gemeinsam mit den Ärzten der auf Hirnarterienkrankungen spezialisierten Neurologischen Abteilung des Klinikums das jeweilige Vorgehen in der Akutsituation veranlasst. Es ist erkennbar, dass die Zahl der behandelbaren Patienten durch die seit 2009 konsequente Umsetzung standardisierter Diagnostik- und Behandlungspfade stetig steigt. Besonders die rasche Durchführung der Computertomographie mit CT-Angiographie und CT-Ganzhirnperfusion ermöglichen die unbedingt erforderliche, schnelle Indikationsstellung zur endovaskulären Therapie. Wie in den zitierten Studien beschrieben, hat sich auch in unserem Zentrum die Kombination aus einer initialen sofortigen systemischen intravenösen Lyse und der anschließenden mechanischen Thrombektomie mit einem Stent-Retriever (siehe Abbildung 3) als am effektivsten herausgestellt. Besonders ermutigend ist nach unserer Erfahrung, dass auch die Patienten, die uns aus Krankenhäusern ohne eine spezialisierte Neuroradiologie unter laufender Lyse-Therapie zuverlegt werden, von der endovaskulären Schlaganfalltherapie merkbar profitieren. In Übereinstimmung mit den aktuellen Studien haben wir ebenfalls beobachtet, dass dieses therapeutische Vorgehen sogar die Defizite älterer Patienten (75 – 95 Jahre (!)) vielfach positiv beeinflusst. In jedem Fall müssen vor Therapieeinleitung mit den Patienten persönlich, oder – wenn dies aufgrund der neurologischen Defizite nicht möglich ist – mit den Angehörigen, die individuelle Prognose und mögliche Komplikationen besprochen werden.

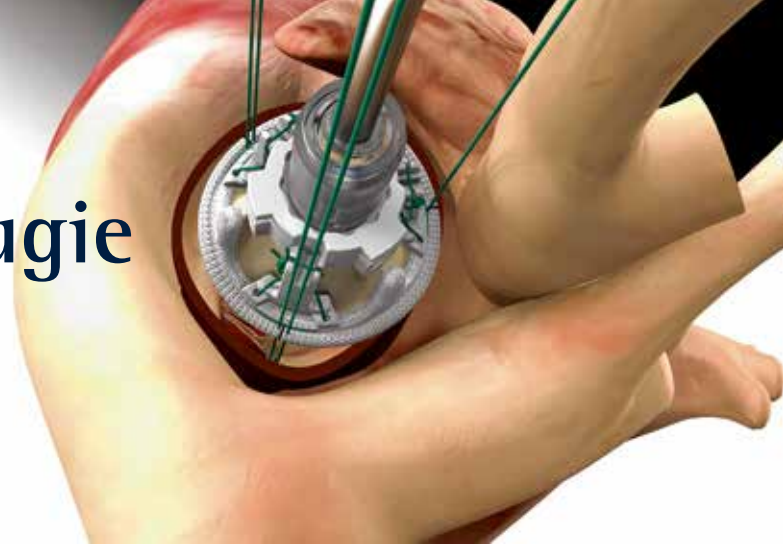
Zusammenfassend hat die Anwendung der neuen neuroradiologischen Schlaganfalltherapie-Techniken durch mehrere wissenschaftliche Studien endlich den verlässlichen Nachweis erbracht, Todesfälle und schwere Behinderungen der Patienten nach einem schweren ischämischen Schlaganfall erheblich zu reduzieren. Es ist davon auszugehen, dass die endovaskuläre Schlaganfalltherapie in den kommenden Monaten in die Leitlinien der Fachgesellschaften aufgenommen wird. Damit wird die endovaskuläre Schlaganfallbehandlung in Kürze ein verbindliches therapeutisches Verfahren in Kliniken sein, die auf Schlaganfallbehandlungen spezialisiert sind.

Abbildungen 1 und 2 wurden zur Verfügung gestellt von: phenox GmbH, Bochum, www.phenox.net

Informationen

■ Privatdozent Dr. med. Gernot Schulte-Altdorneburg
Chefarzt des Institutes für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin
Städtisches Klinikum München GmbH, Klinikum Harlaching
Sanatoriumsplatz 2
81545 München
Tel.: 089-6210-0 Zentrale
Fax: 089-6210-2609
www.klinikum-harlaching.de

Minimalinvasive Aortenklappenchirurgie im Jahr 2015



Die Aortenklappenstenose ist in Europa und Nordamerika der häufigste erworbene Klappenfehler.

Im Alter > 65 Jahre sind mehr als 3 % der Bevölkerung betroffen [Nkomo et al Lancet 2006].

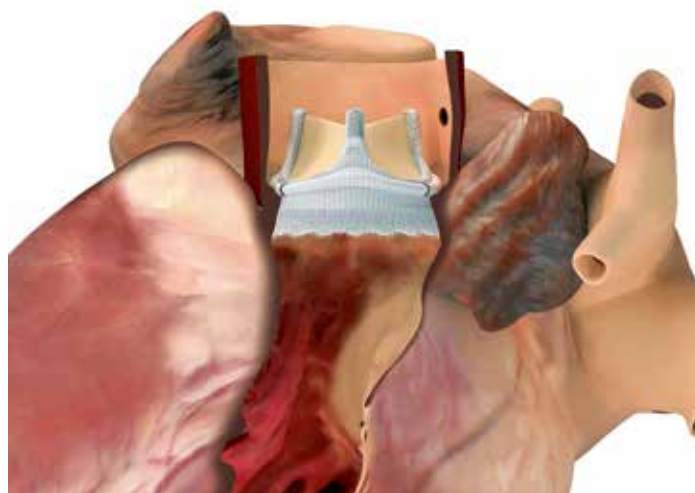
Die häufigste Ursache ist eine Verkalkung der Klappe aufgrund von degenerativen Prozessen. Dieser Vorgang ähnelt den degenerativen Prozessen der Atherosklerose. Besteht gleichzeitig eine sogenannte bikuspidale Aortenklappe (Klappe mit 2 statt 3 Klappentaschen) entwickelt sich die degenerative Verkalkung entsprechend früher (etwa ab dem 50. Lebensjahr).

Eine Aortenklappenstenose führt zur Abnahme der Öffnungsfläche der Aortenklappe (normal > 3cm²). Erst eine drastische Abnahme der Öffnungsfläche (höhergradige Aortenklappenstenose < 1,0 cm²) hat hämodynamische Auswirkungen auf das Herz. Diese Verengung führt in erster Linie zu einer Massenzunahme (Hypertrophie) der linken Herzkammer, um weiterhin ein zur peripheren Organdurchblutung adäquates Fördervolumen (Herz-Zeit Volumen) zu gewährleisten. Überschreitet jedoch diese Massenzunahme einen kritischen Wert, dann ist zum einen die Füllung der linken Herzkammer und zum anderen die Versorgung des hypertrophierten Herzmuskels durch die Herzkranzgefäße beeinträchtigt. Ab diesem Zeitpunkt treten Symptome wie Luftnot, Brustschmerzen, Schwindel oder sogar plötzliche Bewusstlosigkeit auf. Ab dem Zeitpunkt des Erstauftretens von Symptomen sinkt das Überleben im Vergleich zur Normalbevölkerung rapide ab, so dass hierbei rasch gehandelt werden muss [Frank et al; British Heart Journal 1973]. Die Therapie der Wahl ist hierbei immer noch der operative Aortenklappenersatz, welcher trotz mittlerweile gut etablierter Transkatheter-Klappenverfahren als Goldstandard in der Behandlung der Aortenklappenstenose zu betrachten ist. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass mittlerweile etwas 90% aller implantierten Klappen Bioprothesen sind, welche durch eine gewisse Degenerationsrate gekennzeichnet sind. Der große Vorteil im Vergleich zu mechanischen Prothesen ist die Möglichkeit völlig auf Marcumar verzichten zu können, sofern eine orale Antikoagulationstherapie nicht anderweitig indiziert ist.

Die Behandlung der Aortenklappenstenose durchlief in den vergangenen Jahren eine fulminante Entwicklung, getriggert durch neue innova-

tive Transkatheter- Verfahren. Mittlerweile hat sich die Transkatheter-Klappenimplantation als gleichwertige Alternative zum konventionellen Aortenklappenersatz für Hochrisikopatienten erwiesen. [Leon et al; New England Journal of Medicine 2010]. Mittlerweile wurden mehrere Studien zur Untersuchung der TAVI Verfahren bei Patienten mit mittelgradig erhöhtem Risiko initiiert (PARTNER 2A Studie; SURTAVI Studie). Bis zum Vorliegen der Daten sollte jedoch keinesfalls das Indikationsspektrum in den Bereich der Patienten mit mittelgradigem oder niedriggradigem Risiko (STS Score 4-10%) ausgeweitet werden, da in diesem Bereich eine sehr niedrige operative Sterblichkeit wie auch Komplikationsrate besteht. Als Entscheidungshilfe sei hier das aktuelle Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie zu nennen, welches folgende Entscheidungspfade vorschlägt [Kuck et al; Kardiologie 2014]:

- 1.) Primäre TAVI Versorgung bei Patienten >75 Jahren mit hohem operativem Risiko (STS Score >10%)
- 2.) Primär konventioneller Aortenklappenersatz bei Patienten <75 Jahren mit niedrigem bis mittelgradigem operative Risiko (STS Score <10%)
- 3.) Bei Patienten die nicht diesen Kriterien entsprechen, sollte im sogenannten „Heart Team“, bestehend aus Chirurgen, Kardiologen und Anästhesisten, individuell das beste Verfahren ausgewählt werden.



Blick auf die EDWARDS INTUITY ELITE™-Klappenprothese nach Herunterführen am Handgriff in die Aortenwurzel

Seitlicher Blick auf die EDWARDS INTUITY ELITE™-Klappenprothese nach subannulärer Verankerung durch Aufdehnung des Stents



Prof. Dr. med. Justus T. Strauch

Ausgehend von den minimalinvasiven TAVI Verfahren findet sich der Chirurg immer mehr mit dem ausgeprägten Wunsch nach minimalinvasiven Techniken auch in der konventionellen Aortenklappenchirurgie konfrontiert.

Diesem klaren Wunsch gegenüber steht eine enttäuschend niedrige Rate an minimalinvasiven Aortenklappenersatzoperationen von gerade einmal 20 % aller Aortenersatzprozeduren in Deutschland [Funkat et al.; The Thoracic and Cardiovascular Surgeon 2014]. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Kritikpunkte an der minimalinvasiven Aortenklappenchirurgie sind sicherlich die erhöhte Komplexität einer minimalinvasiven Prozedur, was sich in geringfügig erhöhten Operationszeiten, und vor allem verlängerten Herz-Lungen-Maschinenzeiten, widerspiegeln kann. Positive Effekte der minimalinvasiven Chirurgie wie kürzere Beatmungszeiten, kürzere Liegedauern und weniger Blutverlust sind unstrittig [Doll et al; Annals of Thoracic Surgery; 2002].

Hier kommen neue sogenannte „Sutureless“ oder „Rapid Deployment“ Klappen mit neuen Verankerungstechniken aus der Welt der Transkatheterklappen ins Spiel. Aktuell verfügbar sind 3 verschiedene Typen. Mehrere Publikationen konnten mittlerweile eine reproduzierbare Reduktion der besagten Herz-Lungen-Maschinen und Operationszeiten zeigen [Kocher et al; Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery; 2013; Santarpino et al; Annals of Thoracic Surgery; 2012;]. Vor allem konnte diese Reduktion auch mit minimalinvasiven Zugängen gezeigt werden [Schlömicher et al; Journal of Thoracic and Cardiovascular surgery; 2014]. Die Kombination einer minimalinvasiven Technik mit dem Einsatz einer Rapid Deployment Klappe erscheint deswegen als logische Konsequenz und perfekte Vereinigung zweier komple-

mentärer Techniken zum Zwecke des consequenten Ausbaus der minimalinvasiven Aortenklappenchirurgie. Darüber hinaus finden sich exzellente hämodynamische Eigenschaften gepaart mit niedrigen Raten an paravalvulären Leckagen wie auch Schrittmachern.

Im Weiteren soll nun der Einsatz des EDWARDS INTUITY Elite Valve System™ im minimalinvasiven Ansatz näher beschrieben werden. Bisher wurden am Berufsgenossenschaftlichen Universitätsklinikum Bergmannsheil mehr als 130 Patienten mit dieser Technik operiert.

Die EDWARDS INTUITY Elite Valve System™-Klappe erhielt im Jahre 2012 die CE-Zertifizierung (Conformite Europeen).

Es handelt sich um eine Rinderperikardklappe, basierend auf der CARPENTIER-EDWARDS PERIMOUNT™ Plattform, welche mittels subannulärem ballonexpandiblem Stent im Ausflusstrakt des Herzens verankert wird. Es findet sich also hierbei die Verschmelzung einer in der Langzeithaltbarkeit gut untersuchten Klappe mit Verankerungstechniken, aus dem Transkatheterbereich.

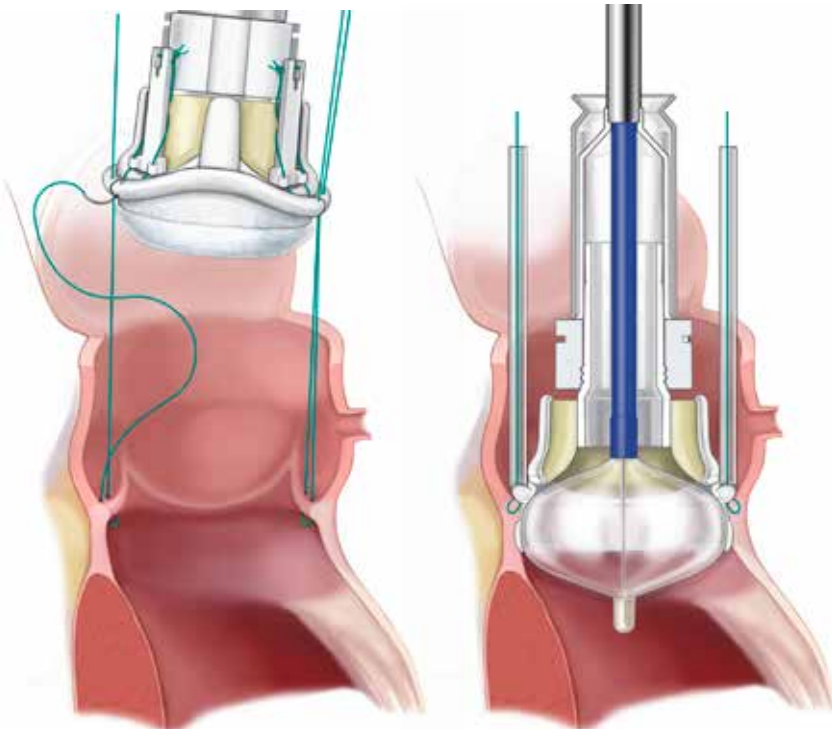
Verfügbar ist die Klappe wie auch die meisten konventionellen Aortenklappen in den Größen 19, 21, 23, 25 und 27mm. Das Klappensystem besteht aus einer Bioklappe, dem Einführbesteck und dem Ballon-Katheter, mit welchem der Stent expandiert wird.

Die EDWARDS PERIMOUNT™-Klappe wurde mittlerweile weit über 500.000 Male weltweit implantiert, so dass eine sehr große Erfahrung bezüglich der Langzeithaltbarkeit dieser Klappe besteht. Mittlerweile wurden 20 Jahres Daten dieses Klappentyps publiziert, welche eine Degenerationsrate von etwa 1,9% nach 10 Jahren zeigen [Johnston et al.; Annals of Thoracic Surgery; 2015]. Somit ist die EDWARDS PERIMOUNT™-Klappe eine der am gründlichsten nachuntersuchten Klappen weltweit und die Ergebnisse zeigen, dass das Risiko der vorzeitigen Degeneration nach biologischem Klappenersatz ausgesprochen niedrig ist.

Technik

Der Standardzugang ist eine Ministernotomie mit nur teilweiser Eröffnung des Brustbeines im oberen Anteil in den 3. Interkostalraum hinein. Damit bleiben weite Teile der Thoraxarchitektur unangestastet. Der Anschluss der Herz-Lungenmaschine erfolgt direkt an der Aorta und dem rechten Vorhof. Nun kann die extrakorporale Zirkulation begonnen werden. Die Herz-Lungenmaschine übernimmt nun vollständig die Aufrechterhaltung des Körperkreislaufes. Sauerstoffarmes Blut wird über die Hohlvenen der venösen Kanüle zugeführt, und kommt in der Herz-Lungenmaschine in einem Oxygenator in Kontakt mit Sauerstoff und wird als sauerstoffreiches Blut zurück in die Hauptschlagader gepumpt. Ein sogenannter Vent-Katheter wird über die rechte obere Lungenvene in die linke Herzkammer vorgeschoben und dient als Drainage zur Blutleere während des Aortenklappenersatzes.

Schematische Darstellung des Herunterführens der Klappenprothese entlang der drei Führungsnähte (li.), Ballon-aufdehnung des subannulären Stents (re.)





Eine Kardioplegiekanüle wird in die aufsteigende Aorta eingeführt und dient zur Instillation einer speziellen Lösung, die das Herz temporär zum Stillstand bringt, nachdem die Hauptschlagader quer geklemmt wird. Nachdem die Aorta eröffnet wurde, wird die verkalkte Aortenklappe mittels Schere entfernt. Ausgeprägte Kalknester lassen sich mit einer chirurgischen Pinzette oder einem Rongeur abtragen. Nach Entfernung der Klappe und der Entkalkung des Aortenannulus erfolgt das Ausmessen der richtigen Klappengröße mittels mitgeliefertem Klappenmessgerät. Hierbei werden Größe und Sitz der zukünftigen Klappe simuliert und die notwendige Größe ermittelt. Gerade bei Rapid Deployment Klappen muß dieser Schritt mit äußerster Sorgfalt durchgeführt werden. Bei zu klein gewählter Klappe entsteht ein paravalvuläres Leck (Blut fließt seitlich der Klappe zum Herzen zurück) und somit eine Aortenklappeninsuffizienz (unvollständiger Ventilmechanismus – Klappe undicht). Im schlimmsten Fall ist die Klappe nicht gut verankert und disloziert. Bei zu groß gewählter Klappe kann es einerseits schwierig bis unmöglich sein die Klappe in eine Verankerungsposition zu bringen, andererseits kann die Klappe nach Ballonexpansion in die Aorta dislozieren und wie ein Korken herauspöppen. Hierbei kann es auch zu Verletzungen der Aortenwurzel kommen. Nach Wahl der richtigen Größe werden 3 Führungsnähte an der Aortenwurzel befestigt und gleichzeitig durch den Nahtring der Klappenprothese gestochen. Nachdem die Klappe in Position gebracht ist, wird der Ballon mit 4–5 atm expandiert was zu einer Aufdehnung des subannulären Stents führt. Nunmehr wird die Klappe durch dieses Manöver im linksventrikulären Ausflusstrakt durch den subannulären Stent fixiert. Zur weiteren Sicherung der Klappe werden die 3 Führungsnähte geknotet und es erfolgt der Verschluss der Aorta. Nach Eröffnen der Klemme wird die Koronarzirkulation wieder freigegeben und das Herz beginnt zu schlagen. Manchmal tritt hierbei Kammerflimmern auf, so dass eine Defibrillation notwendig ist. Da die Herz-Lungen-Maschine zu diesem Zeitpunkt die Pumpfunktion komplett übernimmt, macht sich das Kammerflimmern hämodynamisch nicht bemerkbar. Ein temporärer Schrittmacher wird von außen auf das Herz aufgenäht und zur Stimulation des Herzens bei bradykarden Rhythmusstörungen genutzt. In etwa 2–5 % der Fälle wird nach Aortenklappenersatz eine Schrittmacher benötigt. Nachdem das Herz wieder normal schlägt, kann mit dem Abtrainieren der Herz-Lungenmaschine begonnen werden. Hierbei wird der Fluss der Herz-Lungenmaschine allmählich reduziert, so dass das Herz langsam die Aufrechterhaltung des Kreislaufes wieder

übernimmt. Nach vollständiger Reduktion des Herz-Lungenmaschinenflusses werden die großen Kanülen aus der Aorta und dem rechten Vorhof entfernt. Nach ausgedehnter Blutstillung werden die zwei Brustbeinhälften mit Drahtcerclagen zusammengeführt sowie das Unterhautfettgewebe wie auch die Haut vernäht.

Weiterentwicklung minimalinvasiver Aortenklappenverfahren

An sehr wenigen herzchirurgischen Zentren wird der konventionelle Aortenklappenersatz mittels einer ca. 7 cm großen rechtsseitigen anterolateralen Thorakotomie durchgeführt. Dieser Zugang stellt für den Chirurgen eine ungleich größere Herausforderung im Vergleich zu Minithorakotomie dar. Ausgesprochen niedrige Komplikationsraten konnten hierbei gezeigt werden [Glauber et al; Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery; 2012]. Aufgrund der hohen Komplexität dieses Verfahrens ist die durch „Sutureless“ oder „Rapid Deployment Klappen“ gebotene Vereinfachung des Implantationsprozesses ungleich wichtiger. Mehrere Publikationen dokumentieren auch hier die erfolgreiche Anwendung neuer Klappensysteme [Micelli et al; Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 2014; Laufer et al; ISMICS Meeting 2013]. Mehr als bei anderen chirurgischen Zugangswegen kann man hier von einer perfekten Vereinigung zweier Technologien sprechen.

Zusammenfassung

Die Therapie der Aortenklappenstenose ist im Wandel. Innovative TAVI Verfahren haben Einzug in die Behandlung von Hochrisikopatienten gehalten. Nichtsdestotrotz ist der konventionelle Aortenklappenersatz nach wie vor die Therapie der Wahl für einen Großteil der Patienten. Leider werden minimalinvasive Verfahren noch nicht flächendeckend umgesetzt (20 % aller Aortenklappenersatzoperationen). Diese Tatsache ist völlig konträr zum weithin formulierten Patientenwunsch nach weniger oder minimalinvasiven Verfahren. Der Grund für diese niedrige Rate liegt wahrscheinlich an einer befürchteten Zunahme der OP-Dauer – vor allem der Herz-Lungenmaschinenzeit – wie auch der Komplikationsrate. Eine Möglichkeit minimalinvasiver Aortenklappenersatzoperationen zu vereinfachen ist der Einsatz von „Sutureless“ oder „Rapid Deployment Klappen“ welche das Verfahren einerseits vereinfachen, andererseits zu reproduzierbaren Verkürzungen von Operations- wie auch Herz-Lungenmaschinenzeiten führen. Eine weitere Entwicklung minimalinvasiver Verfahren stellt die rechtsanteriore Thorakotomie dar, welche mittlerweile an wenigen spezialisierten herzchirurgischen Zentren mit großer Routine durchgeführt werden kann. Auf eine Durchtrennung des Brustbeines kann hierbei verzichtet werden. Auch hierfür eignen sich schnell implantierbare Klappen ideal.

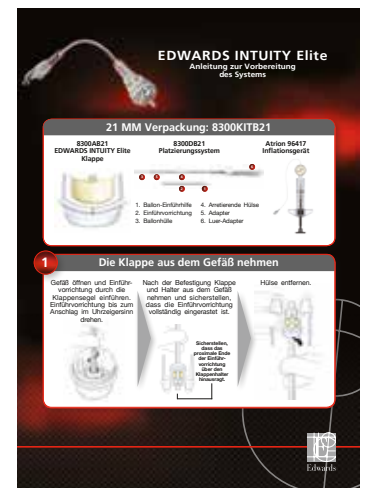
Informationen

■ Univ.-Prof. Dr. med. Justus T. Strauch

Direktor der Klinik für Herz- und Thoraxchirurgie
Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil GmbH
Ruhr-Universität-Bochum
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Tel.: +49 234 302 – 0 Zentrale
Fax: +49 234 302 6010
www.bergmannsheil.de

■ Edwards Lifesciences Services GmbH

Edisonstrasse 6 |
85716 Unterschleißheim | Germany
phone +49 89 9547- 0 Zentrale
www.edwards.com/de



Edwards Lifesciences Corporation (NYSE: EW), der globale Marktführer in den Bereichen Herzklappen und hämodynamische Überwachung, gab bekannt, dass die klinischen Drei-Jahres-Ergebnisse der Herzklappenplattform EDWARDS INTUITY Elite Valve System™ Verbesserungen der kardialen und valvulären Leistung sowie des funktionellen Status der Patienten demonstrierten. Diese Daten der Studie TRITON1 wurden auf dem 94. Jahrestreffen der American Association for Thoracic Surgery's (AATS) in Toronto, Kanada, vorgestellt.

Insektengiftallergien – Diagnostik und Allergie-Immuntherapie



Durchführung des Titrations-Pricktests

Im Abstand von 15 bis 30 Minuten erfolgt die Pricktestung in ansteigenden Dosen (1-10-100- (selten 300) $\mu\text{g/ml}$), bis eine Quaddelbildung die allergische Sensibilisierung bestätigt.

Einleitung

Stiche von Bienen und Wespen können bei Patienten mit entsprechender Hymenopterengift-Allergie zu ausgeprägten und lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen führen. Seit fast 70 Jahren erfolgt bei diesen Patienten die Allergie-Immuntherapie (AIT). Allerdings wurde diese zunächst mit Extrakten aus homogenisierten Bienen- oder Wespenkörpern durchgeführt, wodurch lediglich ein der Plazebobehandlung vergleichbarer Therapieerfolg erreicht werden konnte. Erst die von Hunt 1978 beschriebene AIT mit Reingift-Extrakten ermöglichte bei nahezu allen Patienten einen wirkungsvollen Schutz vor anaphylaktischen Reaktionen bei erneuten Stichen.

Epidemiologie

Bei bis zu 25 % der Bevölkerung findet sich eine allergische Sensibilisierung gegenüber Hymenopterengift (nachweisbar in Hauttests oder in-vitro-Verfahren), bis zu 5 % der Bevölkerung reagiert auf einen Stichvorfall mit einer systemischen Reaktion.

Diese ist in der Regel eine IgE-vermittelte allergische Reaktion vom Soforttyp (Typ I nach Coombs und Gell) und wird vor allem durch Honigbienen (*Apis mellifera*) oder Faltenwespen (*Vespa vulgaris*) verursacht. Seltener führt das Gift anderer Insekten wie Hummeln, Hornissen, Ameisen o.a. zur Ausbildung anaphylaktischer Reaktionen. Zwischen Bienen- und Hummelgift sowie zwischen Wespen- und Hornissengift findet sich eine nahe biologische Verwandtschaft.



Prof. Dr. med. Ludger Klimek

In Deutschland werden jährlich 10-20 Todesfälle infolge systemischer Reaktionen nach Hymenopterengift-Stichen erfasst, die tatsächliche Häufigkeit allerdings dürfte durchaus höher liegen.

Anamnese

Anhand der Ausbildung von systemischen Reaktionen nach dem Stichvorfall in der Eigen- oder Fremdanamnese lässt sich auf den Schweregrad der anaphylaktischen Reaktion rückschließen. Auch das zeitliche Auftreten dieser Symptome – als allergische Sofort-Typ-Reaktion – meist nach wenigen Minuten, selten nach Stunden oder Tagen, lässt auf eine Hymenopterengift-Allergie schließen.

Fehlen allerdings diese objektiven Symptome, so lassen subjektive Beschwerden wie Schwäche, Schwindel oder Angst nur unzureichende Rückschlüsse auf eine echte anaphylaktische Reaktion zu. Auch sind toxische Reaktionen, z.B. durch eine Vielzahl von Stichen, anamnestisch abzugrenzen. Der Patient wird nur bedingt zuverlässig das ursächliche Insekt nennen können, hier können spezifischere Fragen z.B. nach dem Verhalten der Tiere von weiterführendem Nutzen sein.

Der Verdacht auf eine systemische anaphylaktische Reaktion nach Hymenopterenstich basiert primär auf der Anamnese.

Hauttests

Im Titrations-Pricktest wird schrittweise im Abstand von 15 bis 30 Minuten in ansteigender Konzentration von Bienen- und Wespengift (z.B. 1-10-100- (selten 300) $\mu\text{g/ml}$) getestet, bis eine kutane Sofort-Typ-Reaktion im Sinne einer Quaddelbildung auftritt. Diese Testung ist im allgemeinen ambulant möglich, lediglich bei einem entsprechenden anamnestischen Risiko empfiehlt sich die stationäre Testung. Allerdings ist durch die kutane Testung („Provokationstestung des Organes“) die Ausbildung einer anaphylaktischen Reaktion durchaus möglich, so dass diese Diagnostik nur bei Vorliegen entsprechender Vorkehrungen („Notfall-Management“) durchgeführt werden sollte. Hauttests sollten aufgrund einer bestimmten Refraktärphase frühestens eine Woche nach dem letzten Stichereignis erfolgen.

Stichprovokation

Bei nicht-hyposensibilisierten Patienten sollten diese unterbleiben, um die Gefahr einer erneuten lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktion zu vermeiden.

In-vitro-Tests

Die Bestimmung der bienen- und wespengiftspezifischen IgE-Antikörper spielt bei der Labordiagnostik die wichtigste Rolle. In spezialisierten Zentren können zudem weiterführende Tests wie „RAST-Inhibitionstests“ oder spezielle Zell-Freisetzungstests (Basophilen-Histamin-Freisetzungstest, „CAST“ u.a.) durchgeführt werden.

Allgemeine Grundzüge der Therapie

Bei schwereren Stichreaktionen muss der Patient im Hinblick auf künftige Stiche versorgt werden, was leider bisher völlig unzureichend erfolgt.

Zunächst sollte der Patient vom behandelnden Arzt ausführlich und besonnen über die mögliche Gefahr eines erneuten Stichvorfalls informiert werden. Insbesondere ist in diesem Gespräch auf allgemeine Vorsichtsmaßnahmen zur Stichprophylaxe wie Vermeiden von hektischen Bewegungen, Meiden von Abfallkörben und Fallobst etc. einzugehen – ferner wird der Patient mit einem sog. „Notfall-Set“, bestehend aus einem rasch wirksamen, oralen Antihistaminikum, einem oralen Kortikosteroid

Durchführung einer AIT indiziert. Sowohl bei der Indikationsstellung als auch bei der Durchführung der AIT sind deren allgemeinen Regeln der AIT zu beachten. Weiterhin sind einige, im Vergleich zur AIT bei respiratorischen Erkrankungen bestehende Besonderheiten zu beachten: so ist bei Vorliegen von bestimmten Risikofaktoren wie Asthma bronchiale oder kardiovaskulären Erkrankungen ein ungleich höheres Risiko für den Patienten bei einem erneuten Stichvorfall gegeben als bei der AIT unter kontrollierten klinischen Bedingungen. Auch bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder malignen Tumoren ist eine besonders sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erforderlich. Bei Kindern mit der Anamnese einer ausschließlich auf die Haut beschränkten systemischen Reaktion dagegen kommt es nur in ca. 10 % der Fälle bei einem erneuten Stich zu erneuten systemischen Reaktionen, wobei eine Zunahme des Schweregrades (mehr als Hautsymptome) unwahrscheinlich ist. Patienten mit malignen Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen können ggf. trotz Kontraindikation behandelt werden, Kinder mit Grad-I-Reaktionen benötigen in der Regel keine AIT.

Durchführung der Allergie-Immuntherapie

Derzeit finden wässrige Allergenextrakte sowie an Aluminiumhydroxid adsorbierte Depotpräparate Anwendung.

Grundsätzlich lassen sich für die initiale Steigerungsphase der Behandlung die konventionelle AIT mit Erreichen der Erhaltungsdosis nach Wochen bis Monaten von der Schnellhyposensibilisierung (Cluster-, Rush-, Ultra-Rush-AIT) unterscheiden. Die übliche Erhaltungsdosis liegt bei 100 µg pro 4 Wochen, diese kann allerdings bei dem Vorliegen von Risikofaktoren auf 200 µg pro 4 Wochen erhöht werden, um einen erhöhten Schutz bei einem erneuten Stichvorfall bei diesen Patienten zu gewährleisten. Allgemein gilt, dass die therapeutische Wirksamkeit sowohl für die Schnellhyposensibilisierung als auch für die konventionelle AIT über 16 Wochen mit Depot-Präparaten belegt ist. Derzeit gilt die Durchführung der initialen Aufdosierungsphase in der Klinik als besonders geeignet, da unter stationären Bedingungen eine umfassende Aufsicht des Patienten erfolgen und somit bei evtl. Nebenwirkungen der AIT die unverzügliche adäquate Behandlung eingeleitet werden kann.

Bei etwa 80% bis nahezu 100 % der Patienten kann nach durchgeführter AIT ein vollständiger Schutz erreicht werden. In diesen Fällen führt ein erneuter Stichvorfall („Feldstich“) nicht mehr zu einer anaphylaktischen Reaktion.



„Notfall-Set“, bestehend aus einem rasch wirksamen, oralen Antihistaminikum, einem oralen Kortikosteroid (100 mg Prednisolon-Äquivalent), eine β -Sympathomimetisches Spray zur Erweiterung einer bronchialen Obstruktion und einem Adrenalin-Pen zur Selbstinjektion



(100 mg Prednisolon-Äquivalent), einem β -sympathomimetischem Spray zur Erweiterung einer bronchialen Obstruktion und einem Adrenalin-Pen zur Selbstinjektion, ausgerüstet. Von entscheidender Bedeutung ist, dass der Arzt den Patienten ausführlich über die richtige Anwendung der Medikamente (Dosis, Reihenfolge der Einnahme, Durchführung der Selbstinjektion) und über die Dringlichkeit, diese auch wirklich im entscheidenden Moment parat zu haben, instruiert.

Die Allergie-Immuntherapie auf Hymenopterengift

Bei Patienten mit systemischen, IgE-vermittelten Soforttypreaktionen auf Hymenopterengift ist die

Informationen

■ Prof. Dr. med. Ludger Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie
An den Quellen 10
D-65183 Wiesbaden
info@allergologie-im-kloster.org
www.allergiezentrum.org
www.allergologie-im-kloster.org

■ Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.
An der Eickesmühle 15-19
41238 Mönchengladbach
Fon (0 21 66) 64 78 820
Fax (0 21 66) 64 78 880
www.daab.de

■ www.allergiecheck.de
ALK-Abelló Arzneimittel GmbH
Griegstraße 75, Haus 25,
22763 Hamburg
www.alk-abello.com



Mit der Allergie-Immuntherapie die Allergie bekämpfen

Die spezifische Immuntherapie, auch Hyposensibilisierung genannt, ist eine Form der Allergieimpfung. Sie stellt die einzige Behandlungsoption bei einer Insektengiftallergie dar und ist dank modernster Präparate von höchster Wirksamkeit. Die Erfolgsquote dieser Behandlung liegt heute bereits bei 80 bis 100 % und wird auch für Kinder empfohlen. Bei dieser Therapie wird das Immunsystem kontinuierlich an das Insektengift gewöhnt, bis der Organismus weitgehend unempfindlich geworden ist.

Dauer der Allergie-Immuntherapie

Nach den Empfehlungen der European Academy of Allergology and Clinical Immunology kann die AIT beendet werden, wenn

- eine Behandlungsdauer von 3–5 Jahren erfolgt ist
- systemische therapiebedingte Nebenwirkungen nicht aufgetreten sind
- der Stich eines lebenden Insekts (Stichprovokation, „Feldstich“) ohne systemische Reaktionen vertragen wurde

Wenn die Hymenoptereingift-AIT auch zahlreiche immunologischen Effekte hat, so lässt sich mit

den derzeit gängigen diagnostischen Verfahren der Behandlungserfolg nicht eindeutig vorhersagen. Die Hauttestreaktivität ist zu Beginn der Therapie meist erhöht und kann langfristig wie auch das spez. IgE negativ werden. Dagegen können die spez. IgG-Antikörper unter der Therapie ansteigen und auch längerfristig erhöht bleiben.

Bei dem Vorliegen von besonderen Risikofaktoren kann die AIT verlängert werden und ggf. auch lebenslang durchgeführt werden. Nach Beendigung der Hymenoptereingift-AIT sollte der Patient trotz hoher Wahrscheinlichkeit eines Schutzes akzidentelle Stiche vermeiden. Jährliche Kontrolluntersuchungen nach Ende der AIT sind zu empfehlen und umfassen die ausführliche Anamnese hinsichtlich zwischenzeitlicher Hymenopterstiche, der Überprüfung der Hauttestreaktivität und der Bestimmung der spezifischen IgE- und ggf. IgG-Antikörper gegenüber Bienen- und Wespengift im Serum.

Fazit

Bienen- und Wespengiftallergien (Hymenoptereingiftallergien) sind potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen. Bis zu 5 % der Bevölkerung reagiert auf einen Insektenstich mit einer anaphylaktischen Reaktion, was die Bedeutung einer adäquaten Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen erklärt.

In der Diagnostik sind Hauttests wie der Titrationsspricktest und die Bestimmung der spezifischen IgE-Antikörper im Serum von Bedeutung. Bei entsprechender Anamnese und positiven Testbefunden ist der Patient mit einem „Notfall-Set“ auszustatten und die AIT auf das entsprechende Hymenoptereingift sollte eingeleitet werden. Durch eine 3–5 Jahre lang durchgeführte AIT kann bei 80 % bis nahezu 100% der Patienten ein ausreichender Schutz vor einer erneuten systemischen Reaktion nach einem Insektenstich erreicht werden.

Besondere Risikofaktoren bei Insektengiftallergien

erhöhtes Stichrisiko

- Imkerei, Imker in der Nachbarschaft
- Berufe wie Obst- oder Bäckereiverkäufer, Waldarbeiter, Feuerwehrmann, Landwirt usw.
- Freizeitaktivitäten wie Gärtnerei, Schwimmen, Golf, Radfahren
- Motorradfahren

Risiko besonders schwerer Reaktionen

- Schwere systemische Stichreaktion in der Anamnese (> Schweregrad III)
- Höheres Patientenalter (> 40 Jahre)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Asthma
- Mastozytose (Hauterscheinungen, Bestimmung der Mastzelltryptase im Serum)
- Behandlung mit β -Blockern oder ACE-Hemmern
- Starke körperliche Belastungen, Allgemeinerkrankungen, psychische Stresssituationen, erheblicher Alkoholkonsum

Tabellen

Tabelle 1:

Skala zur Klassifizierung des Schweregrades anaphylaktischer Reaktionen [nach 42]
Nicht alle genannten Symptome treten obligat auf; die Klassifizierung erfolgt nach dem weitreichendsten Symptom

Grad	Haut	GI-Trakt	Respirations-Trakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz Urtikaria Flush			
II	Juckreiz Urtikaria Flush	Nausea	Dyspnoe	Tachykardie(D>20/mi Hypotension (D>20 mm Hg systolisch)
III	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Bronchospasmus	Schock, Bewußtlosigkeit Zyanose
IV	Juckreiz Urtikaria Flush	Erbrechen Defäkation	Atemstillstand	Herz-/Kreislaufstillstand

Tabelle 2:

Mögliche Unterschiede zwischen Bienen- und Wespenstichen

Biene	Wespe
Eher friedlich (Stich erst bei Reizung; Ausnahme: Unmittelbare Nähe zum Bienenstock)	Eher aggressiv (z.B. Stich im Vorbeiflug)
Flugzeit Frühjahr bis Spätherbst (auch an warmen Wintertagen)	Flugzeit vorwiegend Sommer bis Herbst
Stachel verbleibt oft in der Haut	Stachel verbleibt seltener in der Haut
In Umgebung von Blüten (z.B. Barfußlaufen in blühendem Klee), Nähe zu Bienenstöcken	Bei Essen und Trinken im Freien, Nähe zu Abfallkörben oder Fallobst, Küchenarbeit, Tätigkeit an Obststand, Bäckerei usw.

Schwangerschafts- hochdruck „Präeklampsie“

Screening, Prädiktion und Management

Hypertensive Schwangerschaftserkrankungen treten in ca. 6–8% aller Schwangerschaften auf, sind eine große geburtshilfliche Herausforderung und entscheidend verantwortlich für maternale und neonatale Morbidität und Mortalität. Im Vordergrund steht die Präeklampsie (PE), die ca. 2–3 % aller Schwangerschaften betrifft.

Neben den Kardinalsymptomen Bluthochdruck und vermehrte Eiweißausscheidung im Urin sind unspezifische Symptome wie Kopfschmerzen, Unwohlsein oder Oberbauchschmerzen und starke Gewichtszunahme / Ödeme Hinweiszeichen für eine hypertensive Schwangerschaftserkrankung.

Risikofaktoren:

Vorbestehende kardiovaskuläre, renale oder Autoimmunerkrankungen sowie sekundäre Hypertonieformen sollten bereits präkonzeptionell abgeklärt und die verabreichten Medikamente im Hinblick auf eine geplante Schwangerschaft geprüft werden. Angeborene Gerinnungsstörungen haben nach derzeitigem Kenntnisstand keine Bedeutung für die Entwicklung einer PE; ein generelles Thrombophilie-Screening wird nicht empfohlen. Bei schwerer PE/HELLP-Syndrom vor der 34. SSW und ausgeprägter intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) in der vorangegangenen Schwangerschaft sollten die Antiphospholipid-Antikörper bestimmt werden.

Als schwangerschaftsassoziierte Risiken bedeutend sind eine über die 24. Woche persistierende Widerstandserhöhung in den Uterinarterien, Mehrlingsschwangerschaften, in vitro Fertilisation und Eizellspende sowie ein Schwangerschaftsdiabetes.

Screening / Prädiktion:

Zentrale Bedeutung für die Entstehung einer Präeklampsie hat die Störung der Trophoblastinvasion. In Abhängigkeit von der Art der Störung, dem Zeitpunkt der Einwirkung und einer evtl. vorbestehenden oder durch die Pathologie bedingten Endothelläsion manifestiert sich eine Präeklampsie, eine intrauterine Wachstumsrestriktion oder eine Kombination der beiden Pathologien.

Chronische Hypertonie	Gestationshypertonie (SIH)
vorbestehende Hypertonie ($\leq 20.$ SSW)	neu auftretende Hypertonie ($\geq 20.$ SSW) keine Proteinurie
Präeklampsie	Hinweis auf Präeklampsie
„EPH“-Gestose neu auftretende Hypertonie ($\geq 20.$ SSW) Proteinurie	Hypertonie und Nierenfunktionseinschränkung Leberbeteiligung Lungenödem hämatologische Störungen neurologische Störungen IUGR
Blutdruck $\geq 140/90$ mm Hg	

Frühe (sogenannte „early-onset“, $< 34.$ Woche) Formen sind gekennzeichnet durch eine schlecht perfundierte Plazenta, die durch die Freisetzung von pathogenen Faktoren das Syndrom Präeklampsie verursacht, während bei später Manifestation („late-onset“) vorrangig ein primär geschädigtes maternales Gefäßsystem ursächlich ist.

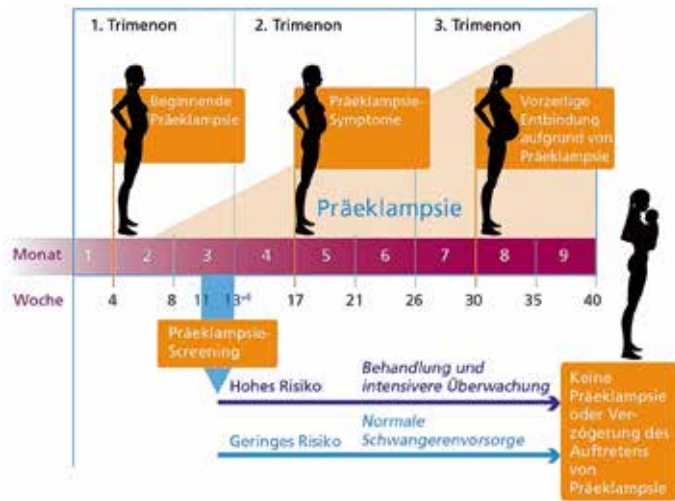
Bei der Diagnose/Manifestation der Erkrankung, d.h. bei Eintreten eines Hypertonus und einer Proteinurie, ist eine kausale Therapie (außer einer Entbindung) und auch eine Prävention der Erkrankung nicht mehr möglich, das vorrangige Ziel ist somit die Früherkennung zur Prävention und Optimierung der Betreuung.

In den letzten Jahren zeigten verschiedene Studien, dass ein frühes Präeklampsiescreening bereits im I. Trimenon (11.–14. Woche) möglich ist: Analog zum Screening auf Chromosomenstörungen werden maternale Charakteristika (Anamnese, BMI, Ethnizität), Dopplersonographie der Uterinarterien, arterieller Mitteldruck und biochemische Parameter (Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A), Placental Growth Factor (PIGF)) bestimmt und in Kombination zu einem hocheffizienten Scree-

Definition hypertensiver Schwangerschaftserkrankungen



Priv.-Doz. Dr. med.
Dietmar Schlembach



sage (37,8 bzw. 53,6 %). Die Wertigkeit der einzelnen biochemischen, dopplersonographischen und biophysikalischen Marker als alleiniger Screeningtest ist gering und empfiehlt sich nicht wegen der hohen FPR bei einem solchen Ansatz.

Ein generelles Screening aller Schwangeren ermöglicht somit eine Risikoevaluation und in der Folge eine Prävention (z.B. durch ASS).

Im II. Trimenon gelingt durch die dopplersonographische Evaluation der Uterinarterien eine Risikoselektion. Von Wert ist hierbei v.a. der hohe negative Vorhersagewert von bis zu 99 % dieser Methode.

In den letzten Jahren ist durch die Bestimmung von (Anti-)Angiogenesefaktoren (sFlt-1/PIGF) eine weitere Risikokondensierung für die Diagnose und Entwicklung einer Präeklampsie sowie eine prognostische Abschätzung des klinischen Verlaufs der Erkrankung erwachsen: die Serumspiegel dieser Marker verändern sich bereits Wochen vor Manifestation der Erkrankung und der sFlt-1/PIGF-Quotient ist als Marker für die Diagnose einer Präeklampsie und bei manifester PE zur Abschätzung des klinischen Verlaufs geeignet.

Empfehlungen zum Einsatz dieses Quotienten bei Schwangeren mit Risiko und klinischer Symptomatik wurden kürzlich durch eine Expertengruppe publiziert. Bei Frauen mit Symptomen oder Zeichen einer Präeklampsie gilt demnach:

- **sFlt-1/PIGF < 38:**
Ausschluss Präeklampsie (unabhängig von der SSW) für mindestens eine Woche.
- **sFlt-1/PIGF > 85 (early-onset PE) bzw. > 110 (late-onset PE):**
Die Diagnose einer PE oder einer plazentaassoziierten Erkrankung ist hochwahrscheinlich. Es

besteht ein Zusammenhang mit der Höhe des Quotienten und dem Schweregrad der Erkrankung.

- **sFlt-1/PIGF zwischen 38 und 85 bzw. 110:**
Die Schwangere zeigt ein Risiko für die Entwicklung einer PE oder einer plazentaassoziierten Erkrankung innerhalb von 4 Wochen und erfordert eine engmaschige Überwachung (wiederholte Messungen des Quotienten, Vorstellung beim Spezialisten oder in der Geburtsklinik).

Bei Frauen mit einem erhöhten Risiko für eine Präeklampsie oder plazentaassoziierten Erkrankungen kann die Bestimmung des Quotienten zur Risikoevaluation herangezogen werden.

Prävention:

Die derzeit einzig effektive Prävention der Präeklampsie bei Frauen mit Risikofaktoren besteht in einer ab der Frühschwangerschaft (bis spätestens 16. SSW) beginnenden oralen Einnahme von niedrig dosierter Acetylsalicylsäure (ASS). Durch dieses Vorgehen kann nach neuesten Metaanalysen das Auftreten einer frühen PE um 89 % und von Präeklampsien unabh. vom Gestationsalter um 50 % reduziert werden. In Deutschland hat sich inzwischen eine ASS-Dosierung von 100 mg/Tag bis zur 34+0 SSW etabliert. Eine generelle ASS-Prophylaxe bei jeder Schwangeren ist nicht indiziert.

Neuere Analysen zeigen einen präventiven Effekt von Calcium, nach der dzt. Studienlage der Einsatz von niedermolekularem Heparin zur Prophylaxe einer Präeklampsie – ebenso wie zur Prophylaxe anderer Schwangerschaftskomplikationen und einer Thrombose – auch im Kollektiv von Patientinnen mit Thrombophilie (ausgenommen Antiphospholipidsyndrom) keinen Nutzen hat.

Betreuung:

Bei adäquater Kooperation der Schwangeren und ausgeschlossenen manifesten Risiken für Mutter und Kind sowie Gewährleistung wöchentlicher ärztlicher Kontrollen kann eine milde Gestationshypertonie ambulant betreut werden. Hierbei stehen vor allem körperliche Schonung und Stressvermeidung (evtl. Arbeitsunfähigkeit oder individuelles Arbeitsverbot) regelmäßige Messungen des Blutdrucks (mit Führung eines Blutdruckprotokolls), des Körpergewichts und die Kontrolle auf Proteinurie im Vordergrund. Außerdem sollten die fetale Zustandsdiagnostik (Wachstum, Doppler, CTG) und die Abschätzung der Fruchtwassermenge erfolgen.

Therapie:

Antihypertensive Langzeitmedikation

Gelingt es mit Allgemeinmaßnahmen nicht, den Blutdruck < 150/100 mm Hg zu halten, muss eine medikamentöse antihypertensive Therapie einge-

leitet oder eine vorbestehende Medikation intensiviert bzw. wieder aufgenommen werden. Bei der Wahl des Antihypertensivums sind mögliche Auswirkungen auf die fetale Entwicklung zu berücksichtigen. Alpha-methyl-Dopa bleibt in Deutschland das Antihypertensivum der ersten Wahl zur Langzeitanwendung bei Patientinnen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen.

Nach gegenwärtigem Wissensstand dient die antihypertensive Behandlung bei schwerer Hypertonie der Prävention maternaler zerebro-/kardiovaskulärer Komplikationen, dabei steht die Vermeidung zerebraler Blutungen im Vordergrund. Die medikamentöse Blutdrucksenkung bleibt hinsichtlich der fetalen Entwicklung weiterhin problematisch und sollte daher nicht vor anhaltenden Blutdruckwerten ≥ 150 mm Hg systolisch und/oder ≥ 100 mm Hg diastolisch, aber spätestens bei Blutdruckwerten von $\geq 160/110$ mm Hg begonnen werden. Die Zielblutdruckwerte sollten < 150 mm Hg systolisch und 80–100 mm Hg diastolisch betragen. Nach einer kürzlich publizierten Studie (CHIPS-Trial) lassen sich keine Unterschiede hinsichtlich Schwangerschaftskomplikationen bei moderater Blutdruckeinstellung (Zielwert diastolisch 100 mm Hg) versus straffer Einstellung (Zielwert diastolisch 85 mm Hg) feststellen, allerdings kam es bei der Gruppe mit moderater Blutdruckeinstellung signifikant häufiger zu schweren maternalen Blutdruckentgleisungen.

Bei Patientinnen mit chronischer Hypertonie empfiehlt sich eine präkonzeptionelle Beratung und Evaluation und ggf. die Umstellung der antihypertensiven Medikation auf für die Schwangerschaft geeignete Präparate. Die Umstellung muss bei diesen Patientinnen dann spätestens mit Eintritt der Schwangerschaft erfolgen.

Antihypertensive Medikation bei schwerer Hypertonie (Akutmedikation)

Eine schwere hypertensive Schwangerschaftserkrankung, liegt vor, wenn eine Hypertonie mit oralen Antihypertensiva nicht suffizient zu therapieren ist, bzw. ein hypertensiver Notfall vorliegt. Jede initiale antihypertensive Behandlung einer schweren Hypertonie (Blutdruck $\geq 160/110$ mm Hg) muss unter einer CTG-Überwachung erfolgen, da ein ausgeprägter Blutdruckabfall mit einer akuten fetalen Gefährdung verbunden sein kann. Die Patientinnen sollten intensiv überwacht werden, wobei insbesondere engmaschige Blutdruckkontrollen (mindestens alle 10–15 min) erforderlich sind. Diastolische Zielblutdruckwerte von 80 – 100 mm Hg sollten nicht unterschritten werden.

Antikonvulsive Therapie

Die Behandlung der ersten Wahl zur Prophylaxe sowie Therapie einer Eklampsie besteht in der intravenösen Gabe von Magnesiumsulfat, welches bei der schweren Präeklampsie, insbesondere bei zentralnervösen Symptomen indiziert ist, da mit Magnesiumsulfat eine signifikante Reduktion der Eklampsierate zu erreichen ist.

Indikation zur Entbindung:

Grundsätzlich ist die Entbindung die bisher einzige kausale Therapie der Präeklampsie. Bei milder, therapeutisch gut beherrschbarer Präeklampsie ohne Hinweis für eine schwere IUGR oder einem hochpathologischen Dopplerbefund der Aa. umbilicalis kann bis zur vollendeten 37. SSW abgewartet und dann eine Geburtseinleitung durchgeführt werden.

Bei schwerer Präeklampsie/HELLP-Syndrom sollte ab der 34+0 SSW die Schwangerschaft möglichst bald beendet werden. Bei stabilem Zustand der Schwangeren kann die Geburt eingeleitet werden. Zwischen der 24+0 und 33+6 SSW ist im Hinblick auf eine Senkung der neonatalen Morbidität ein abwartendes Verhalten in einem spezialisierten Perinatalzentrum grundsätzlich möglich. Dabei sind der Schweregrad und die Dynamik der Erkrankung, die Stabilisierbarkeit des Zustandes der Mutter, die Organreife des Kindes sowie dessen aktuelles Befinden in utero zu berücksichtigen. Die Initiierung der fetalen Lungenreife sollte möglichst vor der Entbindung erfolgen.

Betreuung im/nach dem Wochenbett – Beratung zur weiteren Lebensführung

Aufgrund des Wiederholungsrisikos, vor allem aber auch auf Grund des erhöhten Langzeitrisikos für maternale kardiovaskuläre Erkrankungen ist eine Beratung von Frauen mit Z.n. Präeklampsie/HES durch den niedergelassenen Facharzt (Frauenarzt, Allgemeinmediziner) essentiell.

In diesem Beratungsgespräch soll die Patientin auf erhöhte Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen für Mutter und Kind hingewiesen werden. In regelmäßigen Abständen sollten diese Frauen einer Diagnostik und ggf. Therapie von kardiovaskulären Risikofaktoren zugeführt werden. Vor einer erneuten Schwangerschaft soll eine Aufklärung über Wiederholungsrisiken, Prävention und Screeningmethoden erfolgen.

Für die Beratungspraxis ist das Wiederholungsrisiko für eine PE beziehungsweise eines HELLP-Syndroms wichtig: Das Wiederholungsrisiko für Präeklampsie nach einer vorangegangenen Präeklampsie liegt im Mittel 14–16 %, nach zwei vorangegangenen Präeklampsien 32 %. Nach vorangegangener Gestationshypertonie wird das Wiederholungsrisiko für die gleiche Erkrankung mit 16–47 % und für eine Präeklampsie mit 2–7 % angegeben. Das Wiederholungsrisiko für das Auftreten eines HELLP-Syndroms nach vorausgegangenem HELLP-Syndrom beträgt in Deutschland 12,7 %. Nach einer Eklampsie besteht ein Wiederholungsrisiko für eine Eklampsie in der Folgeschwangerschaft von 2–16 % und für eine Präeklampsie von 22–35%. Das Wiederholungsrisiko sowie die Prognose ist vor allem vom Gestationsalter der Manifestation und dem Schweregrad der Präeklampsie in der vorangegangenen Schwangerschaft und zusätzlichen Risikofaktoren abhängig.

Informationen

■ PD Dr. med. D. Schlembach

Klinik für Geburtsmedizin /
Perinatalzentrum Level I
Vivantes – Netzwerk für Gesundheit GmbH
Klinikum Neukölln
Rudower Straße 48
D-12351 Berlin (Germany)
Tel.: +49-30-130-148486
Fax.: +49-30-130-148599
www.vivantes.de

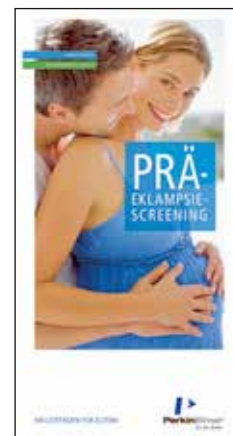
■ Arbeitsgemeinschaft Gestose-Frauen e.V.

Sabine Föhl-Kuse
Gelderner Str. 39
47661 Issum
mailto:info@gestose-frauen.de
Tel. +49 (0)2835/2628
www.gestose-frauen.de

■ EFCNI

European Foundation
for the Care of Newborn Infants
Hofmannstraße 7A
D-81379 Munich, Germany
Phone: +49 (0)89 / 89083260
E-mail: info@efcni.org
www.perkinelmer.com

■ Patientenbroschüre



Transdermale Fentanylssysteme

personal in Alten- und Pflegeheimen sowie in der ambulanten Pflege ist mit der Anwendung der transdermalen Systeme entlastet und kann so mehr Zeit in andere pflegerische Aufgaben investieren. Für Schmerz-Patienten mit zu erwartenden oder bereits vorhandenen Schluckstörungen, die keine Nahrung mehr oral aufnehmen können, bietet sich das transdermale Fentanylssystem aus medizinischer Sicht an. Zu beachten bei der Entscheidung für ein transdermales System ist die jeweilige Hautbeschaffenheit des Patienten und es muß auch eine ausreichende kapilläre Perfusion zum Weitertransport des Wirkstoffes gewährleistet sein.

Bevor der Patient von einer oralen Medikation auf ein transdermales System umgestellt werden kann, muss die oral zu applizierende Opiatmenge auf ein Pflastersystem entsprechend umgerechnet werden. Dazu geben Umrechnungstabellen eine Hilfestellung. Bei dieser sogenannten Opioidrotation sollte jedoch beachtet werden, dass die in einigen Umrechnungstabellen angegebene Äquivalenzdosis von Fentanyl um 30 bis 40 Prozent reduziert werden sollte, da häufig eine „eins zu eins“ Umstellung eine zu hohe Fentanylkonzentration bedeutet, was mit erheblichen Nebenwirkungen einhergehen kann – schlimmstenfalls bis hin zur opioidinduzierten Atemdepression.

Ein entscheidender Vorteil der transdermalen Systeme ist die Vermeidung des First-Pass-Effektes durch die Umgehung des Gastrointestinaltraktes und somit der Leber. So ist die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs über den gesamten Zeitraum von 72 Stunden sichergestellt.

Dosisanpassungen können bei diesen Systemen notwendig sein. Aus der täglichen Praxis ist anzumerken, dass nach längerer Anwendung von Fentanylssystemen Betroffene um eine Erhöhung der Dosis bitten, da deren Wirkung glaubhaft nicht mehr ausreichend ist, um eine adäquate Schmerzreduktion zu erreichen.

Für die Dosisanpassung ist Zeit und Erfahrung des behandelnden Schmerztherapeuten erforderlich, um ein individuelles, patientengerechtes und zufriedenstellendes Therapieergebnis zu erreichen.

Bei transdermalen Systemen müssen bestimmte pharmakokinetische Kriterien beachtet werden: Insbesondere die Halbwertsdauer (HWD). Die Halbwertsdauer gibt die Zeitspanne an, in der die Plasmakonzentration über der Hälfte der maximalen Plasmakonzentration ($\geq 50\%$ Cmax) liegt und ist

Patienten mit starken oder sehr starken Schmerzen profitieren vom zeitnahen Einsatz von Opioiden der Stufe 3 nach WHO-Stufenschema. Leitsubstanz ist hierbei das Morphin, ein Haupt-Alkaloid des Opiums. Es gehört zu der Gruppe der stark wirkenden Opioide und ist als Schmerzmittel bei starken und stärksten Schmerzen zugelassen. Es ist verschreibungspflichtig und unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz. Aufgrund der zu geringen analgetischen Potenz sowie dem Nebenwirkungsspektrum muss häufig eine Umstellung auf ein anderes Opioid erfolgen. Die Entscheidung, welches Ausweichopioide eingesetzt wird, sollte immer im Sinne des betroffenen Schmerz-Patienten individuell unter folgenden Kriterien erfolgen: hohe analgetische Potenz, einfaches Handling, vertretbare Kosten und eine gute Verträglichkeit.

In der modernen Schmerztherapie werden aus verschiedenen Gründen inzwischen sog. transdermale Fentanylssysteme eingesetzt. Insbesondere bei Patienten mit starken Tumorschmerzen, in der Palliativmedizin oder bei Patienten mit einer geringeren Compliance sowie in pflegerisch betreuten Einrichtungen sind die Wirkstoffplaster sinnvoll und der oralen Medikation überlegen. Geriatrische Patienten, die aufgrund starker Schmerzen in ihrer Mobilität eingeschränkt sind oder aus mentalen und kognitiven Gründen eine zeitgerechte Medikamenteneinnahme nicht zuverlässig befolgen können, profitieren von der Verordnung einer transdermalen Pflastertherapie.

Der besondere Vorteil dieser Systeme liegt in der einfachen Anwendung über einen in der Regel festen Zeitraum von 72 Stunden. Für Patienten in Pflegeheimen oder Patienten, die unregelmäßig orale Opiat-Medikationen bekommen haben, bedeutet die Umstellung auf transdermale Systeme eine Verbesserung der Lebensqualität. Das Pflege-

damit eine relevante Messgröße für die erreichte Retardierung des Arzneimittels. Die HWD der transdermalen Fentanyl-Systeme ist mit über 72 Stunden den oral eingesetzten Opiaten überlegen. (HWD je nach Präparat zwischen 8 bis 24 Stunden)

Da die transdermale Fentanyl-Systeme einen kontinuierlichen Hautkontakt von 72 h haben, muss eine gute Verträglichkeit auch für hautsensible Patienten gegeben sein.

In der innovativen Schmerztherapie stehen dem Schmerztherapeuten Pflastersysteme in unterschiedlichen Stärken von 12 µg/h Fentanyl bis 150 µg/h zur Verfügung. Dies hat den großen Vorteil für den behandelnden Arzt, dass eine langsame und zielgerichtete Dosisanpassung in kleinen Schritten erfolgen kann. Die häufig angewendete Praxis des Zerschneidens von Fentanyl-Matrixsystemen sollte daher der Vergangenheit angehören. Fentanyl-Reservoirsysteme – die erste Generation von Fentanylpflastern – dürfen auf keinen Fall zerschnitten werden. Dies kann zu einer vitalen Bedrohung des Patienten führen.

Opiattypische Nebenwirkungen wie Übelkeit,



Georg Salewsky

Obstipation, Schwindelgefühl und Mundtrockenheit treten bei transdormaler Verwendung seltener auf. Bei der oralen Gabe von Opioiden ist der Einsatz von Laxantien oder Antiemetika häufiger notwendig.

Hirngeschädigte Patienten haben häufig im Laufe der Zeit der Behandlung trotz aller Prophylaxen Kontraktionen entwickelt. Da diese neurologischen Patienten jedoch zur Prophylaxe eines Dekubitus häufig umgelagert werden, muss eine adäquate Analgesie gewährleistet sein.

Eine Gabe von Analgetika erweist sich bei diesen Patienten häufig als schwierig, da diese im Regelfall nur über eine liegende PEG-Sonde verabreicht werden können. Dazu ist das Zermörsern der Tabletten aufgrund des PEG-Volumens erforderlich. Das Zerkleinern ist aber in vielen Fällen nicht möglich, da es hierdurch zum Verlust der Retardierung kommt. Eine Analgetika-Injektion, die mehrmals täglich indiziert wäre, bedingt das nicht nötige Risiko einer potenziellen Infektion der Punktionsstelle mit unterschiedlichen Keimen.

Gerade bei Wachkoma oder Locked-in Betroffenen erscheint die Anwendung eines transdermalen Systems eindeutig von Vorteil zu sein.

In der Palliativmedizin haben transdermale Systeme einen festen Stellenwert, vor allen bei Patienten, bei denen Schluckstörungen zu erwarten oder schon diagnostiziert sind. Es ist jedoch zu beachten, dass die Resorption des Fentanyls in der präfinalen Phase des Tumorpatienten eingeschränkt sein kann. In dieser Phase kommt es fast immer zu einer Minderperfusion der Haut, sodass es zu einer verringerten Fentanylaufnahme kommen kann. Unterstützend stehen dem Schmerztherapeuten in der Tumorthherapie Medikamente zur Verfügung, um eventuelle Durchbruchschmerzen zu therapieren. Dabei handelt es sich um schnellwirksame Fentanyldarreichungsformen, die in verschiedenen Konzentrationen angeboten werden. Der Behandler hat hierbei mehrere Applikationsmöglichkeiten zur Auswahl. Die Systeme können buccal, sublingual und nasal verabreicht werden. Deren Vorteil ist der schnelle Wirkungseintritt und der Wirkstoff ist gleich dem Basiswirkstoff.

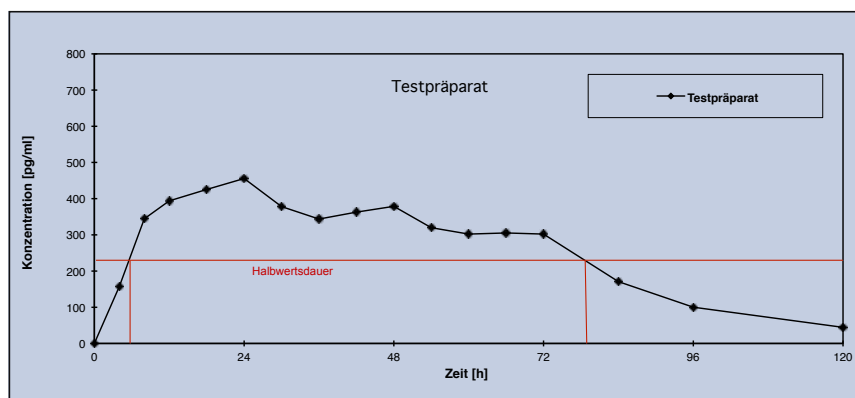
Für die Entsorgung der nach in der Regel 72 h zu wechselnden Fentanyl-Systeme sollten besondere Vorsichtsmaßnahmen beachtet werden. Alle Fentanyl-Systeme enthalten nach der vorgegeben Wechselzeit noch eine Restbeladung des Wirkstoffs, was eine gesonderte und sichere Entsorgung unerlässlich macht.

Ein Hersteller liefert bereits auch ein Entsorgungssystem, um eine sicherere Entsorgung von gebrauchten Fentanylpflastern zu ermöglichen.

Zusammenfassung

Transdermale Fentanyl-Systeme haben seit geraumer Zeit einen festen Stellenwert in der modernen

Von transdermalen therapeutischen Systemen mit Fentanyl profitieren besonders Patienten mit chronischen Schmerzen oder dysphagischen Beschwerden. Die transdermale Applikation macht den Wirkstoff durch die kutane Resorption systemisch verfügbar. Das ergibt längere Applikationsintervalle, die eine effektive Langzeitbehandlung bei relativ konstanten Blutspiegeln ermöglichen. Gegenüber herkömmlichen Darreichungsformen haben transdermale Systeme meist weniger Nebenwirkungen. Daraus resultiert in vielen Fällen eine deutlich bessere Lebensqualität.



Die Halbwertsdauer gibt die Zeitspanne an, in der die Plasmakonzentration über der Hälfte der maximalen Plasmakonzentration (> 50 % C_{max}) liegt. Die Halbwertsdauer von Fentanyl beträgt ca. 72 Stunden.



Informationen

■ **Palliativzentrum Schwerte**
Georg Salewsky
Anästhesie und Spezielle Schmerz-
therapie
58239 Schwerte
Große Marktstr. 5
Tel.: 02304 910885
Fax: 02304 910887
www.schmerztherapie4you.de

Unter folgendem Link können Patien-
ten Ratgeber zum Thema Schmerz
und Palliativversorgung sowie ein
Schmerztagebuch herunterladen
■ [www.schmerz.de/service/
broschueren/bestellen.php](http://www.schmerz.de/service/broschueren/bestellen.php)

■ **Deutsche Schmerzliga e.V**
Adenauerallee 18
61440 Oberursel
Tel.: 06171 / 2860-53
(Montags, Mittwochs, Freitags
9.00-12.00 Uhr)
Fax: 06171 / 2860-59
Email: info@schmerzliga.de
Internet: www.schmerzliga.de

Literatur beim Verfasser

Schmerztherapie bei starken chronischen Schmerz-
zuständen. Durch verschiedene Beladungsmengen
an Fentanyl stehen dem Therapeuten Möglichkei-
ten offen, die Behandlungsdosis in angemessenen
Schritten anzupassen. Durch ihre lange Wirkdauer
von 72 h werden Patienten und Pflegekräfte deut-
lich entlastet. Diese Tatsache kommt allen beteilig-
ten Personengruppen zugute. Es sollte jedoch daran
gedacht werden, dass primär eine orale Medika-
tion, falls möglich, zum Einsatz kommt. Der Ceil-
ing-Effekt ist für Fentanyl nicht beschrieben, je-
doch beobachtet man nach längerer Anwendung
der Substanz, dass gelegentlich auf Bitte des Pati-
enten eine Dosiserhöhung notwendig wird.

Bei Patienten mit guter Hautperfusion ist die
transdermale Therapie mit Fentanyl eine sinnvolle
Alternative in der modernen Schmerztherapie,
wenn eine orale Opioidtherapie aus verschiedenen
Gründen nicht möglich ist oder als nicht sinnvoll
erachtet wird.

In der Tumorschmerztherapie stehen dem be-
handelnden Arzt bei Durchbruchschmerzen
schnellwirksame Fentanyldarreichungsformen zur
Verfügung. Das heißt, der Behandler arbeitet mit
einer bestimmten Basismedikation und der Mög-
lichkeit einer top-up Medikation dem gleichen
Wirkstoff.

Die Entsorgung der verwendeten Fentanylpflas-
ter kann durch speziell konzipierte kindersichere
Entsorgungssysteme erfolgen.

Chronische und wiederkehrende Schmerzen

Akute Schmerzen treten immer dann auf,
wenn das Gewebe beschädigt wurde. Sie haben
eine wichtige Signalfunktion. Chronische
Schmerzen halten im Gegensatz dazu über lan-
ge Zeit an und haben ihre Signalfunktion verlo-
ren. Manchmal hängen chronische Schmerzen
gar nicht mehr mit der zugrunde liegenden Er-
krankung zusammen, so z. B. der Spannungs-
kopfschmerz. Ähnlich verhält es sich mit chro-
nischen Rückenschmerzen, die keine schwer-
wiegende organische Ursache haben. So kann
z. B. ein Bandscheibenvorfall behoben sein; die
Schmerzen halten aber weiter an.

Chronische Schmerzen können entstehen,
wenn sich akute Schmerzen ständig wiederho-
len. Denn der Körper speichert Erfahrungen mit
Schmerzen an mehreren Stellen des zentralen
Nervensystems – auch an der Schaltstelle im
Rückenmark. Das sogenannte „Schmerzge-
dächtnis“ ruft dann Schmerzen hervor, ohne
dass die Schadensfühler an den Enden der Ner-
ven erregt werden müssen. Der Schmerz hat
den ursprünglichen Anlass überdauert und hat
sich zu einer eigenständigen Krankheit entwik-
kelt. Es gibt Schmerzen, die weder akut noch
chronisch sind, sie treten in bestimmten zeitli-
chen Abständen immer wieder auf. Bei der
Trigeminusneuralgie zum Beispiel tritt der
Schmerz einseitig im Gesicht auf. Ursache sind
in der Regel Nervenirritationen durch Blutge-
fäße am Hirnstamm. Nach einer Amputation
können örtliche Schmerzen an durchtrennten
Nerven in Form von Stumpfschmerzen und
zentral (im Gehirn und Rückenmark) ausgelös-
te Schmerzen in Form von **Phantomschmerzen**
auftreten. Bei der **Gürtelrose** kommt es eben-
falls anfangs zu heftigen Schmerzattacken.
Auslöser sind **Viren**, die nach einer Windpocken-
Erkrankung im Körper überlebt haben. Unter
bestimmten Umständen können sie wie-
der aktiv werden und Nerven befallen. Bei eini-
gen Menschen werden die Nerven so irreversi-
bel geschädigt, dass die Schmerzen konstant
bestehen bleiben.

Die Ursachen der Schmerzentstehung bei **Tu-
morerkrankungen** sind mannigfaltig. Sie kön-
nen durch den Tumor selbst, aber auch durch
die Tumorbehandlung oder anderweitige Um-
stände der Erkrankung bedingt sein: Manchmal
werden Schmerzen durch Narben nach Opera-
tionen oder Bestrahlungen verursacht. Manche
Chemotherapien können schmerzhafte Ner-
venschädigungen verursachen. Durch moderne
Schmerztherapie und geschulte Fachmediziner
sind heutzutage Schmerzen sehr gut behan-
delbar geworden.

Altersbedingte Makuladegeneration/AMD



Ganzheitliche Prophylaxe und Therapie

Das Auge ist unser wichtigstes Sinnesorgan. Es ermöglicht uns Bilder und visuelle Eindrücke unserer Umgebung wahrzunehmen. Eine Welt ohne diese Fähigkeit ist für uns kaum vorstellbar. Grund genug, die Augengesundheit „im Blick“ zu behalten, denn das Risiko für Augenerkrankungen steigt mit zunehmendem Alter.

Altersbedingte Makuladegeneration (AMD) ist eine häufige alters-assoziierte Erkrankung der Netzhaut und ist in der westlichen Welt die wichtigste Erblindungsursache. Weltweit sind vermutlich 30 Millionen Menschen erkrankt. In Deutschland sind schätzungsweise 2 Millionen Patienten betroffen, die Prävalenz der Erkrankung ist aufgrund der sich ändernden Alterspyramide stark steigend. Die Erkrankung wird in zwei Stadien eingeteilt. Bei der Frühform ist der Sehverlust gering,

der AMD deutlich verbessert. Genetische Analysen haben inzwischen Genvarianten in mehr als 20 Genen gefunden, die mit AMD assoziiert sind. Generell herrscht heute darüber Einigkeit, dass entzündliche Prozesse eine zentrale Rolle in der Genese der AMD einnehmen. Weiter wurde gezeigt, dass eine geringe Nahrungsaufnahme von Antioxidantien mit einem erhöhten AMD Risiko verknüpft ist. Das unterstützt die These experimenteller Arbeiten, dass oxidativer Stress eine wichtige Rolle in der Entstehung (Pathophysiologie) der AMD spielt. Die äußere Netzhaut des Auges unterliegt einem hohen Risiko für die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen, da die Netzhaut einer hohen Lichtbelastung ausgesetzt ist. Dementsprechend gibt es eine Reihe körpereigener anti-oxidativer Mechanismen, die die äußere Netzhaut schützen. Kommt es zu einer

Überproduktion reaktiver Sauerstoffspezies oder zu einer Abnahme der Aktivität körpereigener anti-oxidativer Schutz-Systeme entsteht oxidativer Stress, der das Auge schädigt.

In den USA wurden 2 große multizentrische Studien durchgeführt, die beide den Effekt einer unterstützenden Therapie mit antioxidativen Substanzen auf die Progression der AMD untersucht haben (Age-Related-Eye-Disease-Study 1 und 2; AREDS 1 und 2).

In der AREDS 1 Studie, einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie an 3640 Patienten mit AMD wurde der Effekt einer hochdosierten Nahrungsergänzung (Supplementation) mit Vitamin C, Vitamin E, Beta-Karotin und Zink auf die Progression der AMD untersucht. Die Patienten wurden dabei in 4 Gruppen randomisiert. (Gruppe 1A: Zink 80 mg; Gruppe 1B: Vitamin C 500 mg, Vitamin E: 273 IU, Beta Karotin: 15 mg; Gruppe 1C: Vitamin C 500 mg, Vitamin E: 273 IU, Beta Karotin: 15 mg, Zink 80 mg; Gruppe 1D: Placebo). Bei Hochrisikopatienten wurde gezeigt, dass sich das Risiko eine Spätform der AMD zu entwickeln in den Gruppen 1A-1C versus Gruppe 1D signifikant redu-

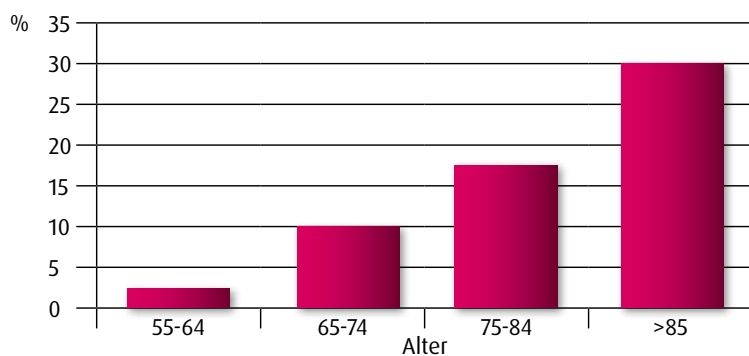


Abb. 2: Häufigkeit der AMD in der Bevölkerung nach Altersgruppen

sie ist durch Drusen (Ablagerungen von extrazellulärem Material) sowie Hyper- oder Hypopigmentierungsareale charakterisiert. Die Spätform geht mit einer massiven Einschränkung der Sehleistung (Visusverlust) einher. Dabei unterscheidet man zwei Subformen: choroidale Neovaskularisationen (CNV) und zentrale geographische Atrophie (GA). Für die Behandlung der CNV sind VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitoren zugelassen, die direkt in den Glaskörper des Auges injiziert werden. Bei der zentralen GA gibt es derzeit keine Behandlung, es befinden sich aber mehrere Moleküle in klinischen Studien.

In den letzten Jahren hat sich die Einsicht in die Ursachen und körperlichen Zusammenhänge bei



Prof. Dr. Leopold Schmetterer

ziert. Am stärksten (25%) war diese Risikoreduktion in der Gruppe, die Antioxidantien + Zink erhielt (Gruppe 1C).

Dabei ist zu beachten, dass dieser protektive Effekt nur für Patienten mit großen Drusen (> 125 mm) und/oder einer Spätform der AMD am kontralateralen Auge belegt wurde (AREDS Kategorien 3 und 4), nicht aber für Patienten mit kleinen und mittelgroßen Drusen (< 125 mm, AREDS Kategorie 2). Dabei waren die Daten für die AREDS Kategorie 2 nicht negativ, aber es waren so wenig Patienten progredient (im Sinne einer Entwicklung einer Spätform der AMD), dass keine Aussage getroffen werden konnte.

Schon relativ bald nach der Publikation der AREDS 1 Studie kamen Zweifel auf, ob die verwendete Formulierung optimal für den Einsatz bei AMD ist. Dies betraf initial vor allem Beta Karotin, für das gezeigt wurde, dass es bei hoch-dosierter Supplementation an Rauchern zu erhöhtem Lungenkrebsrisiko und erhöhter Mortalität führt. Von großer Bedeutung sind die natürlich in der Netzhaut vorkommenden Karotinoide Lutein und Zeaxanthin. Diese bilden das Makulapigment, das einerseits einen Filter für energiereiches blaues Licht darstellt, andererseits ein potenter Radikalfänger ist. Epidemiologische Studien zeigten weiterhin, dass eine niedrige Nahrungsaufnahme von Lutein

und Zeaxanthin mit einem erhöhten Risiko von AMD verknüpft ist.

Die beiden Carotinoide Lutein und Zeaxanthin werden als Pigment in der Retina im sogenannten Gelben Fleck (Makula Lutea) angereichert. In letzter Zeit gewinnen sie zunehmend an Interesse, da sie bei verschiedenen Formen von retinaler Degenerationen, und hier insbesondere bei der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), eine protektive Wirkung besitzen. Lutein kann nicht im Körper erzeugt werden und muss daher konstant zugeführt werden.

Ähnliches wurde auch für die Omega-3 Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure beobachtet. Dementsprechend wurde vom National Institute of Health die AREDS 2 Studien ins Leben gerufen, in die nur Hochrisikopatienten mit AMD eingeschlossen wurden. Diese hatte zum Ziel, zu untersuchen, ob Lutein 10 mg plus Zeaxanthin 2

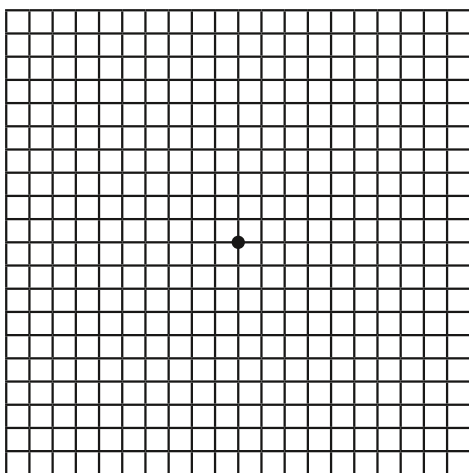
mg (Gruppe 2A), Eicosapentaensäure 660mg plus Docosahexaensäure 330mg (Gruppe 2B), Lutein 10 mg plus Zeaxanthin 2 mg und Eicosapentaensäure 660mg plus Docosahexaensäure 330mg (Gruppe 2C) gegenüber Placebo (Gruppe 2D) überlegen ist, wenn es zusätzlich zur AREDS 1 Formulierung eingenommen wird. Die Primäranalyse der Studie war negativ, es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen detektiert werden. Wurden jedoch die beiden Gruppen, die Lutein und Zeaxanthin einnahmen zusammen gezogen (Gruppen 2A und 2C), so zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion um 10% gegenüber Gruppe D. Bei der Interpretation der Daten ist zu beachten, dass es in der Studie keine Placebogruppe gab, es wurde nur der zusätzliche Effekt im Vergleich zur AREDS 1 Formulierung untersucht. Der Effekt von Lutein/Zeaxanthin bzw. Omega 3 Fettsäuren allein auf die Progression der AMD bleibt daher unbekannt.

Obwohl in der Primäranalyse negativ, hat es sich vor allem in Europa durchgesetzt, Beta Karotin bei Präparaten, die bei AMD eingenommen werden, durch Lutein/Zeaxanthin zu ersetzen. Dies wird auch durch ein weiteres Resultat der AREDS 2 Studie unterstützt. Im Rahmen einer zweiten Randomisierung der Studienpopulation wurde nämlich gezeigt, dass es keinen Unterschied zwischen der AREDS 1 Formulierung mit und ohne Beta-Karotin gibt. Weiterhin wurde im Rahmen der zweiten Randomisierung untersucht, ob es einen Unterschied macht, wenn die Zink Dosis von 80 mg auf 25mg reduziert wird. Auch in diesem Fall war das Ergebnis negativ. Bei beiden Resultaten ist darauf hinzuweisen, dass es sich nicht um ein Non-inferiority design gehandelt hat und damit die Evidenz relativ schwach bleibt.

Auch nach der AREDS 2 Studie bleibt eine Reihe von Fragen offen und die meisten der Präparate, die in der klinischen Praxis eingesetzt werden, unterscheiden sich von der AREDS 1 und 2 Formulierung. So wurden etwa in Bezug auf die hohe Dosis von Vitamin E Bedenken geäußert. Die in der AREDS 1 Studie verwendete Dosis liegt mehr als 15-fach höher als die empfohlene Tagesdosis. Zusätzlich wurde in einer Studie ein geringfügig erhöhtes Risiko für Prostatakrebs bei hoch-dosierter Vitamin E Supplementation festgestellt.

Es gibt noch weitere natürliche Substanzen, die bei der Supplementation der AMD von Interesse sein könnten, deren Einsatz jedoch nicht in ähnlich großen Studien wie AREDS 1 und 2 untersucht wurden. Dabei sind Polyphenole zu nennen, aromatische Verbindungen mit zwei oder mehr direkt an einen aromatischen Ring gebundenen Hydroxygruppen. Diese werden wiederum in Flavonoide und andere Substanzgruppen wie Stilbenoide, Hydroxycinnamate und Hydroxybenzoate unterteilt. Erstere sind potente Radikalfänger und wirken als solche antioxidativ. Eine Untergruppe der Flavonoide sind Anthocyanine, die in hoher Konzentration in Heidelbeeren zu finden sind, und auch anti-inflammatorische Eigenschaften zeigen. Eine besonders hohe Konzentration von Polyphenolen ist auch

Amsler-Test



Ergebnis

Sollten Sie die Linien des Gitters bei einem oder beiden Augen als Wellen oder verzerrt wahrnehmen oder sollten ganze Kästchen „fehlen“, konsultieren Sie bitte umgehend Ihren Augenarzt.

Ihr Augenarzt wird weitere Untersuchungen durchführen, um die Ursache Ihrer Symptome zu ermitteln und Sie zu beraten.

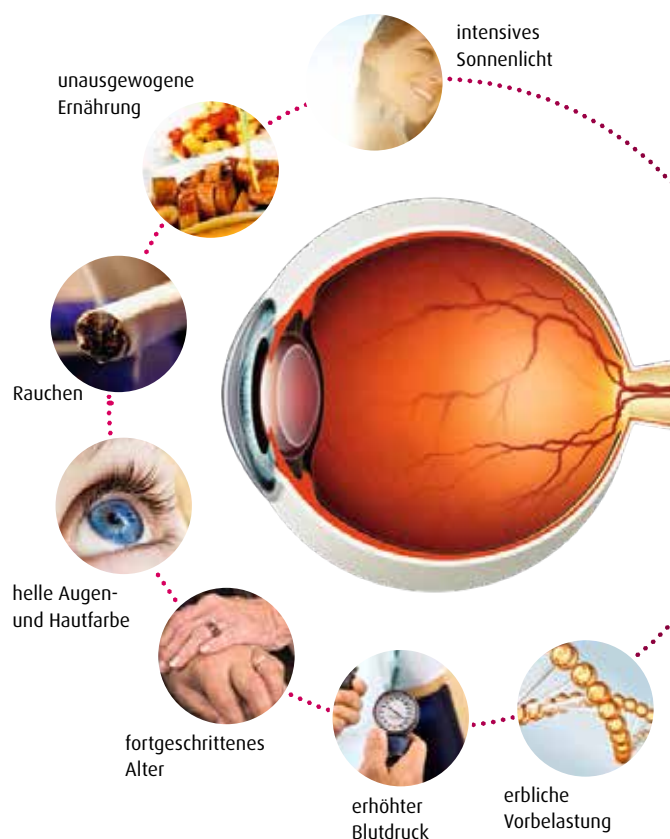
in der Apfelbeere (Aronia) zu finden. Dabei ist vor allem der potente zu den Anthocyaninen gehörende Radikalfänger Chrysanthem zu nennen. Aroniabeerenextrakt zeigt in Laborversuchen hohe anti-oxidative Eigenschaften. Aus diesem Grunde wäre eine prophylaktische und therapeutische Nahrungsergänzung mit diesem wirksamen Pflanzenextrakt zu empfehlen.

Dementsprechend gibt es eine Vielzahl von Produkten zur Behandlung der AMD am Markt, die sich in der Zusammensetzung unterscheiden. Wir haben an der Universitätsklinik für Klinische Pharmakologie in Wien ein Modell entwickelt, mit dem sich der antioxidative Effekt dieser Präparate am menschlichen Auge abschätzen lässt. Dabei wird gesunden Probanden niedrig-dosiertes Endotoxin verabreicht, das einen vorübergehenden Entzündungszustand hervorruft. Wird nun durch 100% Sauerstoffatmung ein vasokonstriktorisches Reiz in der Netzhaut gesetzt, ist dieser unter Endotoxin Gabe reduziert. Dies geschieht aufgrund einer durch Radikale induzierten endothelialen Dysfunktion. In einer ersten Studie haben wir gezeigt, dass dieser Effekt sich durch eine 14-tägige Verabreichung der AREDS-1 Formulierung aufheben lässt. In einer weiteren Studie wurde der Effekt eines sowohl in Zusammensetzung als auch in Dosierung veränderten Vitaminpräparats untersucht. Es handelt sich dabei um das Präparat Retaron® (Ursapharm, Saarbrücken, Deutschland), das folgende Inhaltsstoffe beinhaltet: Lutein 10mg, Zeaxanthin 2mg, Vitamin C 100mg, Vitamin E 20mg, Zink 10 mg, Selen 25

Veränderungen am Auge treten hauptsächlich im höheren Lebensalter auf. Dabei gehören die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) und trockene Augen zu den häufigsten altersbedingten Augenerkrankungen. Spezielle Nährstoffe können dabei das Auge gegen Umwelt- und Alterungseinflüsse stärken:

Ein Extrakt aus den Früchten der Apfelbeere (Aronia melanocarpa), die Spurenelemente Zink und Selen, die für das Auge wertvollen Makulapigmente Lutein und Zeaxanthin, die Vitamine C und E, die essentiellen Omega-3-Fettsäuren DHA und EPA. Die antioxidative Wirkung der Aroniabeere und der Makulapigmente, der erhöhte Gehalt an Vitaminen und Spurenelementen sowie Omega-3-Fettsäuren zur Funktion und Durchblutung der Netzhaut können eine Verzögerung altersbedingter Prozesse am Auge hervorrufen.

Mögliche Risikofaktoren



mg, Taurin 50 mg, Aronia Extrakt 50 mg, Omega 3 Fettsäuren 500 mg (davon mindestens 250 mg Docosahexaensäure und 30 mg Eicosapentaensäure). Auch mit diesem Präparat im Endotoxin-Modell eine der AREDS 1 Formulierung vergleichbare antioxidative Wirkung festgestellt. Es kam zu einer Aufhebung der durch Endotoxin induzierten abnormalen Gefäßverengung.

Zusammenfassend sind die protektiven Effekte von Nahrungsergänzungsmitteln heute durch die beiden AREDS Studien gut dokumentiert. Entsprechend der Daten dieser Studien beinhalten die meisten am Markt befindlichen Präparate Lutein/ Zeaxanthin, Vitamin C, Vitamin E und Zink. Aufgrund von Bedenken mit der hohen Dosierung werden häufig niedrigere Dosen von Vitamin C, Vitamin E und Zink verwendet, obwohl Evidenzgrad 1 nur für die höheren Dosierungen vorliegt. Weiter beinhalten viele Produkte andere Substanzgruppen, wie etwa Polyphenole oder Omega-3 Fettsäuren, die aufgrund ihrer anti-oxidativen, anti-entzündlichen und anti-proliferativen Eigenschaften eingesetzt werden. Bei der Supplementation ist zu beachten, dass bei Frühformen der AMD, wie oben erwähnt, keine Daten vorliegen, die einen positiven Effekt auf die Progression belegen. Wann der optimale Zeitpunkt für den Beginn der Verabreichung von Nahrungsergänzungsmitteln ist, bleibt damit unklar. Einige rezente Studien legen nahe, dass hier das genetische Risikoprofil eine Rolle spielt, eine Hypothese, die derzeit im Rahmen mehrerer Studien untersucht wird.

Leopold Schmetterer

Informationen

■ Prof. Dr. Leopold Schmetterer
Universitätsklinik für Klinische
Pharmakologie
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien, Österreich
Tel.: +43 (0)1 40400 29810
Fax: +43-1 40400 29980
www.meduniwien.ac.at

■ URSAPHARM Arzneimittel
GmbH
Industriestraße 35
66129 Saarbrücken
Telefon: + 49 (0) 68 05 92 92-0
Telefax: + 49 (0) 68 05 92 92-88
E-Mail: info@ursapharm.de
Internet: www.ursapharm.de

Mit Retaron® bietet URSAPHARM ein neues, hochmodernes Präparat zur diätetischen Behandlung der altersbedingten Makuladegeneration (AMD). Zum einen sollen Makulacarotinoide, wie Lutein und Zeaxanthin, die Erhaltung der Dichte des Makulapigments sicherstellen. Zusätzlich leisten Omega-3-Fettsäuren, wie sie vor allem in fettreichen Kaltwasserfischen vorkommen, einen Beitrag zum Schutz der Membranen der Photorezeptoren in der Netzhaut.

Antioxidantien schützen vor freien Radikalen, die für die Schäden in der Netzhaut verantwortlich gemacht werden. Diese Überlegungen und Zielsetzungen hat der Ophthalmikasspezialist URSAPHARM im Rahmen der Neuentwicklung seiner ergänzenden bilanzierten Diät zur Behandlung der AMD zugrunde gelegt.

■ Deutsches Komitee zur Verhütung von Blindheit
info@dkvb.org

■ Anwenderbroschüre





TESTOSTERON – WAS MANN DARÜBER WISSEN SOLLTE



Jetzt mehr erfahren auf:
www.testosteron.de

TESTOSTERON.DE

Kontakt

HOME | WAS IST TESTOSTERON? | ZU WENIG TESTOSTERON? | TESTEN SIE SICH | DIAGNOSE | THERAPIE | WAS SIE TUN KÖNNEN | SERVICE

HERZLICH WILLKOMMEN AUF TESTOSTERON.DE

Wenn Männer in ihrer Männlichkeit nachlassen – sei es in körperlicher, psychischer oder sexueller Hinsicht, so kann das viele verschiedene Ursachen haben. Eine Möglichkeit ist ein Testosteronmangel.

Die Symptome und Ursachen des Testosteron-Mangel-Syndroms sind vielfältig. Informieren Sie sich und erfahren Sie mehr, ob Sie betroffen sein könnten.





TESTOSTERON MACHT NICHT NUR DEN MANN ZUM MANN

Die Wirkung des Hormons im männlichen Körper ist vielfältig. Mehr erfahren Sie [hier](#).

TESTOSTERON - WAS MANN DARÜBER WISSEN SOLLTE



[Hier](#) erfahren Sie mehr zum Thema Testosteron.



WAS SAGE ICH MEINEM ARZT?

Eine genaue Schilderung der Beschwerden hilft dem Arzt bei der Diagnosestellung. [Hier](#) erfahren Sie, wie Sie sich auf das Gespräch mit Ihrem Arzt vorbereiten können.



ERFAHREN SIE MEHR!

In unserem Servicebereich liegen weitere Informationen zum [Download](#) für Sie bereit.

Impressum / Nutzungsbedingungen | Datenschutz | L.JPH.MH.11.2014.0104 | Letzte Änderung: 02.12.2014 | © Jenapharm GmbH & Co. KG