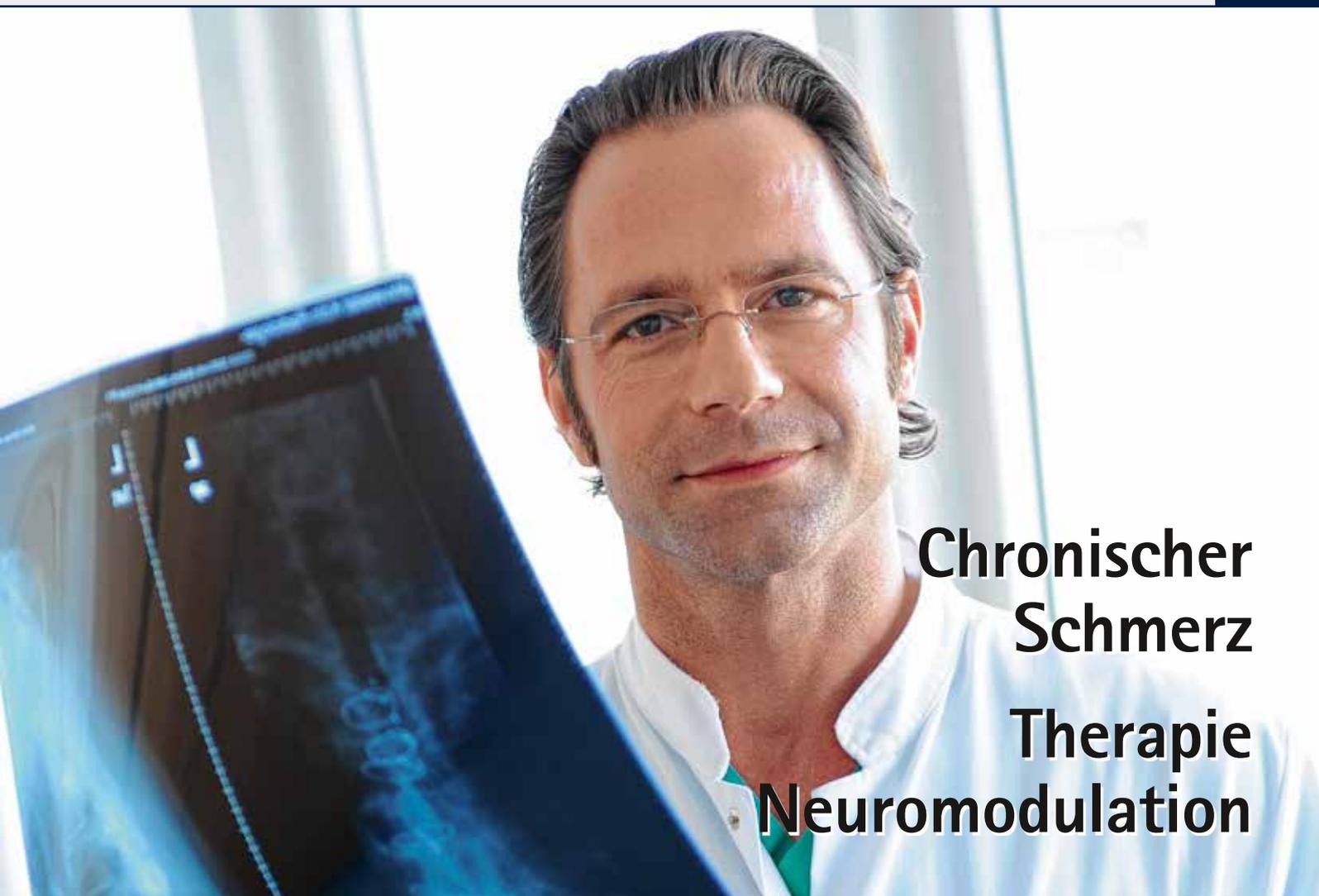


Forum Sanitas

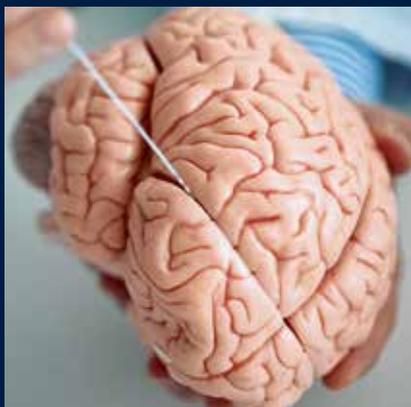
Das informative Medizinmagazin



1. Ausgabe 2017
3,50 Euro



Chronischer Schmerz Therapie Neuromodulation



■ Neurologische Erkrankungen

- | Epilepsie
- | Parkinson



■ Onkologische Erkrankungen

- | Ovarialkarzinom (HIPEC)
- | Prostatakrebs (HIFU)



■ Seltene Erkrankungen

- | Hyperammonämie
- | Hypophosphatasie

- 03 ■ **Welt COPD Tag in Philadelphia – aktuelle Ergebnisse**
Prof. Dr. med. Felix Herth
- 06 ■ **Koordinierte Schlaganfallversorgung: Akutbehandlung, Rehabilitation und Nachsorge**
Prof. Dr. med. Andreas Meisel
- 09 ■ **Multiples Myelom: Moderne Behandlungsstrategien**
Prof. Dr. med. Monika Engelhardt
Prof. Dr. med. Ralph Wäsch
- 12 ■ **Chronischer Schmerz: Innovation in der Neuromodulation: Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRG)**
Dr. med. Thorsten Riethmann
- 15 ■ **Diagnostik und Therapie von Patienten mit Epilepsie**
Prof. Dr. med. Jörg Wellmer
- 18 ■ **HIPEC: Neue Hoffnung für Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom?**
Prof. Dr. med. Michael Friedrich
- 21 ■ **Orthopädische Spezialsprechstunde für Patienten mit Hämophilie**
Dr. med. Andreas Strauß
Dr. med. Georg Goldmann
- 24 ■ **Angeborene Harnstoffzyklusstörungen**
Prof. Dr. med. Stefan Kölker
- 27 ■ **Morbus Parkinson – Die Therapie nach dem „Honey-moon“**
Prof. Dr. med. Dirk Woitalla
- 30 ■ **Hypophosphatasie – eine sehr seltene Erkrankung**
Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg
- 33 ■ **Über den Stellenwert der Magnetresonanztomographie bei der Abklärung von akuten Brustschmerzen**
OA Dr. med. Thomas Witton-Davies
Prof. Dr. med. Gernot Schulte-Altdorneburg
- 36 ■ **Ultraschall gegen Prostatakrebs**
Dr. med. Stefan Thüroff
Prof. Dr. med. Oliver Reich



Liebe Leser,

der Fortschritt in Medizin und Wissenschaft ermöglicht neue Perspektiven, Therapieansätze und moderne Behandlungsoptionen. Was noch bis vor einigen Jahren als unvorstellbar galt, ist inzwischen „state of the art“.

Medizintechnische Innovationen, neue Medikamente und Wirkstoffe, Studienergebnisse sowie konsequent aktualisierte Leitlinien ermöglichen eine erfolgreiche Behandlung auch von bis dato austherapierten Patienten. Mit Unterstützung der forschenden Industrie arbeiten Wissenschaftler unter Hochdruck an patientengerechten Lösungen. Dabei steht neben einer Optimierung der jeweiligen Therapie auch ein relativiertes Nebenwirkungsprofil im Vordergrund.

Hervorragend ausgebildete und engagierte Ärzte setzen die modernen Technologien im Sinne der erkrankten Patienten ein. An dieser Stelle exemplarisch zu erwähnen ist die hochfokussierte Ultraschalltherapie beim Prostatakarzinom – modernste Roboterchirurgie ohne Schnitt, Blutverlust oder Bestrahlung, die intraoperative und hypertherme Chemotherapie beim Ovarialkarzinom, die gezielt und lokal lediglich das betroffene Organ behandelt sowie die Neuromodulation/Spinal Cord Stimulation zur Therapie von chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen.

Von elf Millionen Schmerzpatienten allein in Deutschland sind nach aktueller Studienlage ein Drittel nach Ausschöpfung aller konservativen Therapiemaßnahmen noch immer nicht schmerzfrei. Die Implantation eines Neurostimulators unterdrückt den Schmerzimpuls – der Patient gewinnt wieder an Lebensqualität.

Das Ziel einer jeden Behandlung ist ein gesunder bzw. geheilter Patient. Moderne Technologien und fähige Mediziner sichern eine zuverlässige und individuelle Therapie.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.

Durch die Kombination von neuester Technik
und ökologischen Materialien sowie dem
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

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. M. Engelhardt
Prof. Dr. med. D. Felsenberg
Prof. Dr. med. M. Friedrich, Dr. med. G. Goldmann
Prof. Dr. med. F. Herth, Prof. Dr. med. St. Kölker
Prof. Dr. med. A. Meisel, Dr. med. R. Posset
Dr. med. Th. Riethmann
Prof. Dr. med. G. Schulte-Altdorneburg
Dr. med. A. Strauß, Dr. med. St. Thüroff
Prof. Dr. med. R. Wäsch, Prof. Dr. med. J. Wellmer
Dr. med. Th. Witton-Davies, Prof. Dr. med. D. Woitalla

Layout

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

Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, 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 Genehmi-
gung der Chefredaktion oder der jeweiligen Autoren
gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig.
Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen
nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar.
Für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bild-
material wird keine Haftung übernommen

Titelbild

Michael Wodak

Welt COPD Tag in Philadelphia – aktuelle Ergebnisse

Am 16.11.2016 wurde im Rahmen des World COPD Tages in Philadelphia das neue GOLD-Dokument veröffentlicht. Darin sind zur Vorversion beachtliche Änderungen enthalten; diese zeigen neue Behandlungswege im Vorgehen bei COPD-Erkrankungen auf, die weitreichende praktische Konsequenzen haben.

Die Gruppe der GOLD-Experten hatte festgestellt und gefordert, dass eine Justierung notwendig war, auch da die letzte Revision aus dem Jahr 2011 einige Aspekte ohne evidente Datenlage eingeführt hatte. Hier geht es vor allem um die dreidimensionale Betrachtung und Handlungsanleitung durch Ermittlung des Risikos für Exazerbationen, die Symptomatik und die Lungenfunktion. Im Sinne der betroffenen Patienten liegen aktuelle wissenschaftlich validierte Daten zu den neu eingeforderten Parametern vor, die fachkompetent aufgearbeitet und diskutiert wurden. Weiterhin erfolgte eine allgemeingültige Anpassung von Begriffsdefinitionen – auch wurden wesentliche Aspekte konkretisiert.

In diesem Artikel sollen die wichtigsten Ergebnisse und Erkenntnisse vorgestellt und verständlich beschrieben werden:

Definition der COPD

Zitat „Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a common, preventable and treatable disease that is characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is due to airway and/or alveolar abnormalities usually caused by significant exposure to noxious particles or gases“.

Hier ist der Hinweis auf eine „chronisch inflammatorische Reaktion auf Partikel/Gase“ entfallen. Als Begründung wäre hier das immer noch lückenhafte Verständnis der Pathophysiologie der COPD zu betrachten. Die Rolle einer Entzündung wird weiter diskutiert. Auch hat sich der Stellenwert einer antientzündlichen Therapie mit inhalierbaren Steroiden (ICS) massiv reduziert. Beide Gründe haben zur Novellierung beigetragen.

Diagnostik der COPD

Die Lungenfunktion ist wieder zum zentralen Diagnoseverfahren erhoben worden. Diese dient auch weiterhin obligat zur Verlaufskontrolle. Eine Diagnosestellung ohne Lungenfunktion ist somit



Foto: © COPD - Deutschland e.V.

nicht mehr möglich. Aufgenommen in die Empfehlungen der Spezialisten, sind nun auch Aussagen zu Rauchern mit normaler Lungenfunktion, wie auch Nie-Rauchern mit COPD-Symptomatik. Hier gibt es offene Fragen, die adressiert werden und anhand der neuen Register-Daten (z.B. COSYCONET) auch bearbeitet werden können.

Einteilung der COPD / Klassifikation

Nach Veröffentlichung der 2011er Empfehlung erfolgte die Einteilung in eine dreidimensionale Matrix, die zu einer individuelleren Erfassung und Therapie beim betroffenen Patienten führen sollte. Die Einteilung in A- B- C- D bleibt auch aktuell erhalten, wobei nun die Ordinate nicht mehr die Lungenfunktion enthält. Damit liegt hier nun das Risiko für Exazerbationen an und auf der Abszisse die Symptomatik. Diese beiden Parameter bestimmen die Therapie. Insgesamt wurde das Schema also vereinfacht, aber auch der Realität wurde Rechnung getragen. (Zustand des Patienten bei Therapiebeginn/Zustand unter der Behandlung). Zudem gilt das Eskalationsprinzip, aber auch das der Deeskalation.

A: Patienten mit wenig Risiko und wenig Symptomatik sollen grundsätzlich mit einem Bronchodilatator behandelt werden. Die Therapie gilt es zu überprüfen. Gegebenenfalls sollte auf eine andere Klasse Bronchodilatatoren gewechselt werden.

Aktuell wäre somit ein korrekte COPD Diagnose eines Patienten mit einer FEV1 von 60% (Abb. 3: Lufu Einteilungen) keine Exazerbation und einem CAT Test von 13 die COPD Klasse 2, Gruppe B.

Ein Patient mit einer Fev1 von 38%, einem CAT von 19 und 2 Exazerbationen im vergangenen Jahr wurde als COPD Klasse 3, Gruppe D klassifiziert.



Prof. Dr. med. Felix Herth

COPD – Die wichtigsten Fakten im Überblick

- COPD ist die englische Abkürzung für chronic obstructive pulmonary disease, auf Deutsch: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, eine oft lebensbedrohliche Erkrankung der Lunge.
- Bei COPD sind die Atemwege (Bronchien) dauerhaft verengt. Ursache sind eine Verkrampfung der Atemmuskulatur, ein Anschwellen der Schleimhaut in den Bronchien und eine krankhaft erhöhte Schleimproduktion auf Grund einer dauerhaften Entzündung der Atemwege.
- Durch die Verengung der Bronchien können die Patienten nicht mehr vollständig ausatmen, als Folge bleibt zu viel Luft in der Lunge zurück. Dadurch können COPD-Patienten weniger frische Luft einatmen – sie leiden unter Atemnot, dem wichtigsten Symptom der COPD.
- Charakteristisch für COPD sind die drei „AHA“-Symptome, die sich schleichend über Jahre hinweg entwickeln:
 - Auswurf (beim Husten hervorgebrachter Schleim aus den Atemwegen)
 - Husten, vor allem am frühen Morgen
 - Atemnot, die zunächst unter körperlicher Belastung auftritt, später auch im Ruhezustand
- Hauptursache für die Entstehung von COPD ist das jahrelange Einatmen von Schadstoffen wie Abgasen, Feinstaub, Umweltgiften und vor allem Zigarettenrauch.
- Risiko-Patienten ab 40 Jahren können mit zwei einfachen Fragen identifiziert werden: Sind oder waren Sie Raucher? Haben Sie regelmäßig Husten oder Atemnot? Bei zwei Ja-Antworten liegt die Wahrscheinlichkeit für eine COPD bei ca. 50 %.
- Nur etwas mehr als der Hälfte der Betroffenen ist die Diagnose überhaupt bekannt.
- Weltweit sind etwa 210 Millionen Menschen von COPD betroffen. In Deutschland sind 6,8 Millionen Menschen an COPD erkrankt – Tendenz steigend.
- Nach Schätzungen der WHO wird die Volkskrankheit COPD bis zum Jahr 2030 weltweit die dritthäufigste Todesursache sein.



und bei weiteren Symptomen eine LABA/LAMA Kombination.

Hier ist die Therapieoption ICS entfallen. Diese Patienten profitieren von optimaler Bronchodilatation. Um die notwendige körperliche Aktivität des Patienten zu ermöglichen, bedarf es der maximalen Bronchodilatation. Dies bedingt nach Datenlage auch eine bessere Adherence und Compliance und schafft gleichzeitig Vertrauen zum Arzt und zu sich selbst, denn Atemnot erzeugt Ängste, diese müssen die Patienten erst wieder überwinden.

Gruppe C: Patienten mit wenig Symptomen, aber einem höheren Risiko für Exazerbationen wird eine LAMA Therapie verordnet, bei weiteren Exazerbationen ist zu einer LAMA/LABA (bevorzugt) oder (da in einigen Ländern nicht verfügbar) zu LABA/ICS überzugehen.

Aufgrund der Datenlage nach POET (LABA vs LAMA; primärer Endpunkt time to first exacerbation), FLAME (LABA/LAMA vs ICS/LABA; primärer Endpunkt Anzahl Exazerbationen) und weiterer Studien bildet GOLD hier den Stand der Wissenschaft ab. Ausstehend sind noch laufende Studien, die LAMA vs LABA/LAMA untersuchen—hier sind die Daten nicht eindeutig.

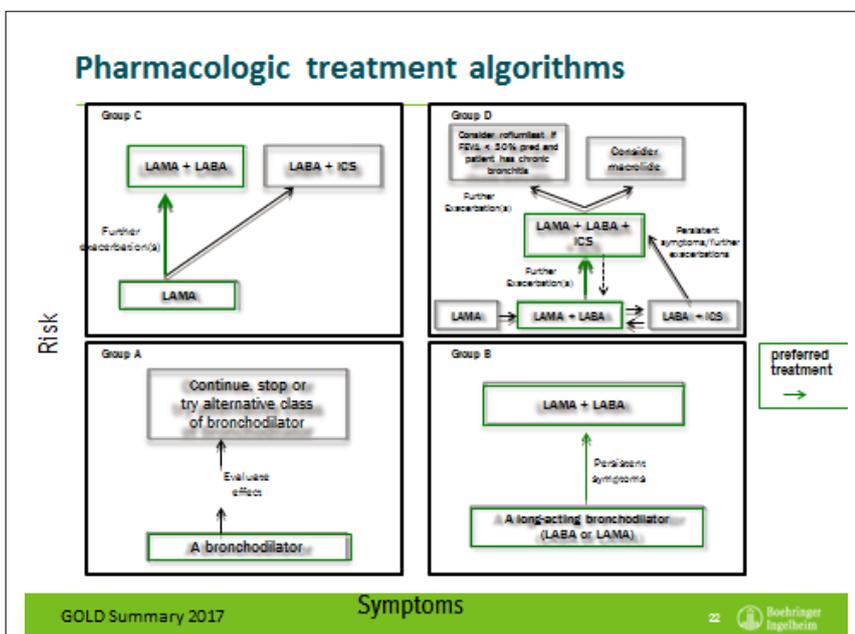
Gruppe D: Patienten, die mit schwerer Symptomatik und hohem Exazerbationsrisiko belastet sind sollten bevorzugt eine LABA/LAMA Kombination erhalten. Möglich sind hier auch Therapien mit einem LAMA oder einer LABA/ICS Kombination. Bei weiteren Exazerbationen kann ein ICS ergänzend zur LABA/LAMA-Kombination erwogen werden. Dies sollte jedoch umgehend abgesetzt werden, wenn keine Exazerbationen erkennbar sind. Weiterhin erwähnt werden Makrolide und Roflumilast (<50% FEV1 und Bronchitiker-Typ) zur individuellen Therapie.

Diese Patienten sind schwerkrank und profitieren von optimaler Bronchodilatation. Wer zusätzlich von einem ICS profitiert wird derzeit weiter untersucht. Dennoch bekommen zu viele Patienten ein ICS und daher ist es richtig, hier eine Deeskalation anzudenken. In diesem Zusammenhang kann die Exazerbationshistorie weiterhelfen: Patienten mit $\rightarrow 2$ im Vorjahr sollten ein Differentialblutbild mit Bestimmung der absoluten Eosinophilenzahlen erhalten. Weist ein Patient EOS auf und besteht eine Exazerbationshistorie, sollte die ICS belassen werden. (Ausschließlich bei dieser besonderen Patientenklientel.) Besteht der klinische

Hier besteht weiterhin die Schwierigkeit, anamnestisch das individuelle Risiko zu erfassen. Immer wieder kommen Patienten in die Klinik, werden kardial sehr gut untersucht und die COPD-Exazerbation wird nicht erfasst. Konkrete Nachfragen bei den Patienten sollten hier sensibilisieren.

Therapie der COPD

Gruppe B: Patienten mit wenig Risiko aber stärkerer Symptomatik erhalten einen Bronchodilatator



Phänotyp „Emphysematiker“ profitieren diese auch von einer volumenreduzierenden Therapie.

Ergänzende Maßnahmen

Der hohe therapeutische Stellenwert der Inhalatoren wird deutlich benannt. Schulung des Devices, Kontrolle der korrekten Anwendung und patientengerechte Aufklärung werden als wesentliche Erfolgsfaktoren beschrieben. Desweiteren wurde auch die allgemeine körperliche Aktivierung des Patienten thematisiert und eine adäquate Änderung der jeweiligen Lebensumstände gefordert, um den therapeutischen Erfolg zu sichern. Im ersten Ansatz ist das die Erhaltung der körperlichen Aktivität und/oder eine gezielte Aufforderung durch den betreuenden Mediziner, diese konsequent weiter zu stabilisieren. Wenn ein Patient erst Vermeidungsstrategien praktiziert hat, ist es sehr schwer, diesen wieder zu reaktivieren. Moderate sportliche Betätigung im Rahmen der individuellen Möglichkeiten und je nach Interessenslage des Patienten sollte unbedingt in Abstimmung mit dem Behandler konsequent fortgeführt und umgesetzt werden. Daher ist es umso wichtiger, dem Patienten auch eine bestmögliche symptomatische Therapie zuzutekommen zu lassen.

Impfungen, die Raucherentwöhnung, Ernährungsempfehlungen und Aufklärung sind wichtige Säulen der Therapie, die wir Mediziner nutzen müssen, um einerseits den Patienten vor Risiken zu schützen, die Ursache zu bekämpfen und dem Erkrankten eine eigene Überzeugung zur Gesunderhaltung und Mitarbeit zu vermitteln. Hier sollte nicht verschwiegen werden, dass einige dieser Themen viel Arbeit ohne garantierten Erfolg bedeuten. Aus meiner Sicht braucht es auch nicht jedes Mal lange Gespräche mit dem Patienten, aber einen Satz zur Aktivierung (individuell), eine Nachfrage zum Rauchstatus und der Möglichkeit der Entwöhnung sowie ein Einbeziehen – so gewünscht – des Umfelds des Patienten sind sehr effektive Optionen, die wir einbringen können.

Das Thema Exazerbationen bleibt ein Schlüsselthema für die COPD. Hier sind neue Erkenntnisse in das GOLD-Papier eingegangen, die deutlich machen, wie entscheidend die Vermeidung der COPD-Exazerbation ist. Einerseits bildet die Risikominimierung eine Säule für die Therapieentscheidung der Dauertherapie. Andererseits hat die Therapie der akuten Exazerbation und vor allem die Nachsorge und konkrete Entlass-Kriterien einen leider oft für Patienten wesentlichen Aspekt aufgegriffen, denn zu viele Patienten kommen bereits kurz nach der Entlassung aus der Klinik nach akuter Exazerbation mit gleicher Diagnose wieder und dabei wird der Zustand der Patienten leider sehr viel schlechter.

Zur Dauertherapie bei Patienten, die exazerbieren: Hier ist LABA/LAMA die Basis, die ein Patient bekommen sollte. Bei Auftreten weiterer Exazerbationen kann über das ICS nachgedacht werden und zusätzlich über Makrolide oder Roflumilast. Retro-

COPD und Aktivität – kein Widerspruch

Mit typischen COPD-Symptomen wie Atemnot, Husten und Auswurf (Schleim) ein aktives Leben führen – das klingt zunächst wie ein Widerspruch. Viele COPD-Patienten vermeiden tatsächlich auf Grund ihrer Beschwerden körperliche Anstrengungen. Dies führt allerdings zu einer Verschlechterung der Kondition und einer Verstärkung der COPD-Symptome. Für COPD-Patienten ist es daher wichtig, ihr Leben im wahrsten Sinne des Wortes aktiv in die Hand zu nehmen. Aktivität im Alltag kann – mit einer medikamentösen Therapie und der Beseitigung von Ursachen – dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenwirken.

spektive Daten aus vielen Studien legen den Schluss nahe, dass ein ICS nur für exazerbierende Patienten gewinnbringend ist, wenn diese eine Bluteosinophilie von >300-400 Zellen/Microliter aufweisen. Der Großteil der Patienten fällt nicht in diese Gruppe, hier spätestens müssen die Komorbiditäten, die COPD Patienten aufweisen, bedacht werden.

Kommt es zum Klinikaufenthalt empfiehlt GOLD die Entlassung nach folgenden Kriterien:

- Full review of all clinical and laboratory data
- Check main tenance therapy and understanding
- Reassess inhaler technique
- Ensure understanding of withdrawal of acute medications (steroids and/or antibiotics)
- Assess need for continuing any oxygen therapy
- Provide management plan for co-morbidities and follow-up
- Assure follow-up arrangements 4-6 or 12-16 weeks as indicated
- All clinical or investigational abnormalities have been identified

Eine Vernetzung der beteiligten Akteure würde einen enormen Gewinn für die Patienten, das abgestimmte Handeln der Therapeuten und ein gemeinsames Verständnis für den Patienten bedeuten. In Deutschland wird es einen zentralistischen Ansatz auch in den kommenden Jahren nicht geben, daher bedarf es des regionalen Austausches zwischen Klinik, Facharzt und Hausarzt.

Fazit

Die Publikation weist einen Fortschritt gegenüber der Vorgängerversion auf und bietet deutlichere Anleitungen. Die missverständlichen Aspekte gerade bei der 4 Felder Matrix wurden entzerrt und bieten nun ohne mehrere Alternativen eine datenbasierte und die Realität mehr einbeziehende Handlungsanleitung.

Informationen

■ **Thoraxklinik Universitätsklinikum Heidelberg**
Univ.-Prof. Dr. med. Felix Herth, PhD, Dsc., FCCP, Chairman and Head Dep. of Pneumology and Critical Care Medicine, Amalienstr. 5, 69126 Heidelberg, Tel. 06221.396-0, www.med.uni-heidelberg.de

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

■ **10. Symposium Lunge in Hattingen**
Samstag, den 02. September 2017
09:00 – 17:00 Uhr im LWL-Industriemuseum, Westfälisches Landesmuseum für Industriekultur – Henrichshütte in Hattingen – Werksstrasse 31-33 45527 Hattingen

■ **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**
Binger Straße 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
49 61 32 77 0
www.copd-aktuell.de
presse@boehringer-ingelheim.de

Boehringer Ingelheim zählt weltweit zu den 20 führenden Pharmaunternehmen. Mit Hauptsitz in Ingelheim, Deutschland, ist Boehringer Ingelheim weltweit mit 145 verbundenen Unternehmen vertreten und beschäftigt insgesamt rund 47.500 Mitarbeiter. Die Schwerpunkte des 1885 gegründeten Unternehmens in Familienbesitz sind die Forschung, Entwicklung, Produktion sowie das Marketing neuer Medikamente mit hohem therapeutischem Nutzen für die Humanmedizin sowie die Tiergesundheit. Für Boehringer Ingelheim ist die Übernahme gesellschaftlicher Verantwortung ein wichtiger Bestandteil der Unternehmenskultur. Die Aufwendungen für Forschung & Entwicklung entsprechen 20,3 Prozent der Umsatzerlöse.



■ **Patientenbroschüren**



Koordinierte Schlaganfall- versorgung: Akutbehandlung, Rehabilitation und Nachsorge



In Deutschland erkranken jährlich 270.000 Menschen an einem Schlaganfall

Der Schlaganfall ist eine plötzlich auftretende Erkrankung, die für viele Menschen mit chronischen Folgen verbunden ist. In den letzten Jahrzehnten konnten wesentliche Fortschritte in der Notfall- und Akutversorgung sowie der Rehabilitation von Schlaganfall-Patienten erreicht werden. Die Prognose für Schlaganfall-Patienten hat sich damit zwar deutlich verbessert, dennoch leiden mehr als ein Drittel der Patienten auch weiterhin unter dauerhafter Behinderung infolge der Erkrankung. Neben der Entwicklung neuer Therapieverfahren ist für die effektive Behandlung eine koordinierte Versorgung bzw. Versorgungskette bis hin zur langfristigen Nachsorge in der chronischen Phase des Schlaganfalls im Sinne der Betroffenen dringend notwendig und zu fordern.

1. Versorgung in der Akutphase des Schlaganfalls

In den letzten drei Jahrzehnten konnten erhebliche Fortschritte in der Akutversorgung von Schlaganfall-Patienten erreicht werden. Neben wirksamen Medikamenten wurden sogenannte Stroke Units der Standard in der akuten Schlaganfallversorgung. Die umfassende Versorgung der Patienten (Comprehensive Care) beinhaltet verschiedene Elemente: Zu den wichtigsten gehören, die moderne zerebrale CT- und MRT-Bildgebung, die erweiterte Diagnostik der Schlaganfallursachen zur frühen Sekundärprävention, die Verhinderung typischer Schlaganfall-assoziiierter Komplikationen (z.B. Pneumonien und Lungenembolien), die mit einer weiteren Verschlechterung der Prognose in Zusammenhang stehen.

Mit der strukturellen Etablierung einer patientengerechten Schlaganfall-Spezialversorgung wurde parallel auch die Schlaganfall-Forschung intensiviert. Ein wesentlicher Durchbruch für die Akuttherapie des Schlaganfalls gelang bereits vor 20 Jahren mit der sogenannten „Lyse-therapie“. Damit konnte für den *ischämischen* Schlaganfall, der mit ca. 85% weit häufiger ist als die intrazerebrale Blutung (15%), erstmals eine spezifische Therapie entwickelt werden. Mit Hilfe rekombinant hergestelltem, gewebespezifischem Plasminogenaktivator (recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA) können die beim ischämischen Schlaganfall ursächlichen Blutgerinnsel (Thromben) aufgelöst werden. Je früher diese Therapie eingesetzt wird, um so höher ist die Chance, dass erstens der Thrombus sich auflöst und zweitens keine lebensgefährliche Blutung auftritt. Der Erfolg einer Ly-

se-therapie korreliert maßgeblich mit der Zeit zwischen Ereignis und Behandlung. Ist der Therapieerfolg in der ersten Stunde nach dem Schlaganfall noch sehr hoch, ist dieser schon nach viereinhalb Stunden nicht mehr gegeben. Seit kurzem wird die Thrombolyse als medikamentöses, rekanalisierendes Verfahren durch die mechanische Thrombus-Entfernung (Thrombektomie) mit Hilfe moderner Stent-Retriever ergänzt. Auch wenn das Wirksamkeitszeitfenster etwas länger ist, gilt auch hier: je früher eingesetzt, desto besser das Ergebnis.

Allgemeine Aufklärungskampagnen sollen nicht nur auf die typischen Symptome des Schlaganfalls aufmerksam machen, sondern vor allem auch auf den zeitkritischen Aspekt der Schlaganfalltherapie in der Akutphase hinweisen. Richtiges und schnelles Handeln kann Leben retten und Spätfolgen verhindern.

Mit Hilfe des leicht durchführbaren FAST-Tests können die Schlaganfall-Symptome auch von medizinischen Laien sicher erkannt werden. Ein einseitig verzogenes Gesicht (Face) beim Lächeln, ein Absinken von einem der beiden vorgestreckten Arme (Arms), die fehlende Fähigkeit einen einfachen Satz normal nachzusprechen (Speech), deuten auf das Vorliegen eines Schlaganfalls hin. In diesem Fall sollte unverzüglich (Time) die 112 gewählt werden.

Um eine optimale Versorgung in der Akutbehandlung zu erzielen, ist die Abstimmung zwischen den Rettungsdiensten und den Mitarbeitern der Rettungsstelle sowie der beteiligten Fachdisziplinen, insbesondere der Neurologie und Neuroradiologie erforderlich. Zeitverluste müssen sowohl prähospital als auch in der Rettungsstelle inklusive der Notfall-Bildgebung unter allen Umständen ver-



Prof. Dr. med. Andreas Meisel

mieden werden. Dazu wurden dezidierte Programme unter fachlicher Leitung von Neurologen und deren Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Neurologie und Deutsche Schlaganfall-Gesellschaft) entwickelt und etabliert.

Eine weitere Optimierung des prähospitalen Managements könnte durch spezielle Schlaganfall-spezifisch ausgestattete Rettungswagen (z. B. Stroke-Einsatz-MOBil; STEMO) gelingen. Schon vor dem Eintreffen im Krankenhaus kann durch entsprechende CT- und Labordiagnostik sowie geschultes Personal die wichtige Lysetherapie im Rettungswagen eingeleitet werden. Ebenso können Patienten, die für die Thrombektomie geeignet sind, frühzeitig identifiziert werden und direkt in die für diese Spezialtherapie ausgestatteten Krankenhäuser gebracht werden. Ob und in wie weit dieses Versorgungs-Management auch die langfristige Prognose für betroffene Schlaganfall-Patienten verbessern kann, wird derzeit in einem großen Modell-Projekt in Berlin untersucht.

Durch die oben genannten Maßnahmen der Akutversorgung konnte für zusätzliche 15% aller Schlaganfall-Patienten eine gute Prognose erreicht werden. Aktuell sind ca. 40% aller Schlaganfall-Patienten durch einen Schlaganfall dauerhaft behindert oder versterben an den direkten oder indirekten Folgen des Schlaganfalls innerhalb der ersten 6 Monate.

2. Rehabilitation nach Schlaganfall

Mehr als ein Drittel aller Schlaganfall-Patienten benötigt eine spezialisierte Rehabilitation, in der Regel eine (ambulante oder häufiger stationäre) neurologische (Früh-)Rehabilitation. Überwiegt die alterstypische Multimorbidität die neurologischen Funktionsstörungen, ist eine geriatrische Rehabilitation bzw. frührehabilitative Komplexbehandlung sinnvoller. Die Rehabilitation dient der Beseitigung oder häufiger der Verbesserung von Schlaganfall-Folgen. Ziel ist größtmögliche Selbständigkeit sowie Selbstbestimmung bei der Bewältigung und Gestaltung des Alltags. Je nach Schweregrad des Schlaganfalls durchlaufen die Patienten mehrere Phasen der Rehabilitation. Entsprechend des Phasenmodells der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation sind in der Phase B noch intensivmedizinische Behandlungsmöglichkeiten enthalten. In der Phase C können die Patienten bereits mitarbeiten, müssen aber noch mit hohem pflegerischem Aufwand betreut werden. In der Phase D besteht bereits eine weitgehende Selbständigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens. Hier steht häufig die Therapie von alltags- und berufsrelevanten Störungen im Vordergrund - insbesondere kognitive Defizite.

Die Teilhabe am Leben wird durch Störungen in verschiedenen Funktionsbereichen beeinträchtigt. Dazu gehören vor allem Störungen der Arm- und Beinkraft (am häufigsten Halbseitenlähmungen), der Mimik (halbseitige Gesichtslähmung), der Feinmotorik, der Sensibilität, des Gleichgewichtssinns, Sprache und Sprechen, Kognition (Aufmerksamkeit,

Sekundärprävention
Sprach- oder Sprechstörungen
seelische Beeinträchtigungen, z.B. Depressionen
Gedächtnis- und andere kognitive Störungen
Epilepsie
funktionelle Einschränkungen durch Lähmungen oder Spastik
Schmerz
Inkontinenz
Mobilität
Probleme in sozialen Bereichen des täglichen Lebens

Gedächtnis, vorausschauendes Planen und Handeln, Sehen, Raum- und Körperorientierung) und Psyche (Depression, Angst, Antrieb, vorzeitige Erschöpfung). Störungen der Atmung und Ernährung, der Blasen- und Mastdarmkontrolle (Inkontinenz) sowie komplexe Schmerzsyndrome stellen zusätzliche, die Lebensqualität stark beeinträchtigende Probleme dar. Die Vielfältigkeit der Schlaganfallbedingten Symptome und Beeinträchtigungen erfordert ebenso wie in der Akutversorgung auch während der Rehabilitation multiprofessionelle Teams, bestehend aus (Fach)Ärzten, Pflegemitarbeitern und Therapeuten wie Physiotherapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten und (Neuro)Psychologen sowie Sozialarbeitern.

3. Schlaganfall-Nachsorge

Obwohl in Folge der Rehabilitation für die meisten Patienten eine deutliche Verbesserung in den gestörten Funktionsbereichen erreicht werden kann, bleibt ein relevanter Anteil der Schlaganfall-Patienten von der Teilhabe am Leben zumindest teilweise ausgeschlossen. Für eine gute Langzeitprognose nach Schlaganfall ist entscheidend, dass der Patient nach Abschluss der Rehabilitation mobil und selbständig in seinen Alltagsaktivitäten ist. Andernfalls drohen Rückschritte, die mit einer erheblich erhöhten Letalität und Morbidität in den ersten Jahren nach Schlaganfall verbunden sind. Die Folgen des Schlaganfalls im chronischen Verlauf stellen sich folgendermaßen dar:

Ungefähr 30% aller Patienten sind dauerhaft behindert, 20-30% haben eine sogenannte spastische Muskellähmung an mindestens einem Arm und/oder Bein und 20% eine Sprachstörung. Häufig treten darüber hinaus typische Schlaganfall-assoziierte Begleiterkrankungen auf, wie Depression (30%), Demenz (15%), Epilepsie (5%) und chronische Schmerzen (10-50%). Viele Patienten sind mehrfach betroffen. Ein Drittel aller Schlaganfall-Patienten benötigt dauerhaft Hilfe im täglichen Leben. In der Therapie der Symptome und Komorbiditäten besteht die Gefahr der Polypharmazie, die weitere Probleme mit sich bringen kann.

Abbildung 1: Schlaganfall-typische Behandlungsdomänen und Aufgaben in der Nachsorge

• Komplexität von Komorbidität, Komplikationen und Behinderung gerecht werden
• kontinuierliche Versorgung entsprechend Sozialgesetzbuch V und IX
• regelmäßiges medizinisches und soziales Assessment
• bedarfsorientierte Beratung des Patienten und konkrete Planung der Versorgung
• auf Teilhabe am Leben zielende, Evidenz-basierte Behandlung
• strukturierte Einbeziehung der Angehörigen
• Koordination und Supervision der Behandlung
• Qualitätsmanagement

Tabelle 1: Anforderungen an die Schlaganfall-Nachsorge

Die Berliner Schlaganfall-Allianz e.V. und das Centrum für Schlaganfallforschung Berlin betreiben gemeinsam die Beratungsstelle „Servicepunkt Schlaganfall“. Die schwere Entscheidung, ob die Pflege des Betroffenen zu Hause oder in einer anderen Wohnform stattfindet und wie ein Pflegeheimplatz finanziert werden kann, die Frage, ob eine berufliche Wiedereingliederung gelingen kann oder einer Verrentung zugestimmt werden muss, sind zentrale Aspekte der Beratung. Sozialrechtliche Fragen und Anträge, wie z.B. Pflegegeldantrag, Schwerbehindertenausweis und die weitere Fahrerlaubnis sind häufig von großer Bedeutung.

Zu den materiellen Sorgen und der Herausforderung sich im Versorgungssystem zurechtzufinden, kommt die psychische Belastung mit dieser plötzlich

veränderten Situation umzugehen. Paar- und Sexualberatung, Erziehungsberatung sind ebenso Themen im Servicepunkt Schlaganfall wie Abschied, Trauer und Tod. Die Anliegen der Patienten und der Angehörigen sind gleichermaßen wichtig. Die Beratung durch eine erfahrene Sozialarbeiterin, Frau Dipl. Soz. päd. Petra Knispel, wird ermöglicht durch die enge Vernetzung mit den Mitgliedern der Berliner Schlaganfall-Allianz und anderen in der Schlaganfall-Versorgung erfahrenen Akteuren. Diese schnittstellenübergreifende, ganzheitliche Beratung ist ein in dieser Form einmaliges Angebot in ganz Deutschland. Anfragen zur Beratung kommen nicht nur aus dem regionalen Umfeld, sondern auch deutschlandweit und international. Informationen und Sprechzeiten entnehmen Sie bitte der Website www.schlaganfall-allianz.de.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Andreas Meisel
Charité - Universitätsmedizin Berlin
CCM: Campus Charité Mitte
Klinik für Neurologie
NeuroCure Clinical Research Center
Centrum für Schlaganfallforschung
Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
<https://neurologie.charite.de>

■ Berliner Schlaganfall-Allianz e.V.
c/o Centrum für Schlaganfallforschung Berlin (CSB)
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Tel +49 30 450 560 607
Fax +49 30 450 560 952
info@schlaganfall-allianz.de
www.schlaganfall-allianz.de

■ Servicepunkt Schlaganfall
Tel. +49 30 450 560 600
Fax +49 30 450 560 960
servicepunkt@schlaganfall-allianz.de
Besucheradresse
Servicepunkt Schlaganfall
Charité Campus Mitte
Sauerbruchweg 3
Erdgeschoss, Räume 103/104/105
10117 Berlin-Mitte

■ Pfizer Deutschland GmbH
Unternehmenskommunikation
Linkstraße 10
10785 Berlin
+49 (0) 30 / 55 00 55-01
presse@pfizer.com

■ Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe
Mario Leisle
Pressestelle
Carl-Miele-Straße 210
33311 Gütersloh
Tel: 05241/9770-12
Mail: presse@schlaganfall-hilfe.de

In der chronischen Phase besteht häufig auch die Notwendigkeit der Krankheitsverarbeitung, der Wohnraumanpassung, der Beschaffung von Heil- und Hilfsmitteln, der Veränderung des Lebensstils als Teil der Sekundärprävention (gesunde Ernährung und körperliche Bewegung), von Antragsverfahren im Rahmen des Sozialrechts und der Bewältigung der sozialen Reintegration. Erschwerend kommt hinzu, dass Schlaganfall-Patienten häufig multimorbide und über 60 Jahre alt sind, was in Verbindung mit Schlaganfall-bedingter Immobilität, Kommunikationsstörungen, kognitiven Defiziten und Depression zu einem Teufelskreis führen kann. Dieser belastet nicht nur den Patienten selbst, sondern auch die Angehörigen, die mit der Situation häufig überfordert sind.

Die Schlaganfall-Nachsorge sollte daher auf eine Verbesserung oder zumindest Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Teilhabe am Leben sowohl für die betroffenen Patienten als auch ihren Angehörige abzielen. In der heutigen Versorgungsrealität ist der Hausarzt für die Schlaganfall-Nachsorge verantwortlich. Betrachtet man jedoch die Komplexität einer umfassenden Schlaganfall-Nachsorge, verwundert es nicht, dass seitens vieler Patienten und Angehöriger eine nicht hinreichende Versorgung beklagt wird. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass bis dato auch international kein wissenschaftlich fundiertes Konzept zum Management von Patienten im chronischen Verlauf des Schlaganfalls vorhanden ist. Für die wichtigen Schlaganfall-typischen Behandlungsdomänen gibt es zwar Therapieansätze (Abbildung 1), z. B. zur Verhinderung erneuter Schlaganfälle (Sekundärprävention); ein koordiniertes Management, das den Anforderungen einer umfassenden multiprofessionellen Nachsorge (Tabelle 1) zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gerecht wird, fehlt jedoch. Gleichzeitig ist die Entwicklung von Qualitätsindikatoren zur Beurteilung der Behandlungsqualität, ähnlich denen der Akutversorgung, dringend notwendig. In Projekten werden verschiedene neue Wege beschritten, so z.B. die „Intensivierte Rehabilitations-Nachsorge“ der Deutschen Rentenversicherung oder das „Case Management“ mit Hilfe von Schlaganfall-Lotsen. Zudem haben sich einige regionale Schlaganfall-Netzwerke gebildet, die innovative Modelle entwickeln. Zu diesen gehört u.a. SOS-NET in Sachsen und die Berliner Schlaganfall-Allianz e.V. (siehe Info-Box), die in einem gemeinsamen Projekt mit der „Stiftung Deut-

sche Schlaganfall-Hilfe“ den Einsatz ehrenamtlicher Schlaganfall-Helfer erprobt.

4. Koordination der Versorgungskette

Die Versorgung der Schlaganfall-Patienten im akuten und chronischen Verlauf wird durch eine Vielzahl von Akteuren und Einrichtungen innerhalb des Gesundheitssystems erbracht. Dazu ist eine Sektorenübergreifende Zusammenarbeit notwendig, beginnend beim Rettungswesen, über die Akutkrankenhäuser, die Rehabilitationseinrichtungen bis hin zu den niedergelassenen Ärzten, Therapeuten und Pflegeeinrichtungen. Sowohl zwischen den Sektoren als auch innerhalb der Sektoren befinden sich eine Vielzahl von Schnittstellen. Das Sektorenübergreifende Schnittstellenmanagement erfordert zudem die Einbindung der Kostenträger, wie Krankenkassen und Rentenversicherer. Ein effektives Schnittstellenmanagement mit dem Ziel, Zeit- und Informationsverluste zu vermeiden, ist für die bedarfsgerechte Behandlung der Patienten zwingend erforderlich. Durch standardisierte IT-basierte Lösungen könnten Verbesserungen an der Schnittstelle zwischen den Akut- und Rehabilitationseinrichtungen erreicht werden. Das größte Verbesserungspotential liegt jedoch an den Schnittstellen zur und innerhalb der Nachsorge.

Fazit

Die Behandlung von Schlaganfall-Patienten erfordert einen koordinierten Versorgungsprozess von der prähospitalen Versorgung bis hin zur Nachsorge. Die Erfolge in der Akuttherapie des Schlaganfalls basieren dabei auf einem umfassenden Versorgungsansatz (Comprehensive Care) mit multidisziplinärem Team und zertifiziertem Qualitätsmanagement, welches u.a. die Versorgungsdaten der Einrichtungen in einem Schlaganfallregister vergleicht. Auch in der Rehabilitation wird ein Comprehensive Care Ansatz erfolgreich umgesetzt. Auf Grund der mindestens ebenso großen Priorität und Komplexität in der Nachsorge besteht die Notwendigkeit, den umfassenden Versorgungsansatz auch in die chronische Phase des Schlaganfalls auszubauen. Nur so wird eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Betroffenen mit ihren vielfältigen Schlaganfall-bedingten Behinderungen, Schlaganfall-assoziierten Begleiterkrankungen und alterstypischen Komorbiditäten möglich sein.

Multiples Myelom:

Moderne Behandlungsstrategien

Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine klonale Plasmazellerkrankung, deren Krankheitsinzidenz mit zunehmendem Lebensalter steigt und ein medianes Erkrankungsalter von 70 Jahren aufweist. Die Therapieentscheidung richtet sich u.a. nach den Tumoreigenschaften klonaler Plasmazellen, dem zytogenetischen Risikoprofil, berücksichtigt aber auch den jeweiligen Patienten mit seinem biologischen Alter, seiner Konstitution und seinen Komorbiditäten. Während noch in den 1980er Jahren eine Lebenserwartung von weniger als zwei Jahren nach Diagnosestellung die Regel war, hat sich die Prognose durch die Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten enorm verbessert. Heute liegt das mediane Überleben bei sechs bis zehn Jahren.

Epidemiologie

Das MM stellt mit circa 86.000 Neuerkrankungen pro Jahr weltweit die dritthäufigste hämatologische Neoplasie dar. Die Inzidenz liegt bei $<1/100.000$ für <40 -Jährige und $>40/100.000$ bei >80 -Jährigen. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die Ursache der Erkrankung bleibt zum gegenwärtigen Zeitpunkt unklar. Diskutierte Risikofaktoren umfassen eine erhöhte Exposition gegenüber ionisierender Strahlung sowie Benzolen und Pestiziden, chronische Infektionen, Adipositas und genetische Prädisposition, die sich aus beobachteten familiären und ethnischen Häufungen ergeben.

Diagnostik

Neben Laboruntersuchungen von Blut, Urin und Knochenmark (KM) erfolgt eine bildgebende Diagnostik des Skelettstatus. Laborchemisch findet sich häufig ein vermehrtes Gesamteiweiß, die Serumelektrophorese (SPEP) ergibt dabei typischerweise den Nachweis eines Paraproteins als sogenanntem „M-Gradienten“.

Zur näheren Charakterisierung eignet sich die Immunfixation aus Serum oder Urin. Bei Vermehrung kompletter Antikörper findet sich –je nach Paraprotein– eine Erhöhung von IgG, IgA oder IgM, bei Leichtkettenerkrankung nur eine Leichtketten-erhöhung (κ/λ) bzw. ein pathologischer Leichtket-

ten-Quotient. Zudem sollten Serum-Elektrolyte, die Nierenretentionswerte, plasmatische Gerinnung sowie ein Differentialblutbild erhoben werden. Zur Prognoseabschätzung und Stadieneinteilung nach R-ISS (Revised International Staging System) werden die LDH, die ISS-Parameter (β_2 -MG+Albumin) und die Zytogenetik (ZG) bestimmt. Im KM lassen sich monoklonale Plasmazellen zytologisch, histologisch und mittels Durchflusszytometrie (FACS/Zellmarker) nachweisen. Zur Prognoseabschätzung werden zytogenetische Aberrationen mittels Fluoreszenz-in-situ Hybridisierung (FISH) untersucht.

Die radiologische Diagnostik dient der Detektion von Osteolysen und der Beurteilung einer Stabilitätsgefährdung. Die Untersuchung mittels Ganzkörper-Computertomographie (CT) -ohne Kontrastmittelgabe in sogenannter „low-dose“ Technik bietet eine im Vergleich zum nativ-radiologischen „Pariser Schema“ bessere Sensitivität bei minimal höherer Strahlendosis. An großen Zentren hat die Ganzkörper-Computertomographie somit das „Pariser Schema“ als Goldstandard der bildgebenden Diagnostik ersetzt. Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) und die (FDG)-Positronen Emissionstomographie (PET) können zur Ausbreitungs- und Aktivitätsdiagnostik im KM bzw. für extramedulläre Herde eingesetzt werden, sind aber noch kein fester Bestandteil der Routinediagnostik.

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Praktisch allen MM-Patienten geht eine sogenannte Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) voraus. Hierbei handelt es sich um eine asymptotische prä-maligne klonale Plasmazellproliferation mit definitionsgemäß $<10\%$ klonalen Plasmazellen im KM. Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenz der MGUS an. Das Risiko einer Transformation in ein MM



Prof. Dr. med.
Monika Engelhardt



Prof. Dr. med. Ralph Wäsch

Die Europäische Kommission hat die bedingte Zulassung für Ixazomib (NINLARO®) in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) zur Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patienten mit einer Vortherapie erteilt. Bereits im September 2016 erhielt der erste orale Proteasom-Inhibitor ein positives Votum vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur.

Ixazomib blockiert als Proteasom-Inhibitor hochselektiv und reversibel das 20S-Proteasom über Bindung an die Beta-5-Untereinheit des 20S-Proteasoms. 4 Proteasome sind Systeme in Zellen, die unbrauchbar gewordene Proteine abbauen. Durch die Hemmung des Proteasoms „vermüllt“ die Zelle, was zu einem Stillstand im Zellzyklus und zum Zelltod (Apoptose) führt. Krebszellen sind für diesen Mechanismus anfälliger als normale Zellen.

„Mit der bedingten EU-Zulassung von Ixazomib (NINLARO®) steht Ärzten und ihren Patienten mit einem Multiplen Myelom und mindestens einer Vortherapie in Europa erstmals ein vollständig orales Dreifach-Regime zur Verfügung, das den Mechanismus der Proteasom-Hemmung beim MM beinhaltet“, kommentierte Dr. Philippe Moreau von der Universität Nantes in Frankreich und Studienleiter der pivotalen TOURMALINE-MM1-Studie. „Als Onkologe ist das für mich und meine Patienten eine sehr gute Nachricht“, so Moreau.

Dr. Michael Böhler, Head of Takeda Oncology Germany, betonte: „Mit Ixazomib ist es gelungen, einen wirksamen und erstmals oralen Proteasom-Hemmer als Therapieoption zu entwickeln. Ixazomib kann als Kapsel eingenommen werden“, so Dr. Böhler. In der TOURMALINE-MM1-Studie, in der die Patienten kontinuierlich bis zu einer Krankheitsprogression behandelt werden, konnten die Patienten ihre Lebensqualität unter der zusätzlichen Einnahme von Ixazomib zu einem Rd-Regime aufrechterhalten.

Informationen
Takeda Pharma
Vertrieb GmbH & Co. KG
Jägerstr. 27
D - 10117 Berlin
Tel. 0800 / 295 3333 (gebührenfrei)
Fax: 030 / 20 62 77-222
E-Mail:
customer-servicecenter@takeda.com
www.takeda.de

liegt bei circa 1% pro Jahr. Es gibt Risikofaktoren, die auf ein erhöhtes Risiko zur Transformation hinweisen. Bei Vorliegen eines Risikofaktors wird Patienten eine jährliche Kontrolle empfohlen, während bei Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren eine halbjährliche Kontrolle erfolgen sollte.

Schwelendes (Smouldering) Multiples Myelom (SMM)

Unter einem schwelenden MM (SMM) versteht man eine asymptomatische Erkrankung, bei der noch keine Endorganschädigung durch die Plasmazellvermehrung und Paraproteinbildung induziert wurde, dessen Plasmazellvermehrung im KM aber bei >10% liegt und deren M-Gradient im Vergleich zum MGUS ebenfalls höher ausfallen kann (>3g/dl). Das Risiko einer Progredienz in ein symptomatisches MM liegt bei circa 10%/Jahr. Wie beim MGUS erfolgt bei Vorliegen eines SMM typischerweise keine Therapie, wenngleich Studien bei Risiko-SMM den Vorteil der Verzögerung der Krankheitsprogression und des Überlebens durch einen früheren Therapiebeginn intensiv untersuchen. Ein frühes MM (und nicht mehr SMM) liegt nach den neuesten Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) bereits bei einer KM-Infiltration >60%, einer Leichtkettenratio >100 oder >1 Knochenläsionen (>5 mm) im MRT vor.

Diagnosekriterien Multiples Myelom (MM)

Das MM wird durch eine übermäßige Bildung funktionsunfähiger Immunglobuline oder Immunglobulinbruchstücke, mit Nachweis eines monoklonalen Paraproteins im Blut und/oder Urin diagnostiziert. Ein symptomatisches MM und damit eine Behandlungsindikation liegt bei Vorhandensein von mindestens einem „CRAB“-Kriterium (C=hypercalcemia, R=renal impairment, A=anemia, B=bone lesions) oder o.g. „SMM“-Hochrisikoparametern (hohe KM-Infiltration >60%, involviert/nicht-involviertes Leichtkettenratio >100 und/oder >1 Knochenläsionen im MRT) vor. Häufige MM-Symptome sind in Tabelle 1 dargestellt.

Da sich die Behandlungsmöglichkeiten beim MM erheblich erweitert haben, ist die Therapiewahl heute komplexer geworden. Die Behandlung erfordert idealerweise ein interdisziplinäres Vorgehen von Hämatologen/Onkologen, Radiologen, Orthopäden, Strahlentherapeuten, Pathologen und Hausärzten. Da die optimale Behandlung von Tumorpatienten oberstes Ziel eines jeden Tumorzentrums ist, stellen interdisziplinäre Tumorboards (TBs) einen etablierten Weg dar, diesem Anspruch gerecht zu werden. Die am Universitätsklinikum Freiburg seit 2012 etablierte Praxis unterstreicht, dass das wöchentlich stattfindende interdisziplinäre MM-TB insbesondere die individualisierten und bestmöglichen Anti-MM-Therapien für einzelne Patienten in Form von TB-Beschlüssen selektiert, diese Beschlüsse fast ausnahmslos befolgt werden (94%) bzw. die „Nichtbefolgungen“ allesamt nachvoll-

ziehbar sind, der Evidenzgrad dieser Beschlüsse gut ist, die Patienten, Zuweiser und Teilnehmer mit dem MM-TB zufrieden sind und MM-Patienten durch das TB verstärkt in klinische Studien eingeschlossen werden können.

Prognose

Der Allgemeinzustand des Patienten und die Biologie der Erkrankung bestimmen die Prognose. Neben Alter und Karnofsky-Performance Status (KPS) spielen Komorbiditäten eine zunehmende Rolle, wobei insbesondere die Nieren- und Lungenfunktion bedeutend sind. Diese Funktionsparameter werden z.B. im Myelom-spezifischen Komorbiditätsindex (MCI) berücksichtigt und zeigten einen signifikanten Einfluss auf das Überleben. Zur Abschätzung der Prognose können zudem relevante Laborparameter herangezogen werden. So deuten eine Erhöhung von LDH, β 2-MG, CRP oder ein niedriges Albumin auf eine schlechte Prognose hin. Das Stadium, die KM-Infiltrationsdichte sowie das Therapieansprechen liefern ebenso wertvolle Hinweise. Anhand der zytogenetischen Diagnostik lassen sich Patienten mit erhöhtem Risikoprofil identifizieren. Die mittels FISH detektierbaren Translokationen t(4;14), t(14;16), t(14;20), die Deletionen (del)17p und del1(p32) sowie der Zugewinn von Chromosom 1(q21) gehen mit einer ungünstigen Prognose einher. Dazu passend hat sich bei extramedullären Rezidiven eine Zunahme an t(4;14) oder del17p-Veränderungen – im Sinne einer klonalen Evolution der Plasmazellen mit ungünstiger Prognose – gezeigt. Auch bei Patienten mit einer Plasmazellleukämie werden gehäuft ungünstige zytogenetische Veränderungen detektiert.

Therapie

Vor Therapieeinleitung sollte das Therapieziel festgelegt werden. Bei jüngeren Patienten – ohne relevante Komorbidität – wird die vollständige Eradikation der malignen Zellklone angestrebt, während bei älteren Patienten ein Erhalt der Lebensqualität und die Symptomkontrolle im Vordergrund stehen. Das Therapieansprechen wird nach den Response-Kriterien der IMWG eingeteilt.

Die Verbesserungen in der Therapie des MM sind sowohl auf den Einsatz neuer Substanzen als auch auf die Hochdosismethode mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) zurückzuführen. Daher sollte bei jedem Patienten geprüft werden, ob er sich für ein intensives Therapiekonzept mit ASZT eignet. Als Standardtherapie gilt ein Konzept aus Induktion, Konsolidierung und Erhaltungstherapie. Die Induktionstherapie besteht aus einer Kombination aus Kortikosteroiden, Immunmodulatoren (IMiDs), Proteasominhibitoren und/oder Alkylantien, z.B. VCD (Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason), VTD (Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason), VRD (Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason) oder Rd (Lenalidomid, Dexamethason). Nach 3–4 Zyklen wird die autologe Stamm-

zellsammlung durchgeführt. Die Hochdosischemotherapie erfolgt typischerweise mit Melphalan (200mg/m²; 140mg/m² bei Älteren bzw. Niereninsuffizienz). Durch die Rückgabe der Blutstammzellen wird die Zytopenie-Phase nach Hochdosischemotherapie mit Melphalan erheblich verkürzt. Der Vergleich der Hochdosischemotherapie und ASZT mit einer konventionellen Polychemotherapie erbrachte ein verbessertes progressionsfreies und verlängertes Gesamtüberleben für jene Patienten, die eine ASZT erhielten. Aktuelle Studien untersuchen den Stellenwert der ASZT im Vergleich zu innovativen anti-MM-Kombinationen. In klinischen Studien wird zudem die Wertigkeit der Tandemtransplantationen, d.h. zwei ASZT in Folge, geprüft, wobei sich gezeigt hat, dass hiervon v.a. Patienten profitieren, die nach der ersten Hochdosischemotherapie keine komplette Remission (CR) oder sehr gute partielle Remission (vgPR) erreicht haben und eine ungünstige Zytogenetik aufweisen.

Zu den sog. „neueren“ Substanzen in der Behandlung des MM zählen PI, wie Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib (in oraler Applikationsform), IMiDs, wie Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid, der HDAC-Inhibitor Panobinostat und die AK Elotuzumab und Daratumumab. Die unterschiedlichen Substanzklassen werden dabei im Sinne einer Kombinationstherapie zusammengefasst (z.B. Ixazomib bzw. AK mit IMiDs oder Chemotherapeutika). Vor allem bei Patienten mit initialer Nierenschädigung ist ein frühzeitiger Einsatz von PI, wie Bortezomib, in der Induktionstherapie entscheidend. Dies kann zu einer raschen Besserung der Nierenfunktionseinschränkung führen. Polyneuropathie (PNP) als dosislimitierende Nebenwirkung von Bortezomib konnte durch den Wechsel von parenteraler auf subkutane Applikation, durch die Reduktion der Behandlungsfrequenz auf einmal pro Woche und durch die praktizierte Dosisreduktion bei ersten PNP-Anzeichen substantiell gesenkt werden. Nächstgenerations-PI, wie Carfilzomib oder Ixazomib, verursachen praktisch keine PNP.

Ältere oder komorbide Patienten, die sich nicht für eine ASZT eignen, können mit VMP, MPT, Rd oder dem bisherigen Standard Melphalan/Prednison (MP) behandelt werden; erstere drei Protokolle haben eine deutliche Verbesserung der Prognose auch älterer MM-Patienten erbracht, so dass diese heute den Vorzug gegenüber MP erhalten.

Knochenbeteiligung und Supportivbehandlung

Bei nachweislicher Osteopenie bzw. sekundärer Osteoporose ist die Gabe von Bisphosphonaten (BP) über eine Dauer von zwei Jahren empfohlen. Da BP potentiell nephrotoxisch sein können, muss deren Dosis ggf. angepasst werden. Zudem kann das Risiko einer Kieferosteonekrose bestehen, so dass vor Einleitung einer Therapie eine zahnmedizinische Abklärung indiziert ist, die halbjährlich unter Therapie wiederholt werden sollte. Vor größeren kieferchirurgischen Eingriffen ist eine Pau-

sierung der BP-Therapie angeraten.

Eine randomisierende Studie an 1718 MM-Patienten hat gezeigt, dass Denosumab, ein monoklonaler RANKL-Antikörper, ähnliche Effektivität besitzt wie das BP Zoledronat. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass Denosumab als Alternative zu BP beim MM zugelassen wird. Andere Wirkstoffe, wie Sotatercept oder Antikörper gegen BAFF, Activin und DKK-1, werden in Studien geprüft.

Zur lokalen Schmerztherapie, Knochenstabilisierung, bei Nervenkompression oder verdrängendem Wachstum durch einen Weichteiltumor ist eine Strahlentherapie als lokale Behandlungsmaßnahme zu diskutieren. Im Falle einer spinalen Kompressionssymptomatik hat je nach klinischer Dynamik die operative Dekompression gefolgt von einer adjuvanten Strahlentherapie oder die alleinige Strahlentherapie zu erfolgen. Bei Beschwerden im Bereich der Wirbelsäule durch eine eingetretene oder drohende Fraktur kann die externe Stabilisierung mittels (semi-)rigider Rumpforthese in Betracht gezogen werden. In ausgewählten Fällen ist zudem eine Vertebro- bzw. Kyphoplastie indiziert.

Größere Osteolysen, z.B. im Bereich der Femura, erfordern die differenzierte orthopädisch-unfallchirurgische Beurteilung unter dem Aspekt der Stabilitätsgefährdung und einer daraus ggf. abzuleitenden Empfehlung zur prophylaktischen operativen Stabilisierung. Eine adäquate Schmerztherapie erfolgt nach WHO-Stufenschema.

Aufgrund funktionsuntüchtiger bzw. mangelnder Antikörper (Immunoparese) kann eine Infektneigung bestehen. Zur supportiven Therapie eignet sich hier die Substitution mit Immunglobulinen. Eine Impfung, insbesondere gegen Influenza und Pneumokokken, sollte insbesondere bei älteren Patienten erfolgen.

Fazit

Durch die frühzeitige Diagnosestellung, kontinuierliche Prognoseverbesserung, die Entwicklung neuer Substanzen und das individuelle, komorbiditätsadaptierte Therapievorgehen hat sich die Prognose für Patienten mit MM deutlich verbessert. Die Vielzahl an aktuell durchgeführten klinischen Studien lässt mittelfristig weitere Fortschritte erwarten. Die zukünftige Anforderung an den Behandler von Patienten mit MM besteht in der Optimierung der zeitlichen Abfolge verfügbarer Substanzen unter Berücksichtigung von Aspekten wie Lebensqualität, therapieassoziiierter Morbidität und finanzieller Machbarkeit.

Literatur beim Verfasser

Knochen-/Rückenschmerzen, Spontanfrakturen	70%
Anämie, Blässe, Müdigkeit	40-60%
Nierenfunktionsstörung	20-50%
Thrombopenie, Blutungen	20-50%
Granulozytopenie, Antikörpermangel, Infektanfälligkeit	15%
Herzinsuffizienz (Amyloidose)	15%
Sehstörung, Krampfanfälle, Neuropathie	10%
Hyperviskositätssyndrom	5-10%
Gewichtsverlust, Fieber, Nachtschweiß	<5%

Tabelle 1: Myelom-assoziierte Symptome und deren Häufigkeit

Informationen

■ Autorenteam

Monika Engelhardt¹, Georg Herget², Johannes M. Waldschmidt¹, Jakob Neubauer³, Ulrich Salzer⁴, Annette M. May⁵, Daniel Schnell⁶, Philipp Poxleitner⁷, Sandra M. Dold¹, Stefan J. Müller¹, Ralph Wäsch¹

- 1 Klinik für Innere Medizin I, Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation,
- 2 Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie,
- 3 Klinik für Radiologie,
- 4 Klinik für Rheumatologie & Klinische Immunologie/Centrum für Chronische Immundefizienz (CCI)
- 5 Institut für Klinische Pathologie
- 6 Klinik für Strahlenheilkunde,
- 7 Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, alle: Universitätsklinikum Freiburg

Mit Unterstützung der Deutschen Krebshilfe

DKH #109569 und #111424

■ Anschrift Korrespondenzautor:

Prof. Dr. med. Monika Engelhardt
Klinik Innere Medizin I,
Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Hugstetterstr. 55, 79106 Freiburg
Tel.: +49 761 270-0 Zentrale
Fax: 0761 270 33180
www.uniklinik-freiburg.de



Chronischer Schmerz:

Innovation in der Neuromodulation: Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRG)

Über 100 Millionen Menschen werden auf der Welt wegen chronischer Schmerzen behandelt. Neueste europäische Studien belegen, dass fast 18 % der deutschen Bevölkerung an chronischen Schmerzen leidet, das entspricht 11 Millionen Patienten mit chronischen Schmerzen allein in Deutschland. Die Studien zeigen zudem, dass auch nach Ausschöpfung aller konservativen, nicht invasiven Therapiemaßnahmen insgesamt ein Drittel der Patienten nicht schmerzfrei wird. Inzwischen sind veraltete, zerstörende Verfahren durch die Neuromodulation, in erster Linie durch die Rückenmarkstimulation oder auch Spinal Cord Stimulation, (SCS) ersetzt und ergänzt worden.

Die Spinal Cord Stimulation (SCS) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung von chronischen neuropathischen Schmerzsyndromen. Neuropathische Schmerzen entstehen als direkte Folge einer Schädigung von „Gefühlsfasern“ des Nervensystems, z.B. auf Grund eines Unfalls oder einer vorangegangenen Operation. Neuropathischer Schmerz unterscheidet sich daher grundsätzlich von allen anderen Schmerzarten, wie Kopf- oder Tumorschmerzen. Bei der SCS werden auf dem Rückenmark, im sogenannten Epiduralraum, dünne Kabel, die sogenannten SCS Elektroden, implantiert, welche elektrische Impulse an die schmerzverarbeitenden Fasern abgeben und so die Schmerzweiterleitung an das Gehirn segmental unterbrechen.

Der Patient nimmt danach eher ein angenehmes Kribbeln im zuvor angegebenen Schmerzareal wahr. Mittlerweile gibt es eine große Palette von Stimulationsmustern, bei denen sich der Patient, die für ihn angenehmste Stimulationsform auswählen kann.

Bereits bekannte Behandlungsgebiete für SCS sind:

- Neuropathische Schmerzsyndrome
- Rücken-Bein-Schmerzsyndrome
- Chronischer Rücken/Beinschmerz nach vorangegangenen Bandscheiben- oder Wirbelsäulenoperationen (FBSS-Failed Back Surgery Syndrome)
- Direkte oder indirekte Nervenverletzungen an den Armen oder Beinen mit ausstrahlenden Schmerzen (CRPS Typ I (Morbus Sudeck), CRPS Typ II)
- Attackenartige Brustschmerzen bei Verengungen der Herzkranzgefäße (therapieresistente Angina Pectoris)
- Attackenartige oder dauerhafte Beinschmerzen bei Verengungen der Beinschlagadern (therapieresistente arterielle Verschlusskrankheit, paVK)
- Brennende seitliche Bauchschmerzen (Flankenschmerzen) oder gürtelförmige Schmerzen im Bereich des Brustkorbs nach einer Herpes Zoster-Virusinfektion



Dr. med. Thorsten Riethmann



- Schmerzen im Genital- oder Beckenbereich (pelvine oder retropelvine sowie genitoanale Schmerzsyndrome) sowie Blasenfunktionsstörungen durch Stimulation der Sakralnerven im Steißbein
- Phantom/Stumpfschmerzen
- Chronischer Leistenschmerz nach mehrfachen Leistenoperation (Postherniotomiesyndrom)

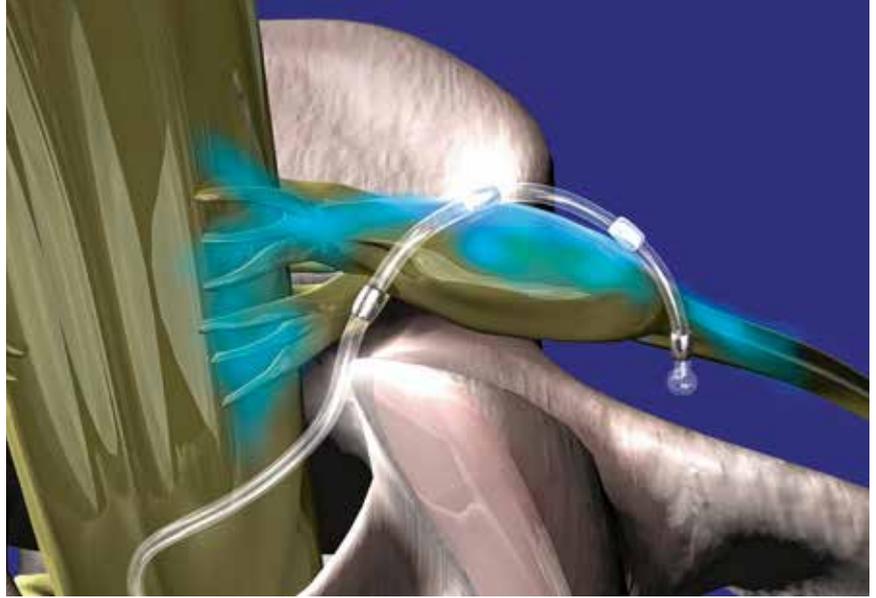
Neue Möglichkeiten für Patienten mit therapierefraktären, isolierten Schmerzsyndromen:

Dorsal Root Ganglion Stimulation (DRG)

Es gibt allerdings auch Schmerzen, die sich auf einen bestimmten Körperbereich beschränken. Solche schwer behandelbaren, an einer Körperstelle isolierten, chronischen Schmerzen können ebenfalls nach einer Verletzung oder einem operativen Eingriff in den unteren Gliedmaßen z.B.:

- Knie (nach Operationen, Verschleiß, Gonarthrose)
- Leisten (nach Leistenhernien-Operationen)
- Fuß (nach Operationen, Verletzungen)
- Hand (nach Verletzung oder Operation, Entwicklung eines CRPS-Syndroms)

einsetzen und mit der herkömmlichen SCS Therapie nicht beherrschbar sein. Die neuartige Stimulationsform und der neuartige Stimulationsort können gezielt bestimmte Körperregionen erreichen, welche vorher nur schwer zu erreichen waren. Ein neuartiges Neurostimulationsverfahren zur gezielten Behandlung isolierter Schmerzbereiche, durch die Stimulation der Spinalganglien, Dorsal Root Ganglion (DRG), welche sich in den sogenannten Hinterhörnern des Rückenmarks befinden. Das operative Vorgehen ist dem der herkömmlichen SCS Therapie ähnlich und unterscheidet sich im Wesentlichen lediglich von dem Implantationsort der Elektrode. Die Hardware, also die Systemkomponenten sind, ebenfalls gleich zur SCS, eine Testphase (bei dem der Patient einen Neurostimulator ausserhalb des Körpers trägt und prüft, ob die Neurostimulation passend für ihn ist) und die weiteren Schritte bis zur Permanentimplantation. Der Wirkmechanismus ist dem der SCS ähnlich, aber durch genaues Mapping (computergestützte, dreidimensionale Darstellung) kann eine präzise Stimulation eines be-



Wenn Schmerz drei Monate oder länger anhält, gilt er als chronisch. Es gibt zahlreiche Optionen zur Behandlung chronischer Schmerzen, beispielsweise Arzneimitteltherapien, chirurgische Eingriffe, Neuroablation (ein Eingriff, bei dem Nerven und Gewebe am Ursprung des Schmerzes dauerhaft zerstört werden und der Schmerz dadurch blockiert wird) sowie die Neurostimulation (auch Rückenmarkstimulation oder Spinal Cord Stimulation, SCS, genannt).

Das Axiom™ SCS-System zielt auf eine Verzweigung des Rückenmarks ab, das sogenannte Spinalganglion (DRG). Das DRG war schon immer eine Zielregion in der Schmerztherapie (Arzneimittelinjektion, Hochfrequenzablation), doch für herkömmliche Implantate zur Rückenmarkstimulation war dieser Bereich bisher schwer zu erreichen.

St. Jude Medical hat ein umfassendes System zur Stimulation des Rückenmarks am DRG entwickelt, das es dem Arzt ermöglicht, mit anderen SCS-Geräten schwer behandelbare anatomische Bereiche und Symptommatiken gezielt anzusprechen (z. B. Unterschenkel und Füße, spezifische neuropathische Läsionen, von zervikalen Dermatomen ausgehende Schmerzen, postoperative Neuropathien und Thoraxschmerzen).

Die Rückenmarkstimulation wird zwar schon seit den 1960er Jahren angewandt, doch hat sich die grundlegende Vorgehensweise in den letzten 50 Jahren kaum geändert. Die Elektroden werden auf der Mittellinie des Rückenmarks platziert und die Stimulation wird so eingestellt, dass eine Parästhesie, d. h. ein als Kribbeln wahrgenommenes Gefühl im betroffenen Bereich entsteht.

Nach 12 Monaten hat die ACCURATE-Studie die Vorteile der DRG-Stimulation im Vergleich zu herkömmlicher SCS bei Patienten mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom oder peripherer Kausalgie sicher bestätigt.

Informationen

■ **Dr. med. Thorsten Riethmann**
 Leiter der Sektion Neuromodulation
 Facharzt für Neurochirurgie,
 Neuromodulation
 Oberarzt der Klinik für Schmerz-
 medizin
 Chefarzt Dr. med. Thomas Cegla
 Zentrum für den Bewegungsapparat
 Krankenhaus St. Josef
 Akademisches Lehrkrankenhaus der
 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
 Bergstr. 6-12
 42105 Wuppertal
 Tel 0202 485-0 Zentrale
 Fax 0202 485-2609
 www.cellitinnen.de

■ **St. Jude Medical GmbH**
 Helfmann-Park 7
 D-65760 Eschborn
 +49 (0)6196-77110
 +49 (0)6196-7711177 Fax
 +49 (0)01803-666546 Service
 www.sjm.de

■ **Deutsche Schmerzliga e.V.**
 Postfach 74 01 23
 60570 Frankfurt
 Service: Schmerztelefon
 Montag, Mittwoch und Freitag
 von 9:00 – 11:00 Uhr
 Tel.: 06171 / 28 60-53
 Montag von 18:00 – 20:00 Uhr
 Tel.: 06201 / 60 49 415
 www.schmerzliga.de



Aus Dankbarkeit für die erfolgreiche Schmerzbehandlung, ließ sich diese Patienten den Namen Ihres Arztes lebenslang auf dem Oberarm verzeichnen.

stimten Körperareals vorgenommen werden – so kann eine Stimulation in nicht gewünschten Körperregionen verhindert werden.

In unserer Klinik haben wir bei Patienten mit z.B. isolierten Knieschmerzen oder Leisten-schmerzen die DRG Stimulation bereits mit großem Erfolg angewendet. Alle behandelten Patienten berichteten nach dem erfolgreichen Eingriff von einer „auf den Punkt“ Stimulation, einer Verbesserung der Mobilität, deutlicher Schmerzreduktion sowie von einer Reduktion der oft mit schweren Nebenwirkungen behafteten Schmerzmittel. Weiterhin können wir bei unseren Patienten über positive Resultate in Bezug auf die psy-

chische Verfassung und die Lebensqualität (QoL) berichten. Es ist nachvollziehbar, dass ein über Jahre oder Jahrzehnte von chronischen Schmerzen geplagter Patient, der alle therapeutischen Möglichkeiten bereits ausgeschöpft hat und nach DRG Behandlung endlich ein schmerzfreies und unbeschwertes Leben führen kann, jeden schmerzfreien Tag zu wertschätzen vermag.

Unsere Patienten stellen sich in regelmäßigen Abständen von 1 bis 3 Monaten, anschließend nach 6 und 12 Monaten oder bei Bedarf, falls die Stimulation nachjustiert werden muss, in meiner Sprechstunde zur Verlaufskontrolle vor.

Pressemitteilung

St. Jude Medical veröffentlicht Umfrageergebnisse zum Thema Herzinsuffizienz

Eschborn, 29. September 2016 – Derzeit stellt ein schwaches Herz nicht nur den häufigsten Grund für krankheitsbedingte Klinikeinweisungen dar, sondern ist auch eine der Haupttodesursachen in Krankenhäusern.

„Die immer höhere Prävalenz von Herzinsuffizienz, umgangssprachlich auch Herzschwäche genannt, erklärt sich meiner Meinung nach nicht nur dadurch, dass die Menschen in unserem Land immer älter werden und wir immer erfolgreichere Therapien anbieten können, durch die Akutkrankheiten besser überlebt werden, sondern ganz wesentlich auch durch unzureichende Aufklärung der Bevölkerung und mangelnde präventive Strategien“, stellt Prof. Dr. med. Christiane E. Angermann vom Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz in Würzburg fest.

Um das tatsächliche Wissen zum Thema Herzinsuffizienz der Deutschen zu überprüfen, gaben St. Jude Medical und die englische Patientenorganisation Pumping Marvellous eine europaweite Umfrage in der Allgemeinbevölkerung in Auftrag – mit erstaunlichen Ergebnissen.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass tatsächlich ein großer Aufklärungsbedarf in Sachen Herzinsuffizienz in Deutschland besteht. „Weder konnten von den befragten Personen Symptome einer Herzschwäche verlässlich zugeordnet werden, noch herrschte Klarheit über Auslöser, Krankheitsmechanismen und die Möglichkeit, geeignete präventive Maßnahmen zu ergreifen“, so Professorin Angermann. Allein bei der Frage, ob ein schwaches Herz abhängig vom Geschlecht sei, herrschte im Gegensatz zum europäischen Durchschnitt Einigkeit. So antworteten die Befragten, dass eine Erkrankung

unabhängig davon auftritt, ob es sich um einen Mann oder eine Frau handelt.

Über Herzinsuffizienz

Mediziner sprechen von Herzinsuffizienz, umgangssprachlich auch Herzschwäche genannt, wenn das Herz nicht mehr in der Lage ist, die benötigte Menge Blut durch den Körper zu pumpen und ihn ausreichend mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen. Es gibt sowohl akute als auch chronische Herzinsuffizienzen, zudem kann eine Seite des Herzens stärker betroffen sein. In diesen Fällen ist von einer Links- oder Rechtsherzinsuffizienz die Rede. Ursächlich für die chronische Erkrankung können unter anderem ein unzureichend behandelter Bluthochdruck sowie eine Verengung der Gefäße im Herzen, die sogenannte koronare Herzerkrankung, sein.

Zu Beginn einer Herzinsuffizienz sind Patienten oftmals weniger leistungsfähig und fühlen sich schnell erschöpft. Kurzatmigkeit und Wassereinlagerungen in Knöcheln und Füßen gehören ebenfalls zu den Symptomen. Im Gegensatz zur weitverbreiteten Meinung, dass ein schwaches Herz eine normale Alterserscheinung ist, muss eine Therapie erfolgen, um ein Fortschreiten der Krankheit zu verhindern beziehungsweise hinauszuzögern. Dabei richtet sich die Behandlung in vielen Fällen nach der auslösenden Krankheit.

Informationen

www.herzinsuffizienzantworten.de

www.sjm.de

www.sjm.com



Diagnostik und Therapie von Patienten mit Epilepsie



Ein Übersichtsartikel für Ärzte und Betroffene

Epilepsien gehören zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Sie sind vergleichsweise gut therapierbar. Die Chance auf Anfallsfreiheit durch Medikamente liegt bei 60–70%. Für Patienten mit pharmakoresistenten fokalen Epilepsien kann Epilepsiechirurgie eine sehr gute Behandlungsoption sein. Dennoch sind Epilepsien für Behandler auch eine Herausforderung. Dieses gilt zum Beispiel für die Differentialdiagnose epileptischer und nicht-epileptischer Anfälle, die Therapieauswahl und die interdisziplinäre Behandlung von Epilepsiepatienten. Dieser Artikel stellt wichtige diagnostische und therapeutische Aspekte rund um das Thema Epilepsie für Neurologen und nicht-Neurologen dar. Anliegen dieser Arbeit ist zudem, Patienten mit Anfällen durch die arbeitsteiligen Strukturen von Hausarzt, Neurologen und Epilepsiezentren zu lotsen.

Herausforderung Differentialdiagnose

Nicht alles was fällt und zuckt ist Epilepsie – nicht jeder Epilepsiepatient muss fallen und zucken. Von der korrekten Diagnose hängt nicht nur die Entscheidung für eine (zumeist lebenslange) antikonvulsive Medikation ab. Fehldiagnosen können Karrieren zerstören, z.B. über eine unberechtigte Fahr- und Berufsuntauglichkeit.

Das nebenstehende Fallbeispiel dokumentiert die Schwierigkeit bei der Differentialdiagnose epileptischer und nicht-epileptischer Anfallsereignisse. Anfallsartige Symptome kommen nicht nur bei Epilepsien vor. Neben Synkopen, psychogenen Anfällen, transitorisch ischämischen Attacken und metabolischen Störungen umfasst die Differentialdiagnose zahlreiche andere neurologische und nicht-neurologische Krankheitsbilder (Tabelle 1). Die Kürze der Symptomatik verhindert in aller Regel, dass die Ereignisse von einer auf das jeweilige Krankheitsbild spezialisierten Fachabteilung gesehen werden. Wenn Ereignisse mit einer Bewusstseinsstrübung einhergehen, ist die ätiologische Zuordnung nur aufgrund von Zeugenangaben möglich, die aber nicht selten unscharf bis objektiv falsch sind. Je weiter ein Ereignis zurück liegt, desto weniger sensitiv sind apparative Untersuchungsmethoden.

Zentrales Kriterium für die artdiagnostische Zuordnung ist die Semiologie des Ereignisses, also die genaue Abfolge subjektiver und objektiver Symptome im Anfall. Hier setzen Epileptologen an, die als einen ihrer Tätigkeitsschwerpunkte die Differentialdiagnose anfallsartiger (auch nicht-epileptischer)

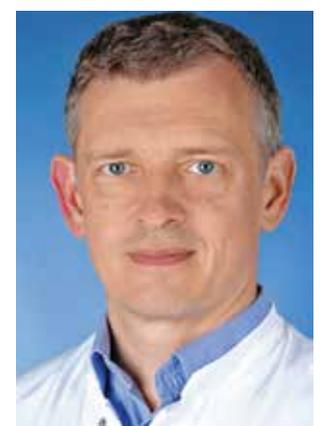
Ereignisse haben. Das aktive Erfragen von Symptomabläufen bis hin zum Vorspielen charakteristischer epileptischer und nicht-epileptischer Bewegungsmuster erlaubt häufig eine sichere Diagnosestellung. Der nebenstehende Beispielfall ist in den Augen von Epileptologen ein Lehrbuchbeispiel für eine schmerzinduzierte vaso-vagale konvulsive Synkope – keinen epileptischen Anfall! Bei rezidivierenden Ereignissen können Handy-Videos die Differentialdiagnose erleichtern (Tabelle 2). Bleibt auch nach der epileptologischen Anamnese die Ätiologie der Ereignisse unklar, bietet sich die Möglichkeit der stationären Differentialdiagnostik in einem Epilepsiezentrum.

Ursachenklärung bei Epilepsien

Jenseits formaler Epilepsieklassifikationen gibt es eine für den klinischen Alltag sehr bedeutsame: Leidet ein Patient „nur“ unter einer Epilepsie, oder hat er eine behandlungsbedürftige Grunderkrankung, die einer eigenständigen Therapie bedarf? Bei jedem Patienten mit neu manifestierter Epilepsie (keinem eindeutig provozierten Gelegenheitsanfall) ist die Frage des „Warum“ zu klären. Für die Akutsituation nach generalisiert tonisch-klonischen Anfällen existieren etablierte Algorithmen mit cerebraler Computertomographie (CCT), Liquor- und Serum-Diagnostik. Hierdurch könnten Tumoren oder Metastasen des Gehirns, bakterielle und virale Meningo-Encephalitiden sowie anfallsprovozierende Laborkonstellationen erkannt werden. Problematisch sind aber folgende Konstellationen: 1) Patienten verbleiben nach der Akut-Diagnostik ohne

Ein Fallbeispiel

Ein Mann geht zum Zahnarzt. Er wird nach einem Schmerzreiz für 45 Sekunden bewusstlos, zuckt beim Wachwerden für 5 Sekunden mit Armen und Beinen und ist rasch reorientiert. Der Zahnarzt ruft den Rettungsdienst, dieser diagnostiziert einen stattgehabten epileptischen Anfall, das erstaunlichste Krankenhaus übernimmt die Diagnose und der Mann verliert wegen einer 6-monatigen Fahruntauglichkeit seinen Beruf als Paketzusteller. In Wirklichkeit erlitt er nur eine konvulsive Synkope.



Prof. Dr. med. Jörg Wellmer

Herausforderungen der Differentialdiagnose Epilepsie

Anfallsartiger Charakter der Symptome

1 Monat ~ 43.200 Minuten
 5 komplex-partielle Anfälle/Monat
 pro Anfall 2 Minuten
 = 10 Minuten Anfallssymptomatik/Monat
 → Der behandelnde Arzt sieht die Anfälle
 in der Regel nicht

Oft wenig zuverlässige Anfallsschilderungen

Der Patient erinnert den Anfall nicht,
 Zeugen sind aufgeregt.
 → Uneinheitliche Wortwahl
 („Zucken, Zappeln, Zittern, Krampfen“),
 unscharfe Zeitangaben,
 falsche Seitenangaben

Zahlreiche Differentialdiagnosen sind möglich

epileptische Anfälle
 Synkopen, insbesondere konvulsive
 Synkopen
 Transitorisch ischämische Attacken (TIA)
 Transiente globale Amnesien (TGA)
 psychogene Anfälle (PNES)
 Panikattacken
 Tics, Tourette-Syndrom
 Migräne
 Narkolepsie
 Sonambulismus,
 REM-Schlaf-Verhaltens-Störung
 Schwindel anderer Ursache
 paroxysmale Bewegungsstörungen
 physiologische Phänomene
 (z. B. Einschlafmyoklonien)
 etc.

Tabelle 1

pathologischen Befund. 2) Patienten präsentiert sich erst mit zeitlicher Latenz nach einem ersten Anfall, die Notwendigkeit einer Ursachensuche ist weniger offensichtlich. 3) Patienten haben nur subtile Anfälle und etwaige Begleitsymptome werden nicht erkannt.

Die Notwendigkeit zur Durchführung einer gründlichen, epilepsiespezifischen Diagnostik wird klar, wenn man sich potentielle Ursachen für neu-manifestierte Epilepsien verdeutlicht. Patienten mit autoimmun-vermittelten (z.B. limbischen) Encephalitiden zeigen regelhaft keine Auffälligkeit in der CCT. Selbst in „Standard“-Hirn MRTs wird eine Volumen- und Signalvermehrung von Amygdala und/oder Hippokampus, wenn vorhanden, häufig übersehen. Die übliche Liquordiagnostik kann unauffällig sein, eine spezielle Antikörperuntersuchung erfolgt nicht routinemäßig. Ein mit der Autoimmun-encephalitis einhergehendes limbisches Syndrom (Gedächtnisstörung, Orientierungs- oder affektive Störung) wird teils nur bei aktiver Nachfrage offenbar. Diese Patienten bleiben bzgl. der Encephalitis zumeist untertherapiert. Patienten mit subtilen cerebrovaskulären Epilepsieursachen (Infarkte, Blutungen) bleiben in der CCT unentdeckt, ihre Grunderkrankung unbehandelt.

Auch wenn nicht alle Patienten mit einem ersten Anfall an einem Epilepsiezentrum untersucht werden können, sollte bei allen die Untersuchung nach epileptologischen Kriterien erfolgen. Beispielhaft hierfür ist die Verwendung eines epilepsiespezifischen MRT-Protokolls (Tabelle 3). Kann ein Verdacht auf eine behandlungsbedürftige Grunderkrankung nicht ausgeräumt oder bestätigt werden, sollten weiterführende Untersuchungen in einem Epilepsiezentrum erfolgen.

Zeitpunkt des Beginns und einer Beendigung einer antikonvulsiven Medikation

Die Frage nach dem Beginn einer antikonvulsiven Medikation ist mit Blick auf die neue Epilepsiede-

inition von 2014 relativ leicht zu beantworten: Beim wiederholten Auftreten unprovoked Anfälle, oder beim einmaligen Auftreten eines Anfalls, wenn die Zusatzdiagnostik (EEG, MRT) einen Hinweis auf ein relevant erhöhtes Wiederholungsrisiko liefert. Klassisches Beispiel ist einer erstmaliger, unprovoked Anfall 6 Monate nach einem Schlaganfall. Sofern die Anfallssemiologie einem Anfallsursprung in der Region der Infarktnarbe nicht deutlich widerspricht, ist von einer postischämischen Epilepsie auszugehen. Es besteht ein relevantes Wiederholungsrisiko für Anfälle und damit eine Indikation für eine antikonvulsive Medikation.

Die Beendigung einer antikonvulsiven Medikation ist weit schwieriger zu rechtfertigen. Eine bloße Anfallsfreiheit von mehreren Jahren unter antikonvulsiver Medikation ist kein geeignetes Kriterium. Sie drückt im Zweifelsfall nur die Wirksamkeit der Medikation aus (wie ein Deich an der Küste, der bei Sturmfluten vor Überschwemmungen schützt). Die Beendigung einer antikonvulsiven Medikation ist nur gerechtfertigt, wenn ein relevantes Wiederholungsrisiko auch ohne Medikation verneint werden kann. Diese schwierige Aussage kann in der Regel nur von Epileptologen nach gründlichen Untersuchungen, ggf. mittels Video-EEG-Monitoring getroffen werden.

Auswahl von Antikonvulsiva

Circa 15-20 Antikonvulsiva stehen derzeit zur Verfügung. Diese auf den ersten Blick groß wirkende Zahl darf nicht darüber hinwegtäuschen, dass sowohl bei der Ersteinstellung von Epilepsiepatienten, als auch bei wegen Anfallspersistenz erforderlicher Medikamentenumstellung, individuelle Umstände die Auswahl deutlich einschränken können.

Gemäß Leitlinie erfordert die initiale antikonvulsive Therapie zunächst die Unterscheidung zwischen einer fokalen und idiopathisch generalisierter Epilepsie (IGE). Bei fokalen Epilepsien sind Levetiracetam und Lamotrigin Mittel der ersten Wahl, bei IGE Valproat oder Lamotrigin. Lamotrigin grundsätzlich als erstes Antikonvulsivum einzudosieren ist wegen der häufigen Erfordernis eines raschen Wirkeintritts nicht möglich (Lamotrigin muss über mehrere Wochen langsam gesteigert werden, um Allergien zu vermeiden). Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter wegen eines hohen teratogenen Potentials weitgehend kontraindiziert, manchmal aber erforderlich – dann jedoch unbedingt unter engmaschiger ärztlicher Kontrolle und in der geringsten vertretbaren Dosis. Levetiracetam, die vermeintlich unkomplizierteste Therapie, ist bei Patienten mit IGE nicht zur Monotherapie zugelassen. Bei den bislang guten Levetiracetam Daten zur Teratogenität (besser als bei Lamotrigin, Topiramate und Valproat) kann es aber bei Patientinnen mit IGE durchaus in Erwägung gezogen werden. Bei Patienten mit fokalen Epilepsien hat Levetiracetam aktuell den Platz der ersten Wahl. Unverträglichkeiten wie Aggressivität oder

Tabelle 2

Hilfen bei der Differentialdiagnose Epilepsie

Dauer der Symptomatik und mögliche Ursachen (Auswahl)

Sekunden	TIAs, Absencen, myoklonische oder myoklonisch-astatische Anfälle
0,5-3 Minuten	Synkopen unterschiedlicher Genese, epileptische Anfälle, PNES
3-5 Minuten	epileptische Anfälle, postiktualer Zustand, PNES, Synkope mit Comotio
5-30 Minuten	Postiktualer Zustand, Status epilepticus, TGA, metabolische Störung, dissoziative Störung
>30 Minuten	(Non-konvulsiver) Status epilepticus, PNES, Schlaganfall, Intoxikation, Encephalopathien und metabolische Störungen (zumeist langsamer Beginn)

Spezielle epileptologische Anamnese

Erfragen der Sequenz von Symptomen im Anfall, aktives Abfragen typischer epileptischer Anfallssemiologien, ggf. Vorspielen (lassen) von Anfällen, Handy-Video Aufnahmen der Anfälle; Vorliegen von Zungenbiss, Einnässen, Muskelkater, epilepsieprädisponierenden Faktoren

Apparative Zusatzdiagnostik

Direkt im/nach Anfall EKG, Blutzucker, Herzfrequenz, Blutdruck, Antikonvulsiva-Spiegel
 Prolaktin ≤ 1 Stunde postiktual, nach generalisierten Anfällen CK 6 und 24 Stunden postiktual
 EEG, Video-EEG, cerebrale Kernspintomographie

depressive Störungen können aber zum Absetzen zwingen.

Spätestens wenn das erste Antikonvulsivum wegen nicht erreichter Anfallsfreiheit oder Unverträglichkeit versagt hat, muss individuell entschieden werden. Folgt eine zweite Monotherapie oder direkt eine Kombinationstherapie? Welche Antikonvulsiva passen vom Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil zusammen? Komorbiditäten und –medikationen müssen bei der Auswahl der Medikamente berücksichtigt werden. Bei der Auswahl können niedergelassene Epileptologen oder Epilepsiezentren helfen.

Was tun bei Pharmakoresistenz?

Wird durch die ersten 2-3 hinreichend hoch dosierten Antikonvulsiva keine Anfallsfreiheit erreicht, ist dieses Anlass, die bisherige Diagnose zu überprüfen: Sind die Anfälle wirklich epileptischer Genese? Handelt es sich möglicherweise um eine Pseudopharmakoresistenz (= unregelmäßige Medikamenteneinnahme, niedrige Medikamentenspiegel durch Medikamenteninteraktionen, zu kurze Halbwertszeit der gewählten Antikonvulsivaformulierungen)?

Im Falle einer echten Pharmakoresistenz sollte neben der mehrfachen Modifikation der Antikonvulsiva bei Patienten mit fokaler Epilepsie (spätestens hier ist die konkrete Klassifikation der Epilepsie anzustreben) nach einer epilepsiechirurgischen Therapieoption gesucht werden. Patienten mit umschriebenen epileptogenen Läsionen können ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis für operative Eingriffe haben. Idealkandidaten sind Patienten mit umschriebenen fokalen kortikalen Dysplasien in nicht-eloquenter Lokalisation. Gerade fokale kortikale Dysplasien sind aber in der MRT-Diagnostik schwer, oft nur mithilfe einer guten Semiologie- und EEG-basierten Fokushypothese zu finden. Die Identifikation, aber auch der Ausschluss epilepsiechirurgischer Therapieoptionen erfolgt in Epilepsiezentren. Was vermieden werden sollte ist, dass gut operable, pharmakoresistente Epilepsiepatienten erst gar nicht an einem Epilepsiezentrum vorgestellt werden. Weniges ist ärgerlicher für Patienten, als wegen unerkannter Therapieoptionen unnötig, ggf. über Jahrzehnte, unter epileptischen Anfällen und deren gesundheitlichen und sozialen Folgen zu leiden.

Besondere Therapiesituationen

Die nahezu immer gegebene Notwendigkeit der dauerhaften antikonvulsiven Medikation führt erfahrungsgemäß dazu, dass es bei praktisch allen Epilepsiepatienten irgendwann im Leben zur gleichzeitigen Einnahme von Antikonvulsiva und anderen Medikamenten kommt. Für diese Fälle ist es wichtig, Antikonvulsiva mit geringem oder ohne Interaktionspotential zu verwenden. Die neueren Generationen von Antikonvulsiva sind diesbezüglich gegenüber älteren deutlich im Vorteil.

Epilepsiespezifische ambulante MRT-Bildgebung

Sequenz	Schichtdicke (kein Spalt)	Schichtorientierung	Schichtangulierung
3D-T1	1mm isotrop	3-dimensional	ac-pc
T2/STIR	≤ 3 mm	axial	hc
T2/STIR	≤ 3 mm	coronal	hc
Flair	≤ 3 mm	axial	hc
Flair	≤ 3 mm	coronal	hc
T2*/SWI	≤ 3 mm	axial	hc

Wellmer et al., Epilepsia 2013; auf Nachfrage unter epileptologie@kk-bochum erhältlich

Anmerkungen: MRT-Feldstärke ≥ 1,5 Tesla! Alle Sequenzen müssen das ganze Gehirn abdecken, ohne Spalt zwischen den Schichten. Wenn verfügbar, verbessert eine 3D-FLAIR 1x1x1mm die Sensitivität gegenüber den coronalen und axialen FLAIR. Eine klinische Fokushypothese (Lappen, Seite des Anfallsursprungs) erhöht die Sensitivität der Untersuchung. Abkürzungen: ac-pc = anteriore Kommissur-posteriore Kommissur; hc = entlang der Hippokampusachse.

Tabelle 3

Probleme kann es auch geben, wenn Untersuchungen wie Koloskopien oder operative Interventionen eine Einnahmepause von Medikamenten erfordern. Hierbei sind Antikonvulsiva mit verfügbarer i.v.-Formulierung von Vorteil. Im Zweifelsfall müssen Benzodiazepine einen vorübergehenden Anfallsschutz gewährleisten.

Eine besondere Herausforderung stellt der Komplex „Schwangerschaft und Antikonvulsiva“ dar. Bei einigen Antikonvulsiva (insbesondere Valproat – siehe Rote-Hand Brief) werden unter Einnahme in der Schwangerschaft hohe Fehlbildungsraten der Kinder beobachtet. Es gibt andere Antikonvulsiva, die diesbezüglich weitgehend unproblematisch sind. Die Auswahl von Antikonvulsiva bei Frauen im gebärfähigen Alter bedarf daher einer besonderen Sorgfalt und die Kenntnis der aktuellen Zahlen von Epilepsie-Schwangerschaftsregistern wie EURAP. Auch der Schutz vor Anfällen vor, während und nach einer Schwangerschaft ist ein wichtiges Gut.

Für diese besonderen Therapiesituationen ist wichtig, dass sie von behandelnden Ärzten erkannt, und betroffene Patienten interdisziplinär überwiesen werden. Niedergelassene Neurologen mit speziellen epileptologischen Kenntnissen oder Epilepsiezentren sollten kontaktiert werden, wenn Unklarheit über Interessenkollisionen rund um die Therapie von Epilepsiepatienten bestehen oder Unterstützung bei der konkreten Therapieauswahl benötigt wird.

Fahrtauglichkeit

Patienten mit aktiven Epilepsien dürfen aus Gründen der Eigen- und Fremdgefährdung nicht am Kraftverkehr teilnehmen. Es gibt aber Fristen und Ausnahmen, die einen Interessenausgleich ermöglichen sollen. Für erstmalige provozierte Anfälle, erstmalige unprovokede Anfälle, für manifeste Epilepsien, für Anfälle mit und ohne Einschränkung der Reaktionsfähigkeit, und Anfälle, die ausschließlich aus dem Schlaf auftreten, gibt es spezielle Regelungen. Um Menschen mit Epilepsie nicht unnötig vom Kraftverkehr und damit von der sozialen Teilhabe auszuschließen, können Fachärzte für Neurologie die jeweils gültigen Begutachtungsleitlinien anwenden.

Informationen

■ **Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Wellmer**
Leiter der Ruhr-Epileptologie
Klinik für Neurologie
Direktor:
Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Schlegel
In der Schornau 23-25
44892 Bochum
Telefon 0234-299-3993
epileptologie@kk-bochum.de
www.ruhr-epileptologie.de

- **Universitätsklinikum Knappschafts Krankenhaus Bochum**
www.kk-bochum.de
- Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
 - Augenklinik
 - Klinik für Allgemein- und Transplantationschirurgie
 - Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie
 - Medizinische Klinik (Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie, Stammzelltransplantation)
 - Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie
 - Klinik für Neurochirurgie
 - Klinik für Neurologie
 - Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin

■ **Unterstützen Sie die epileptologische Forschung:**
www.ruhr-epileptologie.de/
foerderverein

■ **Weitere Informationen**
<http://www.izepilepsie.de>
<http://www.epilepsie-vereinigung.de>
<http://www.epilepsie-elternverband.de>



HIPEC: Neue Hoffnung für Patientinnen

mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom?

In Deutschland erkranken jährlich etwa 9.000 Frauen an einem bösartigen Tumor der Eierstöcke (Ovarialkarzinom). Damit ist das Ovarialkarzinom die dritthäufigste bösartige Erkrankung der weiblichen Geschlechtsorgane. Bei der Behandlung einer an einem Ovarialkarzinom erkrankten Frau gibt es in Deutschland trotz herausragender Forschungsergebnisse noch Verbesserungsmöglichkeiten, die sowohl die Überlebenszeit der Frauen wie auch ihre Lebensqualität positiv beeinflussen können. Derzeit ist die Versorgung der betroffenen Patientinnen heterogen. Wie Analysen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) – Organkommission Ovar zeigen, wird ein Drittel der Betroffenen nicht nach etablierten Standards behandelt.

Die Therapie des Eierstockkrebses besteht aus der Operation, bei der – wenn möglich – alle bösartigen Tumorherde entfernt werden sollten, und aus der anschließenden Chemotherapie, die eventuell verbliebene Tumorzellen abtöten soll. Wichtig ist hierbei, dass auch bei sehr fortgeschrittenem Eierstockkrebs mit ausgedehntem Befall des Bauchfells sowie der umliegenden Organe durch diese Therapie – anders als bei vielen anderen Tumoren – durchaus eine Heilung in ca. 20 % möglich ist.

Ca. 75 % der Ovarialkarzinome werden auch heute noch leider erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, in denen schon eine Ausbreitung des Krebses über den Eierstock hinaus, insbesondere auf das Bauchfell (Peritoneum), vorliegt. Gerade in diesen Fällen ist eine individuelle und evtl. interdisziplinäre Therapiestrategie, bei der operative Verfahren wie die komplette Peritonektomie (Entfernung des Bauchfells) und multiviszerales Resektionen (evtl. Entfernung von erkranktem Gewebe wie Darm- und Leberanteilen sowie Milz) als auch medikamentöse Verfahren wie die intraoperative und Hypertherme IntraPeritoneale Chemotherapie (HIPEC) zum Einsatz kommen, für die betroffenen Patientinnen gewinnbringend.

Heilung der Peritonealkarzinose ist bei gut ausgewählten Patientinnen möglich

Die meisten Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom sterben infolge intraabdominellen

Wachstums der Erkrankung. Bei Patienten im Stadium FIGO III führt die adjuvante, platinhaltige Standardtherapie zu einer mittleren Überlebenszeit von ca. 40 Monaten. Um die Effektivität einer adjuvanten Systemtherapie weiter zu verbessern, wurde in einigen Studien die Chemotherapie zusätzlich zur Standardchemotherapie postoperativ intraperitoneal angewandt. Diese Phase-III-Studien zeigten für die Patientinnen mit intraperitonealer Chemotherapie ein ca. 19 %ig verbessertes Überleben nach nahezu vollständiger oder vollständiger Zytoreduktion. Offensichtlich scheint die Applikation eines postoperativ intraperitoneal verabreichten Zytostatikums von entscheidender Bedeutung und Vorteil in der Behandlung bösartiger Erkrankungen des Eierstocks, die sich am Bauchfell angesiedelt haben, zu sein.

Mechanismen der peritonealen Ausbreitung

Eine peritoneale Ausbreitung im Rahmen einer Operation mit kurativem Ansatz wird durch zwei verschiedene Mechanismen verursacht: Einerseits lösen sich Tumorzellen von der Serosaoberfläche (glatte Auskleidung der Bauchfellhöhle) vor der Operation, andererseits werden während der chirurgischen Manipulation Zellen freigesetzt. Erstere sind vor Beginn der Präparation bei 25-30 % der Patienten, bei denen eine kurative Resektion bspw. wegen Magen- oder Kolonkarzinom vorgenommen



Prof. Dr. med. Michael Friedrich

wird, in der Peritonealflüssigkeit zytologisch nachweisbar. Die chirurgische Präparation verursacht zudem eine mögliche Zunahme der versprengten am Bauchfell adhärenenten peritonealen Karzinomzellen (bis zu 50 bis 60 %). Es wurde nachgewiesen, dass diese freien Karzinomzellen lebensfähig und imstande sind, Metastasen zu bilden.

Freie Tumorzellen in der Bauchhöhle heften sich innerhalb von Minuten an die peritonealen Oberflächen an und können durch einfache Spülung nicht von diesen gelöst werden. Sie zeigen eine besonders hohe Adhäsion an offenen Wundflächen. Im weiteren Verlauf werden sie durch Fibrinstrukturen fixiert und ihr Wachstum kann durch Wundheilungsfaktoren (Wachstums- und Angiogenesefaktoren) stimuliert werden. Folglich ist das perioperative Timing einer adjuvanten Behandlung, die eine Peritonealkarzinose verhindern soll, von entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Behandlung des Eierstockkrebses.

Intraperitoneale Chemotherapie

Die Peritoneum – Plasma – Barriere ist anatomisch definiert durch das Gewebe, das zwischen der Flüssigkeit innerhalb der Peritonealhöhle und dem nächst gelegenen Kapillarbett besteht. In diesem Gewebe ist der Grund zu finden, warum intraperitoneal verabreichte Medikamente mit einer markanten Verzögerung resorbiert werden. Der Abbau der Wirkstoffe steht in einem engen Zusammenhang mit der Molekulargröße der Chemotherapeutika und ihren hydrophilen Eigenschaften. Eine extensive Peritonektomie bedingt durch den Wegfall dieses peritonealen Überzuges eine gewisse Erhöhung der Clearance verschiedener Medikamente. Das Verhältnis zwischen intraperitonealer gegenüber intravenöser Zytostatikakonzentration, gemessen an der Fläche unter der Kurve, hängt von einer von der Diffusionsrate durch die Peritoneum – Plasma – Barriere und zum anderen von der Metabolisierungsrate der Medikamente ab.

Die intraperitoneale Chemotherapie wirkt hauptsächlich durch direkte Diffusion des Medikamentes in das Gewebe, wobei die Penetrationstiefe auf 1,5 bis 2 mm beschränkt ist. Bei der intraperitonealen Applikation von Zytostatika ist die Expositionsdauer von entscheidender Bedeutung für die Effizienz der Chemotherapie. Dass eine intraoperative Applikation von Chemotherapeutika die Operationszeit verlängert, ist eine logische Konsequenz. Es liegt also auf der Hand, dass die Dauer der intraperitonealen Chemotherapie auf den kürzest vertretbaren Zeitraum beschränkt sein sollte. Bei den in-vitro-Studien mit humanen, gastrointestinalen Karzinomzellen, die gegenüber Zytostatika exponiert wurden, konnte nachgewiesen werden, dass Konzentrationen von 10 µg/ml von Mitomycin oder Cisplatin bei 70 bis 80 % der Karzinomzellen einen zytotoxischen Effekt bewirkten. Pharmakokinetische Studien der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie zeigten, dass 75 bis 90 % des Mitomycin und Cisplatin während der



ersten Stunde absorbiert wurden. Daraus folgt, dass die Dauer der intraoperativen intraperitonealen Chemotherapie etwa bei einer Stunde liegen sollte.

Steigerung des therapeutischen Effektes durch Hyperthermie

Es gibt mehrere Möglichkeiten, den zytotoxischen Effekt einer Chemotherapie zu potenzieren. Eine davon ist die Hyperthermie. Mittels Hyperthermie kann eine bestehende Resistenz gegenüber Medikamenten durchbrochen werden. Gleichzeitig steigert sie die Penetrationsfähigkeit, Reparaturmechanismen der Tumorzellen werden blockiert und der Wirkungsgrad der Zytostatika wird gesteigert. So wurde bspw. eine starke Zunahme der Zytotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung von Mitomycin und Hyperthermie (42–43 °C) beobachtet. Im Rahmen klinischer Studien wurde der größte zytotoxische Effekt bei gleichzeitiger Anwendung von Chemotherapeutika und Hyperthermie bei einer Exposition von 1 Stunde festgestellt. Untersuchungen verschiedener Arbeitsgruppen zu intraoperativer, hyperthermer Peritonealperfusion bestätigen den positiven zytotoxischen Einfluss der Hyperthermie sowohl bei adjuvanter als auch bei palliativer Anwendung bei unterschiedlichen Tumorentitäten.

Operative Radikalität ausschlaggebend

Die operative Radikalität hat in den letzten 15 Jahren deutlich zugenommen. Im Vordergrund steht die komplette makroskopische Zytoreduktion. Durch verschiedene Verfahren der parietalen und viszeralen Peritonektomie werden die befallenen Anteile des Peritoneums reseziert. Das Ausmaß der Resektion ist daher sehr unterschiedlich, oft handelt es sich um Multiviszeralresektionen (Entfernung von mehreren Organen bzw. Organteilen im Bauchraum). Die intraoperative Chemotherapie wird unter der Vorstellung durchgeführt, mikroskopische Tumorreste zu zerstören. Die Potenz der Zytostatika wird durch die Hyperthermie erhöht. Die einzelnen Schritte der Behandlung konnten in der

Perfusionservice
Kardialgut



ThermoSolutions
Therapiegerät der Firma
ThermoSolutions
www.thermasolutions.com



RAND
Therapiegerät der Firma
Rand
www.rand-biotech.com

letzten Dekade verbessert werden. Die Operationsdauer, der Blutverlust, die Letalität wurden erheblich gesenkt. Die Selektionskriterien konnten besser definiert werden. Es liegen Langzeitergebnisse vor, die belegen, dass auch ausgewählte Patienten mit Peritonealkarzinose eine Option auf Heilung haben können. Wie neue Studiendaten zeigen, können möglicherweise gerade Patientinnen mit Rezidiv eines Ovarialkarzinoms von der Kombination aus Operation und HIPEC profitieren.

Technik der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie ist gut definiert

Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie wird intraoperativ nach der Resektion der befallenen Anteile des Peritoneums durchgeführt. Die Therapie kann bei geschlossenem oder bei offenem Abdomen erfolgen. Benötigt werden eine Rollpumpe und ein Wärmetauscher. Zwei Drainagen dienen hierbei als Zufluss für die Chemotherapielösung, eine Drainage liegt im Oberbauch und eine weitere im Bereich des Dünndarmes. Drei weitere Drainagen werden für den Rückfluss benötigt. Diese kommen im Bereich beider Zwerchfellkuppeln und im Douglasraum zum Liegen. Die Zytostatikallösung wird auf 43°C an der Inflowdrainage erwärmt, so dass über drei intraabdominell liegende Temperaturproben Werte von 41-42°C bestätigt werden können. Eingesetzt werden insbesondere Mitomycin C, Cisplatin, Oxaliplatin, und Doxorubicin (teils in Kombination). Die Therapiedauer beträgt 60 bis 90 Minuten. Es liegen pharmakokinetische Daten für all diese Zytostatika vor, einschließlich solcher, für die eine Akkumulation in den Tumorknoten nachgewiesen wurde.

Zusammenfassung und Ausblick:

Epitheliale Ovarialkarzinome neigen zur frühzeitigen peritonealen Aussaat und werden meist erst diagnostiziert, wenn bereits eine ausgeprägte peritoneale Karzinose besteht. Zur Therapie auch fortgeschrittener Stadien hat sich die Kombination aus chirurgischer Zytoreduktion und nachfolgender Chemotherapie etabliert.

Es konnte gezeigt werden, dass der Grad der chirurgischen Zytoreduktion mit dem Überleben positiv korreliert ist. Sofern eine vollständige Tumorsektion erreicht wurde, kann eine intraperitoneale Chemotherapie zu einer verbesserten Prognose führen und wird in diesen Fällen von internationalen Leitlinien empfohlen. Da die zur Erreichung der Zytoreduktion regelmäßig notwendige, umfangreiche Peritonektomie zumeist die Entwicklung von ausgedehnten peritonealen Adhäsionen zur Folge hat, bestehen jedoch Bedenken, ob die postoperati-

ve, intraperitoneale Chemotherapie zu relevanten Wirkstoffspiegeln in der gesamten Peritonealhöhle führt.

Eine Möglichkeit, eine gleichmäßige Perfusion des Peritoneums zu erreichen stellt die intraoperative, hypertherme, intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) dar. Diese Methode wurde bei der Behandlung fortgeschrittener, peritoneal metastasierter kolorektaler Karzinome eingeführt und gilt dort als vielversprechende Behandlungsoption. Die Anwendung bei peritoneal fortgeschrittenen Ovarialkarzinomen wird hingegen derzeit kontrovers diskutiert.

Als Vorteil wird u.a. die ungehinderte Perfusion der gesamten Bauchhöhle im Rahmen der operativen Therapie gesehen, während die Anwendung unter hyperthermen Bedingungen zusätzlich zu einer gesteigerten Zytotoxizität von Cisplatin führt und die Effektivität der intraperitonealen Therapie weiter erhöhen könnte.

Nachteile stellen die verlängerte Operationszeit, der hohe technische Aufwand sowie spezifische Nebenwirkungen wie das Auftreten von Leukope-



nien, Wundheilungsstörungen und passagerer Niereninsuffizienz dar.

Da die Penetration von Cisplatin in das Gewebe bei intraperitonealer Anwendung nur wenige Millimeter beträgt, ist die Anwendung zudem nur bei Erreichen einer vollständigen Zytoreduktion oder kleinsten Resten sinnvoll.

Trotz zunehmender klinischer Erfahrungen fehlen derzeit jedoch Daten aus qualitativen, hochwertigen, prospektiv randomisierten kontrollierten Studien, die eine zuverlässige Aussage über Nutzen und Risiken der Therapie ermöglichen. Das oben vorgestellte Behandlungskonzept aus Operation mit maximaler Tumorentfernung und intraoperativer Chemotherapie (HIPEC) bietet gerade Patientinnen mit einem Rezidiv eines Ovarialkarzinoms eine verheißungsvolle Therapiestrategie, wobei betont werden muss, dass die bisher schon hoffnungsvollen Studienergebnisse in weiteren insbesondere prospektiv randomisierten Phase III-Studien evaluiert werden müssen und diese Behandlung nur unter Studienbedingungen in Zentren mit entsprechender Expertise erfolgen sollte.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Michael Friedrich
Direktor der
Klinik für Frauenheilkunde und
Geburtshilfe des HELIOS Klinikum
Krefeld
Brustzentrum
Gynäkologisches Krebszentrum
Perinatalzentrum Level I
Endometriosezentrum Stufe II
Tel.: +49 2151 32 - 2201
Fax.: +49 2151 32 - 2220
Lutherplatz 40 - 47805 Krefeld
www.helios-kliniken.de/krefeld

■ Kardialgut GmbH **kardialgut**
HIPEC mit Perfusionservice
Am Waldeck 7
86574 Axtbrunn / Petersdorf
Tel +49 8237 / 959 8000
Fax +49 8237 / 959 8001
www.kardialgut.de

■ www.eierstockkrebs-selbsthilfe.net
■ www.brca-netzwerk.de

Seltene Erkrankungen erfordern interdisziplinäre Zusammenarbeit spezialisierter Behandlungszentren:

Orthopädische Spezialprechstunde für Patienten mit Hämophilie

Die Hämophilie und das von Willebrand Syndrom (vWS) sind die häufigsten und ältesten vererbaren Blutungsleiden des Menschen. Betroffene Menschen bluten nach scheinbar banalen Verletzungen oder entwickeln aufgrund von wiederkehrenden Blutungen – insbesondere in Gelenke – früh einen Gelenkschaden und sind dadurch sehr in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Über Jahrzehnte hinweg wurden Operationen an Hämophilen strengstens vermieden und nur im äußersten Notfall durchgeführt. Noch bis in die 1950er Jahre lag die Sterblichkeit hämophiler Patienten nach einer Operation bei über 60 %.

Erst mit der Einführung einer entsprechenden Behandlung mit aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren in den 1970er Jahren sind die Blutungskomplikationen und damit auch die Todesfälle rapide zurückgegangen – die Sterblichkeit lag schließlich um 1980 unter 5%. Mit dem Fortschritt in der Gentechnologie stehen seit Anfang der 90er Jahre einige gentechnisch hergestellte, sogenannte rekombinante Gerinnungsprodukte zur Therapie der Bluterkrankheiten zur Verfügung. Somit war endlich der Weg frei, um Routine-Operationen auch bei dieser speziellen Patientengruppe mit einer vertretbaren Blutungs- und Komplikationsrate durchführen zu können.

Inzwischen konnte durch eine größere Zahl an Studien im orthopädischen, urologischen, allgemein- und viszeralchirurgischen Bereich wissenschaftlich belegt werden, dass Hämophiliepatienten heutzutage eine mit gesunden Patienten vergleichbare Komplikationsrate haben und keine erhöhte Blutungsrate mehr aufweisen.

Historie der Hämophilie

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die bereits im Talmud erwähnte Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar. Sie wird auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin der Hämophilie B eine Verbreitung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte. Erstmals systematisch beschrieben wurde sie vom amerikanischen Chirurgen John C. Otto 1803. Das Wort Hä-

mophilie wurde erstmals 1828 durch Hopff im Titel seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen“ verwendet. In den 1950er-Jahren gelang die Unterscheidung zwischen Hämophilie A (Faktor-VIII Mangel) und B (Faktor-IX Mangel) durch Biggs sowie 1984 die Klonierung der Gene F8 und F9 durch Gitschier. Mit der Entwicklung moderner, lagerbarer und schnell zu applizierender Gerinnungskonzentrate und der Einführung des sogenannten Home Treatment in den USA bzw. der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung in Deutschland durch Egli und Brackmann in den 1970er-Jahren gelang es, die Therapie für die betroffenen Patienten deutlich zu vereinfachen – bei gleichzeitiger Steigerung der Effizienz.

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

Das Hämophiliezentrum Bonn, welches von Herrn Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg geleitet wird, ist seit über 40 Jahren eines der größten Hämophiliezentren weltweit. Jährlich werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von 30% ausmachen. Jährlich werden ca. 200 Hämophiliepatienten operiert und durch die Klinik interdisziplinär betreut. Der Großteil der operativen Eingriffe entfällt dabei auf orthopädische Operationen in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie (Direktor: Prof. Dr. med. Dieter C. Wirtz). Alle Abläufe und Or-



Blutspende zur Plasmagewinnung für lebensrettende Faktorkonzentrate



Prof. Dr. med. Dieter C. Wirtz



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg



a) Injektion von Kontrastmittel in ein Ellenbogengelenk als Vorbereitung auf eine Radiosynoviothese, b) Injektion des Radionuklid im Rahmen der Radiosynoviothese.

ganisationsstrukturen sind hier für die Hämophiliebehandlung optimiert. Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept. Viele Patienten fahren über 100 km zu ihrem Behandlungszentrum. Das Bonner Hämophiliezentrum behandelt derzeit etwa 20% aller schwer betroffenen Hämophilie A-Patienten in Deutschland. Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Dr. med.

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

Ein weiterer Grund für die überregionale Bekanntheit des Hämophiliezentrum Bonn, ist die seit über 40 Jahren bestehende enge Kooperation mit den ärztlichen Kollegen aus der Orthopädie in Form einer ausschließlich für Patienten mit angeborenen Blutungsleiden bestehenden wöchentlichen Spezialsprechstunde (siehe Infokasten). Durch diese hämostaseologisch-orthopädische Spezialsprechstunde und die entsprechende perioperative Betreuung bieten wir Patienten mit Gerinnungsstörungen die Möglichkeit elektive Operationen sicher durchführen zu lassen. Ein spezieller Schwerpunkt liegt hierbei in der erhaltenden und ersetzenden Gelenkchirurgie.

Um das Blutungs- und Komplikationsrisiko so gering wie möglich zu halten, ist vor und nach der Operation eine intensiviertere chirurgisch-orthopädische Kontrolle, als auch die Versorgung mit Faktorkonzentraten durch unsere Hämophilie Spezialisten notwendig. Die Betreuung der Patienten erfolgt dabei nicht nur vor und während des stationären Aufenthaltes, sondern wird nach Entlassung sowohl durch die orthopädischen Spezialisten als auch durch das Hämophiliezentrum fachkompetent und interdisziplinär fortgeführt.

Gerade diese individuelle, sozusagen „rund-um-Betreuung“ garantiert, einen hohen Versorgungsgrad, der Vertrauen beim Patienten schafft und gewährleistet, dass Komplikationen gar nicht erst auftreten oder gegebenenfalls minimiert werden.

Die Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie im Universitätsklinikum Bonn

Im Klinikum für Orthopädie und Unfallchirurgie unter der Leitung von Prof. Dr. med. Dieter C. Wirtz, werden im Jahr ca. 30.000 Patienten ambulant be-

handelt und ca. 4.000 Patienten operiert. Das Behandlungsspektrum reicht von orthopädischen Standardeingriffen wie Gelenkspiegelungen und -ersatz bis hin zu komplexem Gelenkprothesenwechsel- sowie Tumor- und Wirbelsäulenoperationen. Hierbei werden die Patienten individuell in spezialisierten Teams von ausgewiesenen Experten behandelt. Der Vorteil der Teamstruktur liegt darin, dass sich die jeweiligen Teammitglieder sowohl klinisch als auch wissenschaftlich mit den entsprechenden Erkrankungen auseinandersetzen und eine individuelle Behandlungsstrategie für jeden Patienten auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse festlegt wird. Ein fester, seit über 40 Jahren bestehender Bestandteil dieser spezialisierten Patientenversorgung ist die Behandlung von Hämophilie-Patienten in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit den Kollegen aus dem Hämophiliezentrum Bonn. In einer wöchentlich stattfindenden „orthopädischen Hämophilie-Sprechstunde“ erfolgt eine „Rundumbetreuung“ durch ein eingespieltes spezialisiertes Team, um eine hohe Versorgungsqualität zu gewährleisten und Komplikationen in der Behandlung von Hämophilie-Patienten zu minimieren.

Die hämophile Arthropathie

Bei der hämophilen Arthropathie handelt es sich um eine degenerative Veränderung der Gelenke verursacht durch wiederholte Einblutungen und einer daraus resultierenden chronischen Entzündung der Gelenkschleimhaut. Dies ist die häufigste klinische Manifestation der Hämophilie und betrifft vor allem das Ellenbogen-, Knie- und obere Sprunggelenk, die sogenannten „Target-Gelenke“. Neben diesen Gelenken sind jedoch häufig auch andere große Gelenke wie das Schulter- und Hüftgelenk betroffen. Während in der Vergangenheit Patienten mit einer schweren Hämophilie häufig beidseits an Ellenbogen-, Knie- und oberen Sprunggelenken degenerative Veränderungen aufwiesen, konnte durch die konsequente Vermeidung von Blutungen z.B. durch Faktorsubstitution, die Anzahl der betroffenen Gelenke deutlich gesenkt werden. Einer der wichtigsten Faktoren zur Vermeidung der hämophilen Arthropathie ist es, Blutungen zu unterbinden und im Fall einer Blutung diese schnellstmöglich zu erkennen und zu behandeln. Hierfür ist die klinische Untersuchung eines erfahrenen Orthopäden und die Einleitung der richtigen bildgebenden Verfahren wie Ultraschall oder Magnetresonanztomographie notwendig.

Therapie der hämophilen Arthropathie

Grundsätzlich sollten bei Hämophilie-Patienten aufgrund ihres erhöhten Risikoprofils alle konservativen Therapieoptionen ausgeschöpft werden, bevor an eine operative Behandlung gedacht wird. Dies soll nicht bedeuten, dass Hämophilie-Patienten eine Operation vorenthalten wird, sondern dass individuell anhand des klinischen Bildes, Leidens-



Dr. med. Andreas Strauß



Dr. med. Georg Goldmann

druckes und Wunsch des Patienten entschieden wird, welche Therapie (konservativ/operativ) am sinnvollsten ist.

Konservative Therapie

Die konservative Therapie der hämophilen Arthropathie hat wie beim „Arthrose-Patienten“ den Erhalt der Gelenkfunktion und Muskelkraft sowie die Vermeidung bzw. Reduktion von Schmerzen zum Ziel. Dieses Ziel wird im Wesentlichen durch die Physiotherapie erreicht, bei der mit Hilfe von aktiven und passiven Übungen die Kräftigung der Muskulatur und Förderung der Koordination erreicht wird. Zudem besteht die Möglichkeit, den betroffenen Patienten im Rahmen einer stationären Rehabilitation eine intensive, persönlich zugeschnittene Therapie, zukommen zu lassen. Zusätzlich kommen verschiedene Hilfsmittel, Bandagen und Orthesen – je nach Art und Lokalisation der Gelenkveränderungen – zum Einsatz.

Beim Vorliegen von chronischen Gelenkhautentzündungen verursacht durch wiederholte Gelenkeinblutungen und einer kurzzeitigen Verbesserung der Beschwerden durch die Injektion eines Kortisonpräparats in das betroffene Gelenk, hat sich die Radiosynoviorthese (RSO) zur längerfristigen Reduktion der Schmerzen und Verringerung der Blutungshäufigkeit bewährt. Hierbei wird ein Radionuklid in das Gelenk gespritzt und es kommt zu einer Vernarbung der entzündeten Gelenkschleimhaut. Diese Methode hat den Vorteil, dass die Gelenkschleimhaut behandelt werden kann, ohne dass das Gelenk im Rahmen einer Operation eröffnet werden muss.

Operative Therapie

Nach der Ausschöpfung sämtlicher konservativer Therapieoptionen gibt es eine Reihe an operativen Therapiemöglichkeiten. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen gelenkerhaltenden und gelenkersetzenden Operationen.

Sollte es auch nach einer Radiosynoviorthese zu einer anhaltenden Entzündung der Gelenkschleimhaut kommen, besteht die Möglichkeit einer Gelenkspiegelung (Arthroskopie). Dieses minimalinvasive Verfahren ermöglicht eine exakte Erhebung des Gelenkstatus und gleichzeitig kann eine Gelenkspülung mit Entfernung von Blutbestandteilen und Entfernung der entzündeten Gelenkschleimhaut durchgeführt werden, um ein Fortschreiten der hämophilen Arthropathie zu vermeiden. Zusätzlich erlaubt die Gelenkspiegelung akute und chronische Schäden des Gelenkknorpels am Kniegelenk (Menisken) und am Hüft- und Schultergelenk (Gelenkklippe) zu behandeln. Hierbei kommen je nach Stadium des Gelenkschadens Verfahren zum Einsatz, bei denen auf die körpereigene Regeneration gesetzt wird: Pridie-Bohrung, Mikrofrakturierung oder Abrasionsarthroplastik bzw. Naht des Meniskus oder der Gelenkklippe bis hin zu Transplantationen von Knorpelzellen.

Zu den gelenkerhaltenden Verfahren werden



Röntgenbilder: a. + b.) eines Kniegelenkes mit fortgeschrittener hämophiler Arthropathie, c. + d.) nach operativer Versorgung mittels Knieprothese

auch die achskorrigierenden Operationen (Umstellungsosteotomien) gezählt, bei denen durch eine Veränderung der Hauptbelastungszonen im behandelten Gelenk eine Versorgung mittels Gelenkersatz möglichst weit hinausgezögert werden soll.

Bei ausbleibendem konservativen Therapieerfolg und wenn die hämophile Arthropathie weit fortgeschritten ist und somit gelenkerhaltende Verfahren keinen Sinn mehr machen, bleibt meistens nur der Gelenkersatz (Endoprothetik) als Therapieoption übrig. Von größter Bedeutung für die Entscheidung zum Gelenkersatz ist die Abnahme der Lebensqualität des Patienten aufgrund von anhaltenden Schmerzen und zunehmender Immobilität. Für den Hüft-, Knie- und Schultergelenkersatz gibt es in der Literatur gute Daten, die eine Verbesserung der Lebensqualität und Gelenkfunktion sowie eine deutliche Reduktion der Schmerzen belegen. Am oberen Sprunggelenk bestehen grundsätzlich zwei Therapieoptionen: 1. Kann das Gelenk, wie in der Vergangenheit üblich, versteift werden, was zu einer sehr guten Verringerung der Schmerzen mit einer geringen Komplikationsrate führt. 2. Es erfolgt ein Gelenkersatz mit dem Erhalt der Beweglichkeit aber im Vergleich zur Versteifung einer etwas erhöhten Komplikationsrate.

Zusammenfassend stehen für die Behandlung der hämophilen Arthropathie eine Reihe konservativer und operativer Therapieoperationen zur Verfügung. Wichtig ist eine individuell angepasste Diagnostik und Behandlungsstrategie durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team aus Hämostasologen und Orthopäden, was nur an einem spezialisierten Hämophiliezentrum zu gewährleisten ist.

Grifols ist ein globales Gesundheitsunternehmen mit mehr als 75-jähriger Tradition, die Gesundheit der Menschen und deren Wohlbefinden durch die Entwicklung von Protein-Therapien, Produkten für die Krankenhausapotheke und Diagnosetechnik für die klinische Anwendung zu verbessern. Das Unternehmen ist in mehr als 100 Ländern der Welt präsent und hat seinen Sitz in Barcelona, Spanien. Grifols ist führend in der Entnahme von Blutplasma, mit einem Netzwerk von 160 Spendezentren in den USA, und ein führender Hersteller von aus Plasma gewonnenen Arzneimitteln. Als anerkannter Marktführer in der Transfusionsmedizin, bietet Grifols eine umfassende Palette von Transfusionsmedizin-, Hämostase- und Immunoassay-Lösungen für klinische Laboratorien, Blutbanken und Transfusionszentren.

Grifols Deutschland GmbH, Colmarer Straße 22, 60528 Frankfurt am Main
Phone: +49 69 660 593-100, Internet: <http://www.grifols.com>

Informationen

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

■ Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie im Universitätsklinikum Bonn
Dr. med. Andreas Strauß
Prof. Dr. med. Dieter C. Wirtz
Poliklinik-Hotline:
0228 / 287 - 14106
Zentrale Chirurgisches Zentrum:
0228 / 287 - 15109

■ Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.
Bundesgeschäftsstelle
Remmingsheimer Str. 3D-72108
Rottenburg am Neckar
E-mail: mail@igh.info

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





Angeborene Harnstoffzyklusstörungen

Harnstoffzyklusdefekte umfassen eine Gruppe seltener angeborener Stoffwechselerkrankungen des Intermediärstoffwechsels. Die kumulative Inzidenz wird auf ca. 1:35.000 Lebendgeborene geschätzt, die Dunkelziffer undiagnostizierter Patienten ist unbekannt. Harnstoffzyklusstörungen können sich bereits im Neugeborenenalter („early onset“) im Rahmen einer Hyperammonämie oder erst zu einem späteren Zeitpunkt („late onset“) klinisch manifestieren.



Prof. Dr. med. Stefan Kölker

Klinischer Phänotyp und Schweregrad des Krankheitsverlaufes variieren dabei erheblich. Wichtige diagnostische Marker sind die Konzentration von Ammoniak und Aminosäuren im Plasma sowie von Orotsäure/Orotidin im Urin. Der Zeitpunkt der initialen Manifestation und der Schweregrad der Hyperammonämie sind prognostisch relevant. Von großer Bedeutung ist daher die frühestmögliche Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Essenziell hierfür ist die Kenntnis der altersspezifischen klinischen Symptomatik, um die Latenzzeit zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung zu reduzieren. Harnstoffzyklusstörungen sind gegenwärtig keine Zielkrankheiten des Neugeborenen Screenings gemäß Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (www.g-ba.de).

Einleitung

Der Harnstoffzyklus ist in vollständiger Form ausschließlich in den periportalen Hepatozyten vorhanden und dient der physiologischen Entgiftung des Proteinabbauprodukts Ammoniak zum wasserlöslichen, dialysablen Harnstoff. Fünf Enzyme und zwei Transporter sind primär beteiligt, zwei weitere Enzyme generieren die für die Syntheseschritte obligaten Cofaktoren N-Acetylglutamat und Bicarbonat. Hierbei handelt es sich um Carbamylphosphat synthetase 1, Ornithintranscarbamylase, Argininosuccinatsynthetase, Argininosuccinatlase, Arginase 1, Aspartat/Glutamat-Transporter (Citritin) und den mitochondrialen Ornithintransporter 1 sowie um die mitochondrialen, Cofaktor-generierenden Enzyme N-Acetylglutamat-Synthase und Carboanhydrase 5A. Bis auf den X-chromoso-



Dr. med. Roland Posset

malen Ornithintranscarbamylase (OTC)-Mangel, die häufigste angeborene Harnstoffzyklusstörung, werden alle anderen Erkrankungen autosomal-rezessiv vererbt. Heterozygote OTC-Überträgerinnen sind zumeist asymptomatisch, können jedoch im Einzelfall als Ausdruck der variablen X-Inaktivierung ebenfalls erkranken. Überträger autosomal-rezessiver Harnstoffzyklusstörungen sind asymptomatisch.

Mit Ausnahme der Arginase 1 erhöht ein angeborener Defekt in einem dieser Enzyme oder Transporter das Risiko für eine Hyperammonämie. Ammoniak und das in Astrozyten produzierte Glutamin wirken u.a. über eine Beeinträchtigung des zerebralen Energiestoffwechsels und der glutamatergen Neurotransmission sowie über die Erzeugung eines Hirnödems hirnschädigend. Als akute Folge hiervon kann eine hyperammonämische Enzephalopathie entstehen, die unbehandelt rasch zum Koma und Tod des Patienten und im Überlebensfall zu einer schweren, irreversiblen Hirnschädigung führen kann. Chronische Hyperammonämien hingegen bewirken u.a. eine Störung der Neurotransmission. Genaue Angaben über die Inzidenz der Harnstoffzyklusstörungen variieren; kumulativ wird derzeit von einer Inzidenz von ca. 1:35.000 Lebendgeborenen ausgegangen.

Das klinische Bild Früh- und spätmanifeste Formen

Harnstoffzyklusstörungen können sich von der Neugeborenenperiode bis ins hohe Alter in jeder Lebensphase klinisch manifestieren, wobei aus klinischer und prognostischer Sicht zumeist eine Einteilung in früh- (Erstmanifestation 1. – 28. Lebens- tag) und spätmanifeste (Erstmanifestation > 28. Lebens- tag) Verlaufsformen vorgenommen wird. Je früher sich eine Harnstoffzyklusstörung manifestiert, desto schwerer ist in aller Regel der Enzym-/ Transporterdefekt und der daraus resultierende klinische Verlauf. Hyperammonämische Entgleisungen können zeitlebens durch Triggerfaktoren wie Katabolismus, hohe Proteinzufuhr, Infektionen oder

andere Stressoren (Menstruation, postnatale Uterusinvolution, Valproattherapie, inadäquat hohe körperliche Belastung, Postaggressionssyndrom) ausgelöst werden.

Bei der meist schwer verlaufenden frühmanifesten Form wird das Neugeborene typischerweise nach komplikationsloser Schwangerschaft termingerecht entbunden. Nach einem symptomfreien Intervall von wenigen Stunden bis wenigen Tagen kommt es zu einer akuten Verschlechterung und Entwicklung einer hyperammonämischen Entgleisung. Das Neugeborene präsentiert sich dabei mit klinischen Symptomen, die an eine Neugeboreneninfektion/-sepsis denken lassen. Die Symptome können unbehandelt schnell voranschreiten und zum Tod führen. Die mangelnde klinische Trennschärfe zwischen neonataler Hyperammonämie und Neugeboreneninfektion/-sepsis, die Notwendigkeit einer gezielten metabolischen Untersuchung zur Diagnosestellung sowie das außerhalb von Pilotstudien nicht verfügbare Neugeborenen-screening für Harnstoffzyklusstörungen erhöhen das Risiko für eine verzögerte Diagnosestellung und eine verspätete Einleitung adäquater metabolischer Notfallmaßnahmen. Dies kann fatale Folgen für das Neugeborene haben. Neue Studien bestätigen dies und zeigen zudem, dass es innerhalb der letzten drei Jahrzehnte nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebenschancen von Patienten mit frühmanifesten Verlaufsformen gekommen ist. Daher sollte bei jedem Neugeborenen und jungen Säugling mit sepsisähnlichem Krankheitsbild, beeinträchtigter Bewusstseinslage und muskulärer Hypotonie differenzialdiagnostisch an Harnstoffzyklusstörungen gedacht und umgehend eine gezielte Notfalldiagnostik eingeleitet werden.

Eine metabolische Krise kann sich jedoch in jedem Alter bei Harnstoffzykluspatienten manifestieren. Die Diagnosestellung von Patienten mit spätmanifesten Verlaufsformen stellt aufgrund der variablen klinischen Präsentation eine Herausforderung dar. Kommt es zu einer akuten hyperammonämischen Entgleisung, manifestieren sich diese Patienten – analog zur frühmanifesten Verlaufsform – meist durch eine beeinträchtigte Bewusstseinslage, rezidivierendes Erbrechen und muskuläre Hypotonie. Jedoch findet man bei spätmanifesten Formen oft auch vielfältige Symptomkonstellationen, die einer hyperammonämischen Krise vorangehen bzw. fluktuierend oder chronisch-progredient ohne Nachweis einer akuten Entgleisung auftreten können. Hierzu gehören neurologische (Epilepsie, verzögerte Entwicklung, Bewegungsstörungen, migräneartige Kopfschmerzen), gastrointestinale (Bauchschmerzen, Hepatomegalie, akutes Lebersversagen, episodisches Erbrechen, Proteinaversion, Gedeihstörung) und psychiatrische (postpartale Psychose, Halluzinationen, Paranoia, Verhaltensauffälligkeiten, Hyperaktivität, Aggressivität) Auffälligkeiten (Tab. 1). Patienten mit einem angeborenen Arginase 1-Mangel und einem Hyperornithinämie-Hyperammonämie-Homocitrullin-

urie-Syndrom entwickeln zudem charakteristischerweise eine langsam progrediente, spastische Di- oder Paraplegie, die leicht mit anderen Krankheitsbildern verwechselt werden kann. Dieses heterogene klinische Bild erklärt, warum bei spätmanifesten Verlaufsformen zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung sowie der Einleitung spezifischer Therapiemaßnahmen in der Regel mehr als 3 Jahre vergehen.

Die Initialdiagnostik bei klinischem Verdacht

Kommt bei symptomatischen Neugeborenen die Differenzialdiagnose einer angeborenen Harnstoffzyklusstörung oder einer anderen mit Hyperammonämie einhergehenden Stoffwechselkrankheit in Betracht, sollte eine spezifische Stoffwechsellaboruntersuchung unmittelbar eingeleitet werden. Hierzu gehört neben der Bestimmung des Ammoniaks und der Aminosäuren im Plasma, die Untersuchung des Acylcarnitinprofils im Trockenblut sowie der Orotsäure/Orotidin und organischen Säuren im Urin. Ammoniak ist ein rasch zu bestimmender, dabei jedoch nicht spezifischer und prä-analytisch anfälliger Biomarker. Ein erhöhter Ammoniakwert stellt per se noch keine Diagnose dar und beinhaltet eine breite



Frühmanifeste Verlaufsform	Spätmanifeste Verlaufsform
Sepsisähnliche Präsentation (Lethargie, Hyperexzitabilität, resp. Alkalose, Temperaturinstabilität, Trinkschwäche)	Zeichen einer metabolischen Krise (Lethargie, rezidivierendes Erbrechen, Enzephalopathie, muskuläre Hypotonie)
Erbrechen	Episodische Symptome (migräneartige Kopfschmerzen, Erbrechen)
Muskuläre Hypotonie	Kognitive Entwicklungsstörung, geistige Behinderung
Enzephalopathie	Epilepsie
Somnolenz, Stupor, Koma	Motorische Entwicklungsstörung
Epilepsie	Ataxie und Bewegungsstörungen
Lebersversagen, Multiorganversagen	Hepatomegalie, Transaminasenerhöhung, akutes Lebersversagen
	Progressive spastische Di-/Paraplegie (bei Arginase 1-Mangel und Hyperornithinämie-Hyperammonämie-Homocitrullinurie-Syndrom)
	Gedeihstörung
	Proteinaversion, selbstinduzierte proteinarme Ernährung
	Psychiatrische Auffälligkeiten (Halluzinationen, Paranoia, Hyperaktivität, Aggressivität)
	Postpartale Psychose

Tab. 1 Klinische Präsentation früh- und spätmanifesten Verlaufsformen

differenzialdiagnostische Palette. Ein normaler Ammoniakwert bei einem symptomatischen Neugeborenen macht die Diagnose einer angeborenen Harnstoffzyklusstörung sehr unwahrscheinlich, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, dass sehr hohe Ammoniakkonzentrationen im Plasma die Analytik erheblich verfälschen können. Im Zweifelsfall ist es deshalb ratsam, die Ammoniakmessung im verdünnten Plasma zu wiederholen. Weiterhin sollte die initiale Messung der Blutgase erfolgen, um die häufig vorliegende respiratorische Alkalose – im Gegensatz zur metabolischen Azidose bei Organazidurien – nachzuweisen. Bestätigt sich die Hyperammonämie, sollten die oben dargestellten spezifischen Untersuchungen in Plasma und Urin zur Abklärung, sowie eine orientierende Laboruntersuchung mit Blutbild, Elektrolyten, Transaminasen und plasmatischer Gerinnung erfolgen. Diese Untersuchungen sollten jedoch den Therapiebeginn bei begründetem Verdacht nicht verzögern. Ergebnisse sollten spätestens binnen weniger Stunden vorliegen.

Initialtherapie einer Hyperammonämie unklarer Ursache

Eine Hyperammonämie ist eine metabolische Notfallsituation, die unmittelbares spezifisches Handeln erfordert und in einem Stoffwechselzentrum durchgeführt werden sollte. Die Notfalltherapie orientiert sich an folgenden Prinzipien: 1) Beendigung der Proteinzufuhr für 24–48 Stunden zur Reduktion der alimentär bedingten Ammoniakentstehung, 2) Start einer altersadaptierten, hochdosierten intravenösen Glukosezufuhr (ggf. zusätzlich mit Insulin) zur Herstellung und Erhaltung einer anabolen Stoffwechsellage, 3) Start einer medikamentösen und/oder extrakorporalen Entgiftungstherapie und 4) Ausgleich eines gestörten Flüssigkeits-, Säure/Basen- und Elektrolythaushalts.

Die medikamentöse Entgiftungstherapie ist aufgrund der schnelleren und besseren Wirksamkeit mit intravenösen Stickstofffängern (Natriumbenzoat, Natriumbenzoat/Natriumphenylacetat) und Arginin-HCl 21% durchzuführen. Carglumsäure, welche wie N-Acetylglutamat als Aktivator von Carbamylphosphatsynthetase 1 wirkt, ist ausschließlich als orales Medikament verfügbar. Da neben Harnstoffzyklusstörungen noch weitere Erkrankungen initial in Betracht zu ziehen sind, ist der Einsatz zusätzlicher Medikamente (z.B. Carnitin, Hydroxycobalamin, Biotin) individuell zu erwägen. Bei fehlender Wirkung der medikamentösen Therapie oder bei bereits initial sehr ausgeprägter Hyperammonämie sollte eine extrakorporale Entgiftungstherapie mittels Hämo(dia)filtration durchgeführt werden.

Da sich eine klinische Verschlechterung sehr schnell entwickeln kann und eine Notfalltherapie häufig kurzfristig eskaliert werden muss und die hierfür erforderlichen Voraussetzungen gegeben sein müssen, sollte eine Verlegung in ein Stoffwechselzentrum frühzeitig erwogen und eingeleitet werden.

Prinzipien der Langzeittherapie bei Harnstoffzyklusstörungen

Ziel der Langzeittherapie ist die Verhinderung akuter und chronischer Hyperammonämien und Organschäden sowie die Unterstützung einer altersgerechten Entwicklung. Die wesentlichen Prinzipien der konventionellen Dauertherapie sind:

- 1) Proteinrestringierte Diät mit ausreichender Substitution von essenziellen Aminosäuren, Mineralien und Mikronährstoffen
- 2) Supplementation von spezifischen Aminosäuren zur Unterstützung der Restfunktion des Harnstoffzyklus (Arginin bzw. Citrullin)
- 3) orale Entgiftungstherapie (Natrium- oder Glycerolphenylbutyrat, Natriumbenzoat) bzw. Einsatz von Carglumsäure (bei N-Acetylglutaminsynthase-, partiell responsivem Carbamylphosphatsynthetase 1- und Carboanhydrase 5A-Mangel).

Die Therapie sollte durch regelmäßige Schulungen der Eltern und Patienten und durch ein interdisziplinäres Stoffwechselteam begleitet werden. Die Erstellung eines Notfallplans, Ausstellung eines Notfallausweises, Kontaktherstellung zu heimatnahen Kinderarztpraxen und Kinderkliniken sowie die Verfügbarkeit eines Stoffwechselzentrums in Notfallsituationen rund um die Uhr sind weitere wichtige Voraussetzungen für ein Erreichen der Therapieziele. Trotz dieser Maßnahmen kommt es jedoch insbesondere im Rahmen frühmanifestierter, schwerer Verläufe zu rezidivierenden, z.T. schwerwiegenden Hyperammonämien. Eine Lebertransplantation sollte frühzeitig, insbesondere bei medikamentös schwer einstellbaren Patienten, als mögliche Alternativtherapie in Betracht gezogen und die möglichen Vor- und Nachteile erörtert werden.

Für aktuelle Empfehlungen zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen für Patienten mit angeborenen Harnstoffzyklusstörungen verweisen wir auf die AWMF-Leitlinie Nr. 027-006 (www.awmf.org).

Zusammenfassung

Harnstoffzyklusstörungen sind differenzialdiagnostisch u.a. bei jeder unklaren Enzephalopathie und Hyperammonämie zu berücksichtigen und durch gezielte Diagnostik zu untersuchen. Die klinische Manifestation dieser Erkrankungsgruppe ist heterogen (neurologisch, gastrointestinal/hepatisch, psychiatrisch) und häufig fluktuierend. Erste Symptome können von der Neonatalzeit bis ins Erwachsenenalter auftreten. Irreversible Organschäden bzw. ein vorzeitiges Versterben können nur durch frühzeitige, gezielte therapeutische Intervention verhindert werden. Die Harnstoffzyklusstörungen sind aktuell keine Zielkrankheiten des bundesweiten Neugeborenen-Screeningprogramms, jedoch Gegenstand von Pilotstudien.

(Literatur beim Verfasser)

Informationen

■ Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin Klinik Kinderheilkunde I Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Kölker Leiter der Sektion für Neuropädiatrie und Stoffwechselmedizin Dr. med. Roland Posset Im Neuenheimer Feld 430 69120 Heidelberg

■ European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD) www.e-imd.org



■ Orphan Europe (Germany) GmbH Eberhard-Finckh-Straße 55 89075 Ulm - Germany Phone: +49 731 - 140 554 0 Fax: +49 731 - 140 554 99 infoGermany@orphan-europe.com

■ <http://www.nagsdnatest.com>

■ <http://www.orpha.net>

Morbus Parkinson

Die Therapie nach dem „Honeymoon“

Die Diagnose eines Parkinson-Syndroms stellt für die Betroffenen oftmals einen schweren Schicksalsschlag dar. Die mit der Diagnose einhergehenden Ängste und Sorgen resultieren aus Vorurteilen gegenüber den Symptomen der Erkrankung, die sich oftmals aus der Kenntnis prominenter Patienten (z.B. Papst Johannes Paul II, Mohammad Ali, Ottfried Fischer) ableitet. Dabei sind die meisten Symptome der Krankheit mit den heute zur Verfügung stehenden Medikamenten gut behandelbar, sodass die Sorgen unbegründet sind.



Die Parkinson-Erkrankung ist durch das Auftreten verschiedener Symptome gekennzeichnet, die insbesondere die Beweglichkeit, die Motorik, betreffen. Dazu gehört eine Verlangsamung der Beweglichkeit (Akinesie), eine Steifigkeit (Rigor) und ein Zittern (Tremor). Diese Symptome treten in unterschiedlicher Intensität auf und prägen das Erscheinungsbild der Parkinson-Erkrankung. Neben diesen motorischen Symptomen treten jedoch eine Reihe nicht-motorischer Symptome auf, die für die Patienten erhebliche Bedeutung haben und die Lebensqualität der Betroffenen maßgeblich einschränken. Zu diesen nicht-motorischen Symptomen zählen beispielsweise Riechstörungen, die häufig den Beginn der Erkrankung charakterisieren, aber auch Funktionsstörungen der Verdauungsorgane sowie psychische Auffälligkeiten und eine Änderung des Verhaltens.

Die Parkinson-Erkrankung ist durch einen Mangel an dem wichtigen Botenstoff Dopamin in einigen Hirnarealen begründet. Dopamin kommt natürlicherweise im menschlichen Körper vor. Dopamin wird normalerweise nicht mit der Nahrung aufgenommen, sondern aus Aminosäuren der Nahrung aufgebaut. Lediglich die in Indien vorkommende Juckbohne (*Macuna pruriens*) und die in der Türkei vorkommende Fava-Bohne enthalten Dopamin.

Da der Botenstoff vom Körper und insbesondere vom Gehirn nicht direkt aufgenommen wird, ist eine Therapie mit Dopamin nicht möglich. Man nutzt für die Therapie vielmehr eine Vorläufersubstanz, das sogenannte L-Dopa, welches über den Darm in das Blut aufgenommen wird und über diesen Weg in das Gehirn gelangt. Dort kann es schließlich zu Dopamin umgewandelt werden und steht den Nervenzellen zur Verfügung.

Die moderne Parkinsontherapie reicht in das Jahr 1962 zurück, in dem der Effekt von L-Dopa erstmals beobachtet wurde. Anfangs hatte man mit den Nebenwirkungen der Therapie zu kämpfen und

es dauerte einige Jahre, bis man erkannte, dass die Therapie einschleichend begonnen werden muss. So können die häufigen Nebenwirkungen der Therapie, insbesondere die Übelkeit, überwunden werden. 1970 wurde die erste L-Dopa Tablette zur Therapie zugelassen und ermöglichte vielen Patienten ein unbeschwerteres Leben. Diese Therapieerfolge sind im Film „Awakenings“ festgehalten worden, der die Euphorie der Ärzte und Patienten widerspiegelt.

Die meisten Symptome der Erkrankung, insbesondere die Steifigkeit und die Unbeweglichkeit, lassen sich mit L-Dopa gut behandeln. Die Patienten erreichen oftmals ihr altes Niveau wieder und können ihr Leben normal gestalten und fortführen. Diesen Abschnitt der Erkrankung nennen wir Neurologen die Honeymoon-Periode; sie ist geprägt von der Freude über den Erfolg der Therapie.

L-Dopa ist eine Aminosäure und wird normalerweise im Körper durch eine Vielzahl von Enzymen verdaut. Das erste Enzym, welches L-Dopa abbauen möchte, befindet sich in der Darmwand. Es wird Dopadecarboxylase (DDC) genannt und verhindert, dass L-Dopa, wenn es allein gegeben wird, in nennenswertem Umfang in das Blut gelangt. Aus diesem Grund werden allen Medikamenten, die L-Dopa enthalten, Hemmer dieses Enzyms hinzugegeben, sogenannte Dopadecarboxylasehemmer. Nach Hemmung dieses Enzyms ist es möglich, bereits mit geringen Mengen L-Dopa (50mg) signifikante Effekte zu erzielen.

Sobald L-Dopa vom Darm in das Blut gelangt ist, wird es von weiteren Enzymen attackiert.

Das Wichtigste im Blut ist die Catechol-o-Methyltransferase, kurz COMT, die in den Erythrozyten, aber auch in der Leber und im Gehirn vorkommt. Die COMT zeigt nicht dieselbe Aktivität wie die DDC, sie führt jedoch dazu, dass sich die Konzentration des L-Dopa im Blut immer mehr vermindert.



Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

PRESSEINFORMATION

Nach langen Jahren des medizinischen Stillstands in der Therapie des Morbus Parkinson gibt es derzeit eine Reihe von Neuentwicklungen, von denen vor allem Patienten im fortgeschrittenen Stadium profitieren können. Zu ihnen gehört der neue, einmal täglich einzunehmende COMT-Inhibitor Opicapon, der im Juni 2016 die europäische Zulassung erhalten hat.

Im fortgeschrittenen Stadium des Morbus Parkinson stellen zunehmende motorische Fluktuationen unter der bis dahin meist gut wirksamen oralen Therapie mit L-Dopa (Levodopa) nach wie vor eine Herausforderung dar. Am häufigsten ist das Wearing-off, ein im Allgemeinen vorhersehbares, vorzeitiges Wiederauftreten von motorischen, aber auch nicht-motorischen Symptomen, die sich in der Regel unter der Parkinson-Therapie wieder bessern. Als wichtigste Ursache wird dabei die kurze Halbwertszeit von L-Dopa genannt, die nur etwa 90 Minuten beträgt und bei Fortschreiten der pathologischen Prozesse immer schlechter kompensiert werden kann.

Nach etwa drei Stunden ist die Konzentration des L-Dopa im Blut signifikant gesunken.

In dieser Zeit haben sich die Nervenzellen im Gehirn mit L-Dopa versorgt und die Speicherbläschen in den Nervenzellen sind aufgefüllt. In den Speicherbläschen ist das L-Dopa vor einem Abbau geschützt und kann von dort aus freigesetzt werden, sobald ein Nervenimpuls weitergeleitet werden muss. Die Nervenimpulse werden durch die Freisetzung dieser Botenstoffe wie Dopamin weitergeleitet. Die Botenstoffe erregen im Anschluss die angrenzende Nervenzelle, sodass in dieser ein elektrischer Strom ausgelöst wird. Der Botenstoff selbst wird im Anschluss entweder wieder in die erste Nervenzelle aufgenommen und dort erneut in ein Bläschen eingelagert, oder er wird in den umgebenden Stützzellen des Gehirns abgebaut. Auch in diesen Stützzellen sind Enzyme vorhanden, die Nervenbotenstoffe abbauen.

Zu Beginn der Erkrankung sind ausreichend Nervenzellen und Bläschen erhalten, sodass die Wirkung der Medikation

über viele Stunden anhält und die Erkrankten eine gleichbleibende Wirkung der Medikation wahrnehmen. Dies ist vergleichbar mit der Zuneigung zweier Menschen in den Flitterwochen, weshalb der Begriff „Honeymoon“ hier angebracht erscheint. Wie im richtigen Leben, ist der langfristige Erfolg der Partnerschaft zwischen Patient und Medikament jedoch von

Erfahrung und Erkenntnis geprägt.

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung gehen weitere Nervenzellen zugrunde, die Zahl der Bläschen reduziert sich und die Menge an verfügbarem Dopamin sinkt. In dieser Phase der Erkrankung wird die Dosis des L-Dopa gesteigert und die Einnahme-

intervalle werden verkürzt. Das Nachlassen der Medikamentenwirkung wird für den Patienten deutlich spürbar; wir Fachärzte sprechen von einem allmählichem Off – Englisch: dem „wearing-off“. Die Zeitspanne, bis dieser Effekt auftritt, ist bei jedem Patienten unterschiedlich. Die Flitterwochen sind nun vorbei und die Erfahrung des Arztes wird für den weiteren Behandlungserfolg zunehmend bedeutsam.

Die Verschlechterung der Beweglichkeit, das „Off“, ist für die Patienten zum Teil sehr belastend. Jede noch so kleine Bewegung fällt schwer und wird zur Qual. Nur mit großer Anstrengung gelingt es den Patienten sich aus einem Stuhl zu erheben und einige Schritte zu laufen – selbst diese Bewegungen sind manchmal unmöglich. Diese Schwankungen der Beweglichkeit treten ohne Vorankündigung auf und sind von außen nicht erkennbar. Die Angehörigen stellt diese Tatsache vor besondere Probleme. Innerhalb von wenigen Minuten soll es zu einer Bewegungsunfähigkeit gekommen sein?

Die Symptomatik wird durch das Auftreten nicht-motorischer Off-Phasen zusätzlich erschwert. Einige Patienten empfinden die Bewegungslosigkeit als beängstigend – sie fühlen sich eingeengt und werden abhängig von der Hilfe anderer Menschen. Dies löst bei einigen Betroffenen Ängste aus, mit allen möglichen Folgen. Nicht selten werden Panikreaktionen beobachtet oder Luftnot beklagt, ohne dass es hierfür einen objektiven medizinischen Grund gibt.

Neben den Off-Phasen, die in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme auftreten („wearing-off“) gibt es plötzlich auftretende Off-Phasen, ohne zeitlichen Bezug zur Medikamenteneinnahme. Die Ursachen dieser Fluktuationen der Beweglichkeit sind bisher nicht bekannt. Man vermutet einen Zusammenhang mit Umbauvorgängen im Gehirn, die als Folge der medikamentösen Therapie auftreten. In diesem Zusammenhang wurde beobachtet, dass eine hohe L-Dopa Dosis das Auftreten motorischer Fluktuationen begünstigt. Nicht alle Patienten entwickeln motorische Fluktuationen und nur wenige Patienten entwickeln schwere motorische Fluktuationen. Möglicherweise spielt neben der Therapie auch die genetische Disposition eine wichtige Rolle. Junge Patienten haben eine höhere Wahrscheinlichkeit Fluktuationen zu entwickeln als ältere. Die Einleitung der medikamentösen Therapie beim Parkinson-Syndrom ist besonders wichtig – die richtige Auswahl der Medikamente entscheidend für den Therapieerfolg.

In den Off-Phasen ist es besonders wichtig, den Patienten mit viel Verständnis zu begegnen. Dazu gehört auch eine Optimierung der medikamentösen Therapie, die die Wirkdauer der Dopatherapie verlängern muss. Neben einer Dosiserhöhung des Levodopa können hierzu die Einnahmezeiten verkürzt oder der Abbau der Medikamente im Blut durch eine Enzymhemmung verlangsamt werden.

Die Hemmung der abbauenden Enzyme des L-Dopa hat neue Therapiemöglichkeiten eröffnet, die wearing-Off Phasen zu verhindern und den Honeymoon





sind. Als zweiter COMT-Hemmer wurde Entacapon zugelassen. Dieses Medikament hat keine nachteiligen Effekte auf die Leber, es hat jedoch eine relativ kurze Halbwertszeit und muss deshalb mehrfach am Tag eingenommen werden. Von vielen Patienten wird eine Verfärbung des Urins unangenehm bemerkt. Beim Abbau von Entacapon entsteht ein farbintensives Abbauprodukt. Unter der Einnahme von Entacapon wurden bei einigen Patienten auch schwere Durchfälle beobachtet. Seit 2016 ist nun ein neuer COMT-Hemmer zugelassen, Opicapon. Diese Substanz ver-

zu verlängern. Eingesetzt werden hierzu insbesondere Medikamente, die das Enzym COMT hemmen, welches im Blut zu einem Abbau des L-Dopa führt. Auf diese Weise kann die Wirkdauer des L-Dopa entscheidend verlängert werden. Die Nervenzellen werden nun wesentlich länger mit L-Dopa versorgt. Es existieren drei verschiedene COMT-Hemmer, die sich in der Wirkstärke und in ihren Nebenwirkungen erheblich unterscheiden. Durchschnittlich verlängert sich die Wirkung des L-Dopa um etwa zwei Stunden. Für die meisten Patienten ist dies ein riesiger Gewinn für ihre Beweglichkeit und dies wiederum steigert die Lebensqualität erheblich. Eine zweite Honeymoon-Periode beginnt.

Sogenannte Hemmer oder Inhibitoren der COMT wurden erstmals 1997 zugelassen, 30 Jahre nach Einführung der L-Dopa-Therapie. Nebenwirkungen limitierten den Einsatz der ersten zugelassenen Substanz (Tolcapon). Tolcapon erfordert die regelmäßige Überwachung der Leberenzyme, da Leberschäden unter der Therapie beobachtet worden

eint mehrere Vorteile. Opicapon muss nur einmal täglich eingenommen werden, es hat keine Verfärbung des Urins zur Folge und schädigt die Leber nicht. Zudem zeigte es sich in den Studien wirksamer als Entacapon. Die Therapie mit Opicapon hat das Spektrum der Parkinsonmedikamente erweitert und ermöglicht die Behandlung von Patienten, die auch mit den heute zur Verfügung stehenden COMT-Hemmern ein Nachlassen der Medikamentenwirkung verspürten.

Das Nachlassen der Medikamentenwirkung im Sinne des sogenannten wearing-offs stellt nur eine mögliche Komplikation der Therapie dar. Andere Nebenwirkungen, wie Überbeweglichkeit und psychische Begleitwirkungen können den Erfolg der Therapie und damit den Honeymoon ebenfalls limitieren. Die Auswahl eines geeigneten Medikaments zu Beginn der Therapie ist für den langfristigen Erfolg der Parkinsontherapie von großer Bedeutung und muss immer individuell an den Patienten und seine Parkinson-Erkrankung angepasst werden.



Informationen

■ **St. Josef-Krankenhaus Kupferdreh**
 Prof. Dr. med. Dirk Voitalla
 Chefarzt der Klinik für Neurologie
 Heidbergweg 22-24
 45257 Essen
 Tel. 0201 455-0 Zentrale
 Neurologie 0201 455-1701
 Fax 0201 455-2954
 www.kkrh.de

■ **Deutsche Parkinson Vereinigung e. V.**
 Telefon 02131 740270
 bundesverband@parkinson-mail.de

Hypophosphatasie – eine sehr seltene Erkrankung

Definition: Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine sehr seltene, angeborene, metabolische, autosomal dominant oder rezessive Erbkrankheit, die sich durch einen niedrigen Serumspegel des nicht-organspezifischen Isoenzym der alkalischen Phosphatase (TNSALP = TNAP = tissue-nonspecific alkaline phosphatase) des ALPL-Gens kennzeichnet. Grundsätzlich liegt eine genetische Mutation innerhalb des Gens vor, welches die TNAP-Bildung codiert, welches zum Mangel an TNAP führt. Konsekutiv führt dies zu einer Anreicherung von Stoffwechselprodukten wie anorganischem Pyrophosphat (PPi), Pyridoxalphosphat (PLP) und Phosphoethanolamin (PEA). Demzufolge entwickeln sich Mineralisationsstörungen des Knochens, skelettale Wachstumsstörungen, Frakturen, Chondrokalzinose der großen Gelenke, periartikuläre Ossifikationen, Entwicklungsstörungen der Zähne, diverse neurologische Störungen, Knochen- und Muskelschmerzen (Ganzkörperschmerz), psychische/psychosomatische Alterationen und weitere spezifische Laborveränderungen. Natürlich müssen nicht immer alle Symptome gleichzeitig auftreten.

Organsysteme	Symptome/Beschwerden
Muskel	Muskelschmerzen (41%) Muskelschwäche Fibromyalgie-Syndrom Rheuma (Entzündung)
Knochen	Frakturen (inzidente Fx = 18%, prävalente Fx = 54%) Ermüdungsfrakturen (Metatarsalen) Atypische Femur Frakturen (Oberschenkel schmerz) Frakturheilungsverzögerung Knochenverformungen bei Hypomineralisation (Störung der sekundären Mineralisation), Osteomalazie Niedrige DXA-Werte (Fehldiagnostik Osteoporose)
Gelenke	Chondrokalzinose (Kalziumpyrophosphatablagerungen als Folge der Akkumulation des Pyrophosphates, radiographisch = 27% und Pyrophosphat-Arthropathien = 14%), nur bei Frauen Pseudogicht Arthritiden
Nieren	Nephrokalzinose
Zähne	Frühzeitiger Verlust der Milchzähne Desolates Gebiss im Alter durch Parodontitis, Karies
Neurogen	Kopfschmerzen Pseudomeningitis (Nackensteifigkeit) Epilepsie Psyche (Depression, Antriebsarmut, Motivationsverlust)

Die Symptomatik der Hypophosphatasie ist vielfältig und kann unterschiedliche Organe betreffen. Literatur beim Verfasser.

Epidemiologie

Die höchste Prävalenz an HPP findet sich bei den Mennoniten in Manitoba, Kanada. Annähernd 1 von 25 Personen trägt eine ALPL-Genmutation und ca. 1 von 2.500 Neugeborenen weist eine letale HPP-Form auf. Außerhalb der Mennoniten-Population ist etwa 1 von 100.000 Lebendgeborenen von einer schweren Form der HPP betroffen. 2011 sollen in den USA und Europa zwischen 1 von 300.000 bis 1 von 100.000 mit einer mit einer ALPL-Mutation an einer schweren bis mittelschweren HPP-Form erkrankt sein.

Klinik

Dieser Beitrag beschreibt vorwiegend die Hypophosphatasie bei erwachsenen HPP-Patienten, deren klinische Symptomatik sich sehr inhomogen mit einem breiten Beschwerdespektrum darstellt. Wirklich pathognomonische Symptome gibt es nicht, aber es können bestimmte Häufungen festgestellt werden. Entsprechend des unterschiedlichen Organbezugs, sind auch die Symptome sehr unterschiedlich. Das besondere Management besteht also im Wesentlichen darin, diese zu erfassen und durch interdisziplinäre Konsultationen zu bestätigen. Die Lebenserwartung der erwachsenen

HPP-Patienten ist nicht signifikant eingeschränkt, aber die Lebensqualität.

Erste Symptome können Schmerzen im Fuß sein, die sich als Folge einer Ermüdungsfraktur der Metatarsale darstellt. Auch Schmerzen im Oberschenkel treten gelegentlich als Frühsymptom auf, die ebenfalls als Vorbote einer atypischen Femurschaftfraktur eingeordnet werden können. Die Frakturheilung ist oft verzögert und kann zu langdauernden Beschwerden führen.

Muskel- und Knochenschmerzen stellen Kardinalsymptome der adulten HPP dar, möglicherweise bedingt durch die hohe Konzentration an PPi. Dieses kann abgeleitet werden von der klinischen Symptomatik nach einer Etidronattherapie, einem der ersten antiresorptiv wirkenden Bisphosphonate (BP), welches bezüglich der chemischen Zusammensetzung dem anorganischen Pyrophosphat sehr nahekommt. Auch heutige, modernere BP sind gelegentlich von Muskel- und Knochenschmerzen begleitet. Ob die Schmerzen bei der HPP durch eine Übersäuerung der Muskulatur infolge der Anreicherung mit PPi bedingt ist, wird diskutiert, ist aber letztendlich unklar.

Die adulte Form der HPP tritt vorwiegend im mittleren Alter auf (35–50 LJ.) und weist Merkmale der Osteomalazie auf, obwohl einige Patienten anamnestisch über eine Rachitis und frühzeitigen



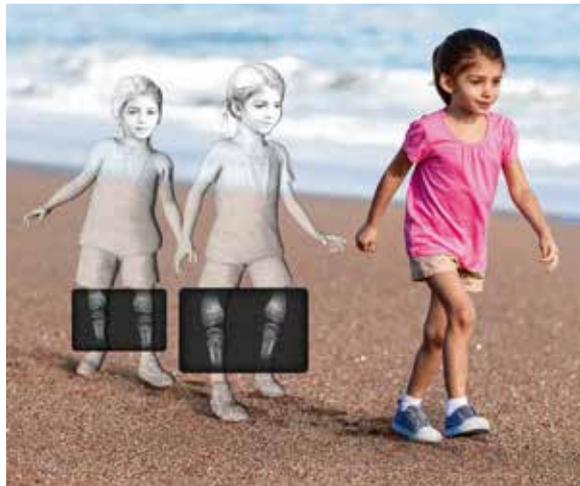
Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg

Verlust der Milchzähne berichten. Schlecht verheilende metatarsale Stressfrakturen und atypische subtrocantäre Femurschaftfrakturen (AFF) sind typische skeletale Komplikationen, insbesondere, wenn vor der endgültigen Diagnose HPP wegen der Frakturen bereits mit Bisphosphonaten therapiert wurden. Einige Patienten leiden unter einer Chondrokalzinose infolge Ablagerungen von Calcium-Pyrophosphatkristallen, PPI-Arthropathien mit Pseudogichtattacken und periarthropatischen Verkalkungen. Eine Chondrokalzinose kann u.a. auch bei folgenden metabolischen/endokrinen Erkrankungen auftreten: Hyperparathyreoidismus, Hypothyreoidismus, Hämochromatose, Hypomagnesiämie (Schwartz-Bartter-Syndrom, Gitelman-Syndrom). Ossifikation der Ligamente können zu einem spinalen Hyperostose (M. Forestier) führen. Infolge der chronischen, häufig periodisch auftretenden Schmerzen, der wiederholt auftretenden Stressfrakturen, den Gelenkschmerzen und der Muskelschwäche kann die adulte Form der HPP sehr kräftezehrend, quälend und psychisch alterierend sein. Depressionen sind keine seltene Folge der jahrelangen Beschwerden und der häufig fehlenden Akzeptanz der Patienten bei Arzt und Mitmenschen.

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind insbesondere Formen der Rachitis, Osteoporose, Osteogenesis imperfecta, Achondroplasia, Parodontose, aber auch Knochentumoren (z.B. Osteosarkom).

Obwohl beträchtliche Überschneidungen der Schweregrade zwischen den einzelnen Formen der HPP auftreten können, werden grundsätzlich vier klinische Varianten, abhängig vom Alter, beobachtet: perinatale (sehr häufig tödliche), frühkindliche, kindliche und erwachsene (häufig ‚milde‘) Formen. Eine weitere Variante wird beschrieben, die Odontohypophosphatasie, wenn sich die Veränderung nur auf die Fehlentwicklung der Zähne beschränkt.

In diesem Artikel soll vorwiegend die Hypophosphatasie bei erwachsenen Patienten beschrieben werden, deren Diagnose auch heute noch schwierig sein kann, da bisher keine systematische Beschreibung der klinischen Symptome verfügbar ist. Durch die Vielzahl ihrer möglichen Symptome, sowie der Ähnlichkeit und Überschneidung mit anderen Krankheitsbildern wie z. B. Rachitis, Phosphatdiabetes, Hypophosphatämie, Osteoporose, Osteogenesis imperfecta, Morbus Paget, Parodontosen, Osteosarkom etc. ist eine Diagnose oft schwierig. Li-



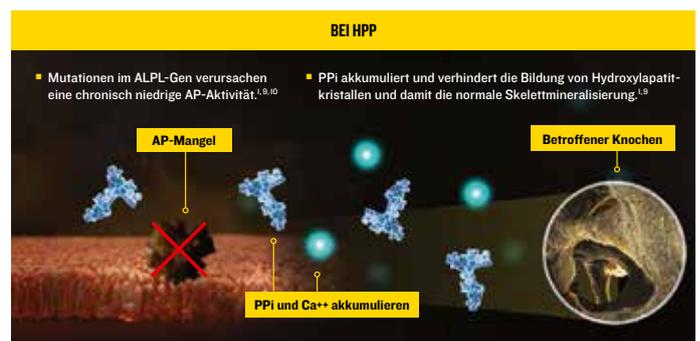
Insbesondere bei Kindern ist der Verlauf der Erkrankung folgenreich. Eine frühe Diagnose kann lebensrettend sein.

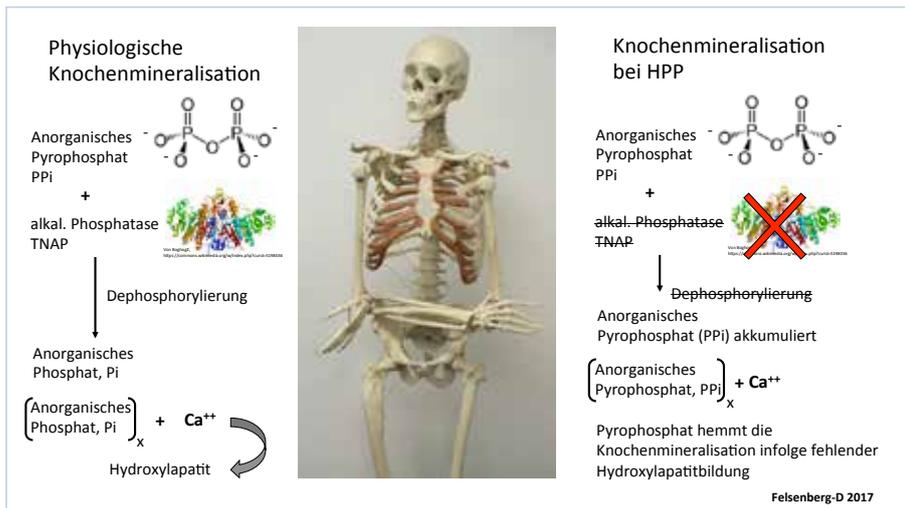
mitationen für eine einfache und sichere Diagnostik ergeben sich auch aus der geringen Prävalenz und damit geringen Erfahrung im Umgang mit der Erkrankung, fehlender pathognomonischer klinischer Symptomatik und der in vielen Labors fehlenden Angabe der unteren Grenzwerte für die alkalische Phosphatase im Serum.

Die alkalische Phosphatase: Die alkalischen Phosphatasen sind Enzyme mit verschiedenen Isoformen, die in allen Geweben vorkommen. Die höchste Enzymexpression finden wir im Knochen, in der Leber und in den Nieren. 90 % der im Serum nachweisbaren Gesamt-AP stammen aus Knochen und Leber. Diese Gruppe wird als gewebeunspezifische alkalische Phosphatase (TNAP) zusammengefasst und ihre Aktivität ist bei der HPP defizitär oder sehr niedrig. Drei weitere genetische Varianten wurden identifiziert: Dünndarm-Isoenzym, Plazenta-Isoenzym und Keimzell-Isoenzym. Diese sogenannten gewebespezifischen alkalischen Phosphatasen sind bei der HPP nicht vermindert.

Physiologie und Pathophysiologie: Das Enzym wird durch spontane Dimerisierung aus monomeren Vorstufen synthetisiert, der Vorgang benötigt die Anwesenheit von Zink und interagiert mit einem Magnesium Ion als Kofaktor. Die AP wird gebildet in Osteoblasten, Osteocysten und Liningzellen, in Chondrozyten und Odontoblasten. Es handelt sich um membranständige Esterasen (Glykoproteine), die das anorganische Pyrophosphat (PPI) zu Alkoholen und anorganischem Phosphat (Pi) hydrolysieren können. Pi wird zur Bildung von Hydroxylapatit benötigt. Da das Wirkungsoptimum im

Hypophosphatasie ist mit einer Reihe von Knochenmanifestationen assoziiert, einschließlich Rachitis / Osteomalazie, einem veränderten Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel, Wachstums- und Mobilitätsstörungen, Einschränkungen der Atmung, die eine Beatmungshilfe erforderlich machen können, und Vitamin B6-abhängigen Krampfanfällen. Die Langzeit-Enzyersatztherapie kann zur Normalisierung des Stoffwechsels führen.





deren Signifikanz aber nicht bewiesen ist. Weitere Schlüsselparameter müssen bestimmt werden, wobei die Genetik nicht zwangsläufig dazugehört muss. Eine gezielte bildgebende Diagnostik ist jedoch unerlässlich, um die Diagnose zu sichern.

Therapie

Die symptomatischen therapeutischen Maßnahmen bei der Hypophosphatasie umfassen z.B. Schmerzmedikation und eine kurzfristige anti-entzündliche Therapie mit NSARs. Die Hypophosphatasie-Patienten bedürfen einer besonderen ärztlichen Zuwendung, da sie wegen der komplexen Klinik, die nicht unmittelbar zur Diagnose führt, von den Ärzten nicht ernst genommen werden und häufig unter ‚Psychosomatisch‘ abgespeichert und weitergereicht werden. Mit der sicheren Diagnosestellung fällt es dem Patienten wesentlich leichter mit den Beschwerden umzugehen und der endlose Weg von Praxis zu Praxis kann sein Ende finden.

Als Folge der muskuloskelettalen Beschwerden (Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche) wird die Mobilität stark eingeschränkt und es kommt zum Verlust der Muskelkraft und Muskelfunktion. Durch gezielte Übungsprogramme kann diesem entgegengewirkt werden. Dabei ist auf ein Widerstandstraining besonderer Wert zu legen. Eine mögliche Option, die aber noch nicht ausreichend wissenschaftlich belegt ist, ist das sequenzielle (intervallmäßige) Power-Walking. Die bei dieser Intervention zu erwartende Expression von Myokinen wirken anti-entzündlich und muskelaufbauend. Klinische Studien sind in Vorbereitung.

Durch eine ernährungsbezogene Restriktion von Phosphat kann in Einzelfällen durchaus eine Besserung der Beschwerdesymptomatik erzielt werden. Ebenso ist ein Vitamin D-Mangel zu vermeiden, aber die Substitution sollte eher mit dezenten Dosen erfolgen. Auch sollten aktive Vitamin D-Metaboliten nicht verordnet werden. Sicher kontraindiziert sind alle Antiresorptiva wie Bisphosphonate oder Denosumab.

In der Vergangenheit wurden einige Versuche unternommen, mit Parathormon eine stärkere AP-Stimulation zu bewirken, was in kleinen Fallzahlen untersucht wurde und in Einzelfällen auch einen akzeptablen Erfolg zeigte. Sinnvoll ist die Parathormon-Therapie eher bei schlecht heilenden Ermüdungsfrakturen. Ansonsten bleibt derzeit nur eine symptomatische Therapie. Anti-Sklerostin stimuliert ebenfalls die AP-Bildung und könnte in Zukunft als Option gelten. Zunächst fehlen dazu aber noch entsprechende Studien.

Eine Substitution mit Zink und Magnesium als wichtige Katalyse-Faktoren brachten keinen Erfolg und werden daher nicht empfohlen.

Als kausale Therapie ist für Patienten bei denen erste HPP-Symptome vor dem 18. Lebensjahr aufgetreten sind, seit Oktober 2015, eine Enzymerersatztherapie zugelassen.

Literatur beim Verfasser

alkalischen Milieu liegt, erklärt sich daraus auch der Name alkalische Phosphatase. Der Mangel an alkalischer Phosphatase führt zur Anreicherung des Pyrophosphats, einem Inhibitor der Mineralisation, mit Suppression der Bildung und Größenzunahme von Hydroxylapatitkristallen. Das Ergebnis ist die Ausbildung einer Rachitis oder Osteomalazie bei normalen oder erhöhten Kalzium- und Phosphatserumleveln. Eine hohe Konzentration von extrazellulärem PPI in der Synovialflüssigkeit stellt die Hauptursache für die Entwicklung von Pyrophosphatkristallformationen vorwiegend im Bereich der großen Gelenke dar.

Die Veranlassung zur weiteren Diagnostik beim Erwachsenen sind klinische Symptome wie Schmerzen (95%), vorwiegend Muskel- und Gelenkschmerzen mit starker Behinderung der Alltagsaktivitäten (Ganzkörperschmerz wie bei Fibromyalgie), Kleinwuchs, gehäufte Frakturen und knöcherne Verformungen der Extremitäten, ungewöhnliche Schädelform (Turmschädel), Muskelschwäche mit Einschränkungen beim Treppensteigen und progressiver Verschlechterung der Gehfähigkeit (bei 69% der Erwachsenen), Watschelgang, etc. (s.u.). Da die Erkrankung erblich ist, sind familiäre Häufungen der Symptome sehr suspekt und lassen eine HPP vermuten.

Diagnostik

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase stellt die wichtigste, zielführende Diagnostik dar. Die erste Hürde, die genommen werden muss besteht darin, dass viele Labors keinen unteren Grenzwert für die alkalische Phosphatase angeben. Das Zentrale Labor für die Berliner Universitäten und städtischen Kliniken (Labor Berlin, ein Verbund von Charité und Vivantes) geben folgende Werte an: erwachsene Männer 40 – 130 U/L, erwachsene Frauen 35 – 105 U/L (IFCC-Methode). Als suspekt gelten Werte unterhalb der Untergrenze, aber auch niedrig normale Werte. In der Literatur wird beschrieben (Mornet 2008), dass eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen AP-Serumspiegel und Schweregrad der klinischen Symptome vorliegt,

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dieter Felsenberg
Zentrum für Muskel- und Knochenforschung der Charité, Hochschulambulanz Osteologie/Orthopädie/Muskel

Hindenburgdamm 30
D - 12200 Berlin
<https://www.charite.de/zmk>
Tel. +49 30 8445 3040

■ Alexion Pharma Germany GmbH

Arnulfstrasse 19
D-80335 München
Tel: +49 (0) 89 45 70 91 300
Fax: +49 (0) 89 51 51 87 21
Email: alexion.germany@alxn.com

Über den Stellenwert der Magnetresonanztomographie bei der Abklärung von akuten Brustschmerzen



Die Magnetresonanztomographie (MRT) des Herzens ist eine der faszinierendsten modernen, nicht-invasiven diagnostischen Verfahren. Im Gegensatz zu anderen radiologischen Verfahren beruht sie nicht auf der Anwendung von Röntgenstrahlen, sondern arbeitet mit Magnetfeldern und Radiowellen. Ihre Bedeutung im klinischen Einsatz hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Die Untersuchung des Herzens wird im Vergleich zu unbewegten Körperteilen wie z.B. dem Kopf oder der Wirbelsäule dadurch erschwert, dass die Atmung und der Herzschlag des Patienten bei der Bilderzeugung berücksichtigt werden müssen. Die Bewegung von Körperteilen während der Magnetresonanztomographie ist nämlich –wie beim Fotografieren– unerwünscht, da sie prinzipiell zu Bildartefakten bzw. zur Bildunschärfe führt. Somit stellt die Abbildung des bewegten Herzens einen erheblichen technischen Aufwand dar. Sie ist aber mittlerweile mit Hilfe einer Herzphasen- und Atemfrequenz-getriggerten Ableitung der MRT-Signale möglich, so dass auch aufgrund ihrer Herzkrankheit eingeschränkte Patienten die Untersuchung in der Regel gut tolerieren. Dadurch ist mit der MRT nicht nur eine hochaufgelöste morphologische Darstellung der Anatomie des Herzens inklusive der Herzkranzgefäße möglich, sondern auch die genaue funktionelle Darstellung des gesamten Herzzyklus. Grundsätzlich liefert die kardiale MRT eine exakte Größenbestimmung der Herzhöhlen, Aussagen zur Pumpfunktion des Herzmuskels und zur Funktionsfähigkeit der Herzklappen sowie eine detaillierte Abbildung der Herzmuskelwände, die z.B. den Nachweis von kleinsten Durchblutungsstörungen oder generalisierten Erkrankungen des Herzmuskels ermöglichen. In dieser Vielseitigkeit übertrifft die Magnetresonanztomographie andere Untersuchungsmodalitäten deutlich.

Technische Aspekte der Untersuchung

Die Magnetresonanztomographie gilt als sichere Untersuchungsmethode und hat nur wenige Ausschlusskriterien. Das Tragen eines Herzschrittmachers galt lange als ein solches und stellt mittlerweile nur noch eine relative Kontraindikation dar. Untersucht wird üblicherweise mit sogenannten Hochfeld-Magnetresonanztomographen mit 1,5

oder 3 Tesla Feldstärke. Bei Patienten welche unter einer ausgeprägten Platzangst leiden kann eine Sedierung nötig sein. In der Regel wird bei der Durchführung der Untersuchung auch Kontrastmittel über einen venösen Zugang gegeben, sofern eine ausreichend gute Nierenfunktionsleistung gewährleistet ist. Nebenwirkungen wie Übelkeit und eine allergische Reaktion kommen äußerst selten vor. Ein optional einsetzbares Medikament zur Abklärung von Koronarerkrankungen ist Adenosin, das während der Untersuchung ebenfalls über die Vene gegeben werden kann. Der gewünschte Effekt, die Durchblutung des Herzens zu erhöhen, kann jedoch zu kurzfristigen Brustschmerzen und Atembeschwerden führen. Aufgrund der kurzen Wirksamkeit von Adenosin sind die Symptome jedoch unmittelbar und damit gut steuerbar. Die Untersuchungsdauer ist mit ca. einer Stunde vergleichsweise hoch, wird aber von den meisten Patienten gut toleriert.

Die Magnetresonanztomographie bei der Abklärung von akuten Brustschmerzen

Die kardiale MRT hat in den letzten Jahren eine zunehmende Bedeutung in der Abklärung von akuten Brustschmerzen und der koronaren Herzerkrankung gewonnen. Es ist bekannt, dass nur ein Bruchteil der Patienten, die sich mit akuten Brustschmerzen im Krankenhaus vorstellen tatsächlich unter einer koronaren Herzerkrankung und einem akuten Herzinfarkt leiden. Bei bis zur Hälfte dieser Patienten stellen sich muskuloskeletale Beschwerden als Ursache der Symptome heraus, in anderen Fällen können diese auf pulmonale oder gastrointestinale



OA Dr. med. Thomas
Witton-Davies



Prof. Dr. med. Gernot
Schulte-Altdorneburg

Auslöser zurückgeführt werden. Viele Krankenhäuser verfügen über sogenannte Chest-Pain-Units, in denen zügig und systematisch Algorithmen abgearbeitet werden, um in kurzer Zeit zu einer sicheren Diagnose zu gelangen. Neben der klinischen Untersuchung hat die wiederholte Durchführung von Elektrokardiographien und Blutentnahmen zur Bestimmung der Herzenzyme einen hohen Stellenwert.

In der unterstützenden bildgebenden Diagnostik des akuten Brustschmerzes werden aktuell vorwiegend das konventionelle Röntgenbild des Brustkorbes und der Wirbelsäule, die Echokardiographie, die Szintigraphie, die Computertomographie (CT) und die Koronarangiographie („Herzkatheter“) eingesetzt. Während die Echokardiographie als ein Ultraschallverfahren die geringste Belastung darstellt, wird der Patient in der Computertomographie und in der Szintigraphie ebenso ionisierender Strahlung ausgesetzt wie bei der Koronarangiographie, bei der es zudem durch Einbringung eines Katheters in die Herzkranzarterien in seltenen Fällen zu prozeduralen Komplikationen wie Gefäßverletzungen oder sogar Schlaganfällen kommen kann. Dennoch kommt der Koronarangiographie unverändert eine große Rolle in der akuten Abklärung und Therapie eines (potentiellen) Herzinfarktes zu.

In den letzten Jahren konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden, dass die MRT des Herzens in der Abklärung eines Herzinfarktes eine hohe diagnostische Genauigkeit besitzt. Zusätzlich kann mit der Auswertung der Bilder auch eine prognostische Aussage für den Patienten getroffen werden. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass durch den Einsatz der kardialen MRT die Anzahl invasiver und kostenträchtiger Herzkatheter-Untersuchungen signifikant gesenkt werden kann, wenn einer Herzkatheteruntersuchung konsequent die sorgfältige Analyse des klinischen Erscheinungsbildes, der Laborparameter und der Ergebnisse nicht-invasiver Untersuchungsverfahren wie Echokardiographie, Computertomographie und MRT vorgeschaltet werden. Hierdurch können Erkrankungen, die in ihrem Erscheinungsbild einem Herzinfarkt ähnlich sind, abgegrenzt werden und in der Folge auf eine invasive Koronarangiographie verzichtet werden. Dieses unterstreicht eine neue, erst vor kurzem veröffentlichte britische Multicenter-Studie, in der insgesamt 1202 Patienten mit

Verdacht auf einen akuten Herzinfarkt untersucht wurden. Durch das Einbinden der kardialen MRT in den Untersuchungsablauf konnte der Anteil an nicht notwendigen Koronarangiographien von 28,8% beim Standardvorgehen auf 7,5% in der Kernspin-Gruppe gesenkt werden.

Über die Darstellung des Ödems und der Kontrastmittelanreicherung zur Diagnose (drohender) Herzinfarkte

Das typische Bild eines frischen Herzinfarktes im Stromgebiet der linken Herzkranzarterie, wie er in der Magnetresonanztomographie zur Darstellung kommt, ist in Abbildung 1 dargestellt: In der T2-Wichtung zeigt sich eine Signalanhebung von der Lateralwand über die Vorderwand bis zum Septum. Diese entspricht einem Ödem, einer Wasseransammlung, des Herzmuskels. Anschließend erfolgt eine Kontrastmittelgabe und es kann eine Anreicherung in einer für eine Durchblutungsstörung typischen subendokardialen Lokalisation gefunden werden. In der funktionellen Darstellung kann zudem die aus dem Herzinfarkt resultierende Einschränkung der Pumpfunktion veranschaulicht werden. In der vorausgegangenen Koronarangiographie dieses Patienten hatte sich hierzu korrelierend ein Verschluss im Verlauf der linken Herzkranzarterie gezeigt.

Hinter dem gleichen klinischen Erscheinungsbild kann sich jedoch ein ganz anderes Krankheitsbild verbergen. Auch bei dem Patienten der Abbildung 2 wurde zunächst ein frischer Herzinfarkt angenommen. Dieser wurde zur Behandlung einer potentiellen hochgradigen Verengung einer Herzkranzarterie primär einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen. Es konnte jedoch keine bedeutsame Gefäß-erkrankung dargestellt werden. In der Magnetresonanztomographie zeigte sich dann die sehr seltene Variante einer apikalen hypertrophen Kardiomyopathie (Herzmuskelerkrankung, die zu einer Herzschwäche führen kann). In den morphologischen Sequenzen zeigt sich deutlich der typischerweise verdickte Herzmuskel an der Herzspitze. Nach der Gabe des Kontrastmittels Gadobonat Dimeglumin (MultiHance®) findet sich an dieser Stelle auch eine flauere flächige Kontrastmittelanreicherung. In der T2-Wichtung zeigt sich eine Signalanhebung im Bereich der Herzspitze.

Es gibt zahlreiche andere Herzerkrankungen, die in ihrem Erscheinungsbild dem akuten Herzinfarkt sehr ähnlich sein können und die mit der nicht-invasiven Bildgebung, vor allem mit Hilfe der MRT, gut diagnostiziert werden können. Hierbei handelt es sich beispielsweise um Myokarditiden (=Herzmuskelerkrankungen), kardiale Hypertrophien oder Kardiomyopathien. Die ebenfalls häufige Lungenembolie kann hingegen besser mit der CT oder der Szintigraphie nachgewiesen werden.

Ein weiterer Vorteil der Magnetresonanztomographie ist, dass die Durchblutung des Herzmuskels in der Perfusionsdarstellung in hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung untersucht werden

Abbildung 1:
In der fettgesättigten T2-Wichtung (A) erkennt man eine Signalanhebung, die sich von der Lateralwand über die Vorderwand bis zum Septum erstreckt. Nach Kontrastmittelgabe (B) zeigt das late enhancement eine subendokardiale Anreicherung des Herzmuskels.

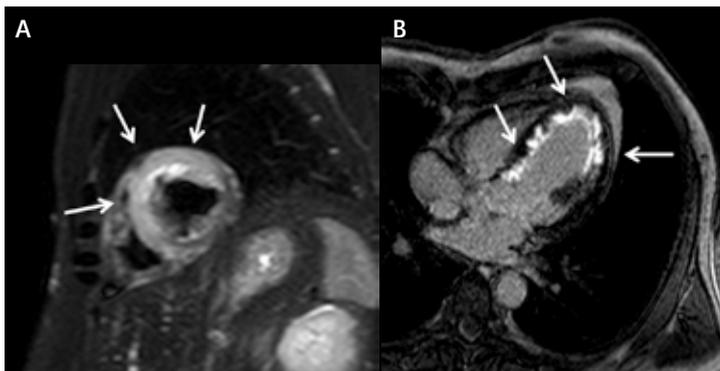




Abbildung 2:
In der morphologischen Darstellung (A) zeigt sich die apikal betonte Hypertrophie. Nach der Gabe des Kontrastmittels Gadobenate Dimeglumin (MultiHance®) (B) zeigt sich eine flauere und flächigere Kontrastmittelanreicherung. Auch in der T2-Wichtung (C) lässt sich eine Signalanhebung an der Herzspitze erkennen.

kann. Dazu wird dem Patienten über die Armvene eine kleine Menge Kontrastmittel gespritzt und anschließend das An- und Abfluten des Kontrastmittelbolus am Herzmuskel beobachtet. In einem zweiten Schritt wird der Patient einer Belastungsprobe unterzogen. Es wird das gut steuerbare Medikament Adenosin über den venösen Zugang gegeben. Dieses bewirkt eine Erweiterung der gesunden Herzkranzgefäße. Pathologische Gefäße bleiben eng gestellt und es kann in der nun folgenden Perfusionsdarstellung eine reduzierte Durchblutung in dem entsprechenden Stromgebiet abgegrenzt werden. Die Sensitivität hierfür wird mit ca. 90% angegeben.

In der Kombination mit der Technik des „late enhancement“ (späte Kontrastmittelanreicherung im Herzmuskel) kann eine sehr genaue Abschätzung der noch vitalen Herzmuskelzellen vorgenommen werden. Diese entscheidet dann darüber, ob der Patient von einer Therapie mittels Stent-Implantation oder mittels Bypass-Operation überhaupt profitiert oder lediglich zu einer (sinnlosen) Wiederherstellung der Durchblutung in einem unwiederbringlich abgestorbenen Herzmuskelareal führt. Im Umkehrschluss gibt ein unauffälliger MRT-Untersuchungsbefund dem Arzt und Patienten eine hohe Sicherheit darüber, dass tatsächlich keine relevante Verengung einer Herzkranzarterie vorliegt. Die direkte Darstellung der Koronarien ist mit der MRT prinzipiell möglich. Jedoch kann aktuell noch nicht die Detailschärfe, wie sie die CT-Angiographie und der Herzkatheter bieten, mit der MRT erreicht werden.

Zukunftsperspektiven

Für die nahe Zukunft ist zu erwarten, dass weitere Verbesserungen bereits vorhandener etablierter Techniken sowie die Implementierung aktueller Forschungsschwerpunkte in die klinische Praxis zu einem weiter zunehmenden Einsatz der MRT des Herzens führen werden. In enger routinierter Kooperation unseres Institutes mit der Klinik für Kardiologie beobachten wir einen kontinuierlichen Anstieg wegweisender nicht-invasiver kardialer Untersuchungen wie der MRT, der CT und der Szintigraphie des Herzens in der Abklärung akuter und chronischer Krankheitsbilder. Somit ist eine voll umfassende kardiale Diagnostik auf dem modernsten Stand der Technik gewährleistet.

Es bleibt abzuwarten, ob neuere Techniken, wie etwa die Gewebecharakterisierung durch das sogenannte T1-/T2-Mapping, die diagnostische Sicherheit weiter steigern können. Beim T1-/T2-Mapping werden die Relaxationszeiten des Herzmuskelgewebes, also physikalische Vorgänge im Rahmen der Gewebemagnetisierung, direkt gemessen.

Fazit

Die Magnetresonanztomographie des Herzens verspricht durch die Kombination aus exzellenter Darstellung von Anatomie und Herzfunktion ein zentraler Baustein in der Diagnose und Prognoseabschätzung der myokardialen Ischämie und Vitalität zu werden.

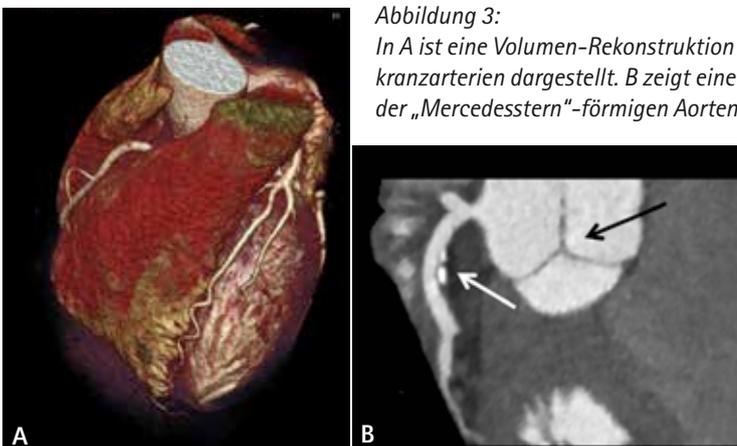


Abbildung 3:
In A ist eine Volumen-Rekonstruktion des Herzes und der Herzkranzarterien dargestellt. B zeigt eine multiplanare Reformation mit der „Mercedesstern“-förmigen Aortenklappe (schwarzer Pfeil). Zu erkennen ist die linke Herzkranzarterie mit ihrem Abgang aus der Aorta (weißer Pfeil). Diese weist eine randständige arteriosklerotische Plaque auf, eine relevante Einengung des Gefäßes kann jedoch ausgeschlossen werden.

Informationen

■ OA Dr. med. Thomas Witton-Davies
Prof. Dr. med. Gernot Schulte-Altdorneburg
Diagnostische und interventionelle Radiologie, Neuroradiologie und Nuklearmedizin
Klinikum Harlaching
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2
81545 München

Ultraschall gegen Prostatakrebs

Seit über 20 Jahren wird die „HIFU“ Technologie bei einem Teil der Prostatakrebspatienten des städtischen Klinikums München-Harlaching alternativ zu klassischen Therapien eingesetzt.



HIFU-Gerät Focal One

„HIFU“ bedeutet abgekürzt „Hoch Intensiver Fokussierter Ultraschall“ und ist physikalisch vergleichbar mit der bekannten urologischen Stoßwellentherapie („ESWL“), einer Technologie, die die Harnsteintherapie in den 80er Jahren revolutionierte. Deren physikalisches Grundprinzip, gepulste Energie auf einen Punkt mit einem hohlspiegelförmigen Applikator zu „fokussieren“, findet sich in der HIFU Technologie weiterentwickelt, miniaturisiert und modifiziert wieder.

Diese robotische HIFU Operationstechnik zur Verödung von Prostatagewebe wurde bisher von uns – als Pionierabteilung dieser Technologie in Deutschland – über 2.650 Mal bei Patienten, die weder operiert noch bestrahlt werden konnten oder wollten, eingesetzt. Männer können so vom Prostatakrebs in einer Behandlung geheilt werden und vermeiden die „klassischen“ aktiven Therapien wie radikale Operation, Bestrahlung oder Kastration – mit deren potentiellen Nebenwirkungen wie Inkontinenz, Impotenz und/oder Hormonentzugssymptomen.



Dr. med. Stefan Thüroff

HIFU Indikationen

Vorzugsweise bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung, aber auch als Zusatztherapie bei fortgeschrittener Erkrankung oder wieder auftretendem Tumor („Rezidiv“, z.B. nach Bestrahlung), zeigt die Behandlung des lokalen Tumors eindeutige Vorteile: Die typischen, durch das lokale Tumorstadium eintretenden Beschwerden werden vermieden, das Tumorstadium ist langsamer, die Lebensqualität der Patienten besser, notwendige „Zweiteingriffe“ sind seltener und die fortlaufende Streuung von Metastasen aus dem Primärtumor wird unterbunden. HIFU kann auch im Gegensatz zu den klassischen Therapien im Falle eines Rezidives wiederholt angewandt werden.

Voraussetzung für eine HIFU Behandlung ist ein intakter, normaler Enddarm: nach Enddarm- oder



Prof. Dr. med. Oliver Reich

Analoperationen oder -bestrahlungen ist die auf die normale Größe und Form des Enddarms angewiesene Therapie manchmal nicht durchführbar. Voraussetzung ist auch eine entsprechend dimensionierte Prostata (<30cc, ohne „Mittellappen“) ohne störenden Ultraschall abschattenden Kalk. Andernfalls sollte vor einer HIFU eine TURP (=„endoskopische Abhobelung durch die Harnröhre“) – wie später geschildert- erfolgen.

Fokale HIFU (Prostatateilbehandlung)

Die robotische Präzision der Behandlung erlaubt auch Prostatateilbehandlungen, bei denen selektiv nur nachgewiesene von Krebs befallene Gebiete mit einem Sicherheitssaum von einigen Millimetern innerhalb der Prostata gezielt verödet werden können („fokale Therapie“). Zwar ist auch diese Methode, wie jede Prostatakrebstherapie, nicht „krebsspezifisch“, jedoch kann sie millimetergenau geortete Tumorareale veröden, normales Gewebe und angrenzende Strukturen erhalten und somit therapiebedingte Nebenwirkungen mindern. Für diese Anwendung wurde ein HIFU Gerät namens Focal One® entwickelt, das mit seinen integrierten Möglichkeiten der Bildfusion von MRT und TRUS, wie dynamische Therapieplanung und Erfolgskontrolle mit CEUS („Kontrastmittel verstärktem Ultraschall“) die Spitze der technologischen Entwicklung darstellt und von uns neben dem bewährten Ablatherm® Integrated Imaging betrieben wird.

Diagnostik vor HIFU

Das im Blutserum erhöhte PSA („Prostata spezifisches Antigen“) ist häufig der erste Anlass zu genauerer urologischer Diagnostik, gefolgt von Abtastung und transrektalem Ultraschall. Da PSA kein Tumor-, sondern ein Organmarker ist, ist es zwar nicht zum Screening der Bevölkerung nach Prostatakrebs geeignet, jedoch der beste Marker im Falle der nachgewiesenen Erkrankung, dessen Verlauf und Dynamik die weitere Therapie und Nachsorge triggert.

Erhärtet sich der Prostatakrebsverdacht, erfolgt zumeist eine radiologische Bildgebung („MRT=

Kersintomographie“). Hiermit kann dann mit höherer Wahrscheinlichkeit zwischen sichtbarem Tumorsuspektem und normalem Prostatagewebe unterschieden werden.

Die Ortung solcher Tumorareale in der Prostata erfolgt zwar mittels MRT und Ultraschall durch den Enddarm (TRUS=„transrektaler Ultraschall“), muss aber vor einem operativen oder HIFU Eingriff durch Biopsieentnahme gesichert werden. Grund hierfür ist die Tatsache, dass die Aggressivität des Tumors („Gleason score“) geklärt werden sollte. Nur auf Grund bildgebender Verfahren wird zur Zeit noch keine „einschneidende“ Prostatakrebsbehandlung durchgeführt, die Bestätigung des MRT Befundes durch den Pathologen ist nach wie vor unabdingbar.

Zur Planung der richtigen Therapie sowie der adäquaten Nachsorge ist es notwendig, das daraus generierte „Risikoprofil“ (niedrig / mittelgradig / hoch) zu kennen: Diese Einteilung erfolgt an Hand des PSA Wertes bei Diagnosestellung („PSAi“) und der bioptisch festgestellten Tumoraggressivität („Gleason score“ 6–10).

Wichtig ist auch zu wissen, ob Prostatakrebs familiär bekannt ist!

Günstigste Prognose haben „Gleason 6“ Karzinome mit einem PSAi-Wert unter 10ng/ml (Niedrigrisiko), ungünstige Prognosen Gleason 8–10 Tumore und/oder PSAi Werte über 25 ng/ml (Hochrisiko).

Steht die Diagnose fest und ist der Patient umfassend über klassische wie alternative Therapiemöglichkeiten, deren potentielle Effektivitäten und Nebenwirkungen wie sequentiellen Einsetzmöglichkeiten informiert, kommt es zunehmend zur Entscheidung für die HIFU Therapie, deren Ablauf dann detailliert geschildert werden sollte.

Die HIFU Behandlung

Während einer HIFU Behandlung liegt der narkotisierte Patient (Teil- oder Vollnarkose möglich) in Rechtsseitenlage. Ihm wird ein esslöffelgroßer Ultraschallapplikator in den Enddarm eingeführt, der computergesteuert die Prostata durch die Darmwand beschallt und das Prostatagewebe Punkt für Punkt verödet. In einer 10minütigen Planungsphase am Bildschirm legt der Arzt fest, ob die Prostata komplett oder nur teilweise (fokal) behandelt werden soll. Durch meanderförmiges Verfahren des Applikators setzt das Gerät die Planung des Arztes dann robotisch um.

Die Behandlungs-sonde des Focal One



Applikator und Bildschirm des Focal One

erzeugt acht Fokuspunkte, die einzeln angesteuert werden können. Jeder Fokuspunkt verödet das Prostatagewebe mit einem Durchmesser von 1,7mm und auf 5mm Länge (Läsion). So ist eine millimetergenaue Behandlung des Tumors möglich. Die Behandlung dauert – je nach Größe des Behandlungsareals – 1 bis 2 Stunden. Sie muss hochpräzise, millimetergenau und ohne Störungen durch Bewegungen des Patienten ablaufen.

<https://www.youtube.com/watch?v=5Ppe3U4aBnI>

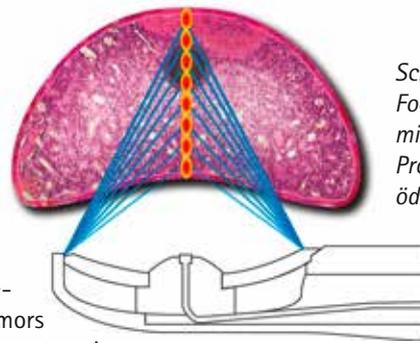
Therapie bedingte potentielle Nebenwirkungen und deren Vermeidung

Vor einer kompletten (nicht vor einer fokalen!) HIFU Behandlung sollte jedoch – je nach Größe der Prostata – eine vorausgehende „Abhoblung“ (=„TURP“) durch die Harnröhre erfolgen, um zentrales – zwar zu meist gutartiges – aber die Harnröhre verstopfendes Prostatagewebe zu entfernen.

Diese „TURP“ ist ein klassischer urologischer Eingriff zur Behandlung der gutartigen Prostatavergrößerung und beseitigt die sogenannte „Innendrüse“, kleine Abszesse, Drüsenanteile, die in die Harnblase ragen („Mittellappen“) sowie den Ultraschall störende Verkalkungen innerhalb der Prostata.

Dieser Eingriff dient auch zur „Größenanpassung“ der Prostata an den HIFU Applikator, dessen Eindringtiefe ins Gewebe limitiert ist, und zur Minderung von Nebenwirkungen nach dem Eingriff: Dies sind die schwellungsbedingte – etwa einwöchige – Katheterzeit, Harnwegsinfekte, je nach Radikalität der HIFU Applikation bedingte Impotenz und selten Darmwandläsionen oder Harninkontinenz. Die Ausbildung einer Rektalfistel kann seit Einführung des robotischen HIFUs als „historisch“ bezeichnet werden.

Zur Erforschung von HIFU Effektivität und Nebenwirkungen betreiben wir seit 1995 hohen Aufwand, erfassen alle von uns behandelten Patienten anonym in einer Datenbank und können nach 20 Jahren – auf die Daten von 2.650 Patienten gestützt – sagen, dass Nebenwirkungen rasch nach dem Eingriff auftreten, selten und nicht hochgradig sind und dass – im Gegensatz zu anderen Therapieformen – keine spät (> 1 Jahr) einsetzenden Nebenwirkungen bekannt sind. Dies publizieren wir regelmäßig, zuletzt im „Journal of Urology“



Schnitt durch den Focal One-Applikator mit Läsionen, die das Prostatagewebe veröden.



Der Arzt plant und überwacht die Behandlung am Bildschirm

Komplette HIFU (mit TURP):

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415962>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23356910>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23669165>

HIFU nach Bestrahlung:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23068708>
2. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bju.12545/full>

Fokale HIFU Behandlung:

1. <http://meetinglibrary.asco.org/content/158473-172>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4042323/>
3. <http://www.springer.com/us/book/9783319141596>

Informationen

■ **Dr. med. Stefan Thüroff**
Prof. Dr. med. Oliver Reich
Klinik für Urologie
Klinikum Harlaching
Städtisches Klinikum München GmbH
Sanatoriumsplatz 2
81545 München
urologie.kh@klinikum-muenchen.de
http://www.klinikum-muenchen.de

■ **Raphael Diecke**
Pressesprecher
Städtisches Klinikum München GmbH
Fritz-Erler-Straße 30
81737 München
Telefon +49 (0)89 452279-492
E-Mail raphael.diecke@klinikum-muenchen.de

■ **Haus der Krebs-Selbsthilfe**
Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.
Thomas-Mann-Str. 40
D-53111 Bonn
Telefon 0228 33889 - 500
Fax: 0228 33889 - 510
E-Mail: info@prostatakrebs-bps.de
http://www.prostatakrebs-bps.de

■ **Patienteninformationen:**
Im Internet unter www.hifu-planet.de

■ **Bestellung von kostenlosen Patientenbroschüren:**
HIFU Patientenhotline
0800-50 90 805
oder +49 (0)461 80 72 59 23
oder info@hifu-planet.de



(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23415962>) und in einer von uns herausgegebenen, umfassenden, jährlich aktualisierten Patienteninformationsbroschüre:
<http://www.hifu-planet.de/patienteninformation/patienteninformation-prostatakrebs>

HIFU Therapieergebnisse

Die onkologische („tumorbezogene“) Effektivität – zumindest nach kompletter HIFU Behandlung – ist nach 20 Jahren diesbezüglicher Forschung bekannt, der klassischen Schnittoperation vergleichbar und vor allem von dem anfänglichen vorhandenen Tumorstadium (d.h. Tumorzellen und Tumorausdehnung) abhängig.

Differenziert können diese Ergebnisse zum jeweiligen Anwendungsgebiet in der Box auf Seite 37 nachgelesen werden.

Die urologische Anwendung von HIFU zur Ablation („Verödung“) von Prostatagewebe ist mit Abstand die häufigste, wie die am längsten klinisch erforschte Anwendungsart. Abgesehen vom urologischen Fachgebiet ist die HIFU Technologie auch in anderen Fachgebieten innovativ und präsent.

- Bei altersbedingt vergrößerter Prostata / Miktionsproblemen und organbegrenztem Tumor werden beide Probleme in zwei wenig belastenden, aber zumeist getrennten Sitzungen therapiert.
- Auch ältere / komorbide Patienten mit erhöhtem OP-/ Narkose-Risiko können so „operativ“ behandelt werden.
- Wenn bei fortschreitendem Tumorwachstum regelmäßige Harnleiterschienen/Nierenfistel operativ angelegt/gewechselt werden mussten, benötigt man diese häufig danach nicht mehr.
- Typische lokale tumorbedingte Nebenwirkungen können vermieden, der Gesamtverlauf gemildert und verlängert werden.
- Die Behandlung kann –dank spezifischer Software– auch bei schon bestrahlten Patienten durchgeführt werden.
- Die HIFU Behandlung wird in einer einzigen Sitzung durchgeführt
- „Systemische“ Nebenwirkungen gibt es nicht. Nebenwirkungen klassischer Therapien werden vermieden, therapiebedingte Nebenwirkungen sind meist passager.
- Im Rezidivfall (Wiederauftreten des Tumors) gibt es keine Tumorausdehnungssteigerung durch die Therapie.
- Bei der fokalen Therapie ist eine Potenz-erhalt in über 80 % möglich, Optionen auf später evtl. notwendige Therapien werden nicht verbaut.
- HIFU ist wiederholbar.

HIFU Anwendungsgebiete außerhalb der Urologie

Andere interessante Anwendungsgebiete sind die Neurochirurgie zur Behandlung von Tremor (www.insightec.com/clinical), die Ophthalmologie zur Therapie des Glaukoms (www.eyetechnicare.com), Uterusfibromverödung in der Gynäkologie (www.sonalleve.com), ästhetische Behandlungen (www.ultraformer3.de), sowie zur Sensibilisierung von Chemotherapien und somit zu Intensivierung derer Effektivität (www.fusfoundation.org).

Auch endokorporale laproskopische Anwendung ist möglich (www.sonacaremedical.com). HIFU ist eine zwar technologisch anspruchsvolle, jedoch – da ultraschallbasiert – nicht invasive, strahlenfreie, „saubere“ OP Technologie.

Zusammenfassend ist zu sagen:

Nach einer kompletten HIFU („TURP+HIFU“) kommt es innerhalb von 10 Jahren nach der Therapie bei einem „Niedrigrisikotumor“ nur in 5%, bei einem Tumor mit mittlerem Risiko in 25% und bei einem Tumor mit hohem Risiko in 36% der Fälle zu weiteren Tumorthapien.

Nach einer HIFU Behandlung eines zuvor bestrahlten Patienten („salvage therapie“) kommt es nach 7 Jahren in nur 19 % der Fälle zu Metastasen.

Nach fokaler HIFU kommt es im HIFU Behandlungsgebiet innerhalb von 2 Jahren in 8-10%, außerhalb des Behandlungsgebietes ebenso in 8-10% der Fälle zu einem erneuten bzw. einem neu auftretenden Tumor.

In manchen fortgeschrittenen / metastasierten Fällen mit geringer Metastasenzahl kam es, wohl durch indirekt induzierte Immunsystemaktivierung, zu dauerhaften (> 10 Jahren) Heilungen („PSA=0“).

- HIFU beim Prostatakarzinom ist modernste Roboterchirurgie ohne Schnitt, Blutverlust oder Bestrahlung als teil- („fokale“) oder komplette Behandlung der Prostata in einer Behandlung.
- HIFU ergänzt die Palette der klassischen Therapien in allen Tumorstadien, vermeidet oder zögert radikale Therapien hinaus.
- HIFU erzeugt keinen Blutverlust, hat eine geringere potentielle Impotenz- und Inkontinenzrate als klassisch radikale operative Therapien.
- HIFU ist im Rezidivfall wiederholbar und schließt andere Therapien zumeist nicht aus.
- HIFU wird als stationäre Behandlung von deutschen Krankenkassen seit 2000 vergütet.

senken sie Ihr
Schlaganfall-
risiko
hier



Initiative
Schlaganfallvorsorge
Bei Vorhofflimmern handeln

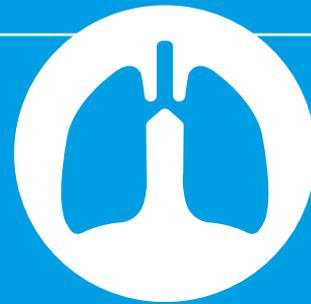
Vorhofflimmern erkennen. Schlaganfall vorbeugen.

Ist Ihr Herz durch Vorhofflimmern außer Takt? Dann haben Sie möglicherweise ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall. Deshalb ist es wichtig zu wissen, wie sich Vorhofflimmern äußern kann und welche Begleiterkrankungen das Schlaganfallrisiko erhöhen können. Sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, wie Sie am besten vorsorgen können. Mehr Informationen finden Sie auf www.schlaganfall-verhindern.de

Jetzt informieren und vorsorgen!

Eine Initiative von:





UNERHÖRT!

1-2 JAHRE VERGEHEN IM SCHNITT BIS ZUR DIAGNOSE EINER IPF. SCHADE, DENN DIE PROGNOSE DIESER CHRONISCH PROGREDIENTEN LUNGEN-ERKRANKUNG IST IN DER REGEL UMSO BESSER, JE FRÜHER EINE ZIELGERICHTETE THERAPIE BEGONNEN WIRD.¹ UND ALS FRÜHES DIAGNOSTISCHES MERKMAL ZUR DIAGNOSESTELLUNG IST DAS INSPIRATORISCHE KNISTERRASSELN BEI DER AUSKULTATION ...

UN ÜBER HÖR BAR!

HÖREN SIE DOCH MAL REIN:

www.sounds-of-ipf.de



Ein Service von



**Boehringer
Ingelheim**