

Chronischer Kopfschmerz mit Depression durch Pachymeningitis bei Wegener-Granulomatose

Die Wegener-Granulomatose ist eine relativ seltene Systemerkrankung (Inzidenz ca. 1 : 100 000/Jahr). Pathophysiologisch liegt ihr neben einer meist nekrotisierenden Glomerulonephritis eine granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes und eine nekrotisierende Vaskulitis kleiner und mittelgroßer Gefäße zugrunde. Der Befall von Niere und Respirationstrakt bestimmt zumeist Beschwerdebild und Prognose der Patienten, grundlegend können jedoch alle Organsysteme vom Entzündungsprozess betroffen sein [8, 9, 13]. Das zentrale Nervensystem ist in 1–10 % der Fälle beteiligt, nur in extrem seltenen Fällen wird ein isolierter Befall der Hirnhäute beobachtet [3, 4, 15]. Wir berichten über einen Patienten mit Wegener-Granulomatose, als Ausdruck dieser Erkrankung der primär mit einer Pachymeningitis (entzündlich-vaskulitische Beteiligung der Dura mater) symptomatisch wurde, die über schwerste Kopfschmerzen vor Diagnosestellung zu Depression und Berufsunfähigkeit sowie zu dauerhaftem Analgetika- und Psychopharmakagebrauch geführt hatte.

● Anamnese

Ein 43-jähriger Patient wurde wegen Exazerbation von seit drei Jahren bestehenden, schwersten therapierefraktären Kopfschmerzen stationär aufgenommen. Die Kopfschmerzen beschrieben er als stechend bzw. bohrend, vom Nacken ausgehend und bilateral nach frontal und temporal ziehend. Sie hatten zu dauerhaftem Analgetikagebrauch und zu einer Depression mit Psychopharmakagebrauch sowie schließlich konsekutiv zu einer Berufsunfähigkeitsberentung (Elektriker) im 42. Lebensjahr geführt. Eine im Vorjahr vorausgegangene externe Ursachenabklärung mit laborchemischen Untersuchungen (Routinelabor mit Blutbild, Elektrolyten, Leber- und Nierenwerten) und kranialer Computertomographie hatte keinen pathologischen Befund ergeben. Die weitere Vorgeschichte des Patienten war unauffällig.

● Körperlicher Untersuchungsbefund

Der Untersuchungsbefund zeigte einen maximal schmerzgeplagten (Visual Analogue Scale 0 – 10 [VAS] = 10), klagenden und depressiv verstimmt afebrilen Patienten in reduziertem Allgemein- und ausreichendem Ernährungszustand (180 cm, 72 kg). Die klinisch-internistische Untersuchung war bis auf einen gering überhöhten Blutdruck (145/90 mm Hg) ebenso unauffällig wie die klinisch-neurologische Untersuchung. Ein Meningismus oder Pathologika im Reflexstatus lagen nicht vor.

● Klinisch-chemische Untersuchungen

Im Aufnahmelabor waren auffällig eine akute Entzündungssituation (C-reaktives Protein 103 mg/l, Blutsenkung 67/110 mm), eine Nierenfunktions Einschränkung (Kreatinin 2,8 mg/dl, Harnstoff 108 mg/dl) sowie im Urin eine Erythrozyturie, eine Proteinurie (quantifiziert mit 6 g/24 Std.) und der Nachweis hyaliner Zylinder. Ferner fanden sich auf 37 U/ml (Normwert < 7 U/ml) erhöhte antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper mit einer Spezifität gegen Proteinase 3 (PR3-ANCA) bei negativen Myeloperoxidase-antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörpern (MPO-ANCA). Der cANCA-Immunfluoreszenz-Titer (IFT) war mit 1 : 160 (Normbereich < 1 : 20) ebenfalls deutlich pathologisch. Sämtliche weiteren rheumaspezifischen, autoimmunologischen und ausgedehnt bestimmten infektionserologischen Werte (u. a. Tbc und Lues) waren unauffällig. Im Liquor war bei sonst regelrechtem Status diskret das IgG mit 4,3 mg/dl (Normwert 2 – 4 mg/dl) sowie das IgM mit 0,13 mg/dl (Normwert < 0,01 mg/dl) erhöht, wobei sich in der isoelektrischen Fokussierung keine Hinweise auf eine autochthone Immunglobulinproduktion fanden.

● Ergänzende Untersuchungen

Im kranialen MRT zeigte sich bei unauffälligem Hirnparenchym überraschenderweise eine auffällig stark vermehrte Kontrastmittelanreicherung der sich generalisiert verdickt darstellenden Meningen, vereinbar mit einer

Pachymeningitis (Abb. 1a). Eine Nierenbiopsie wurde vom Patienten abgelehnt. Eine Nasenschleimhautbiopsie war ebenso unauffällig wie EKG, Langzeit-EKG, Echokardiografie, Abdomensonografie, Spirometrie, Bodyplethysmografie, Diffusionskapazitätsmessung, Thorax-CT sowie die initial durchgeführte kraniale Computertomographie und ein EEG.

● Therapie und Verlauf

Die vorliegenden Befunde führten zur Diagnosestellung einer generalisierten Pachymeningitis im Rahmen einer bisher bei dem Patienten nicht bekannten Wegener-Granulomatose mit ausgeprägter Nierenbeteiligung. Es wurde eine orale Therapie mit Prednisolon (75 mg/d) und Cyclophosphamid (150 mg/d) eingeleitet. Hierunter wurde der Patient binnen zwei Wochen komplett frei von den zuvor quälenden Kopfschmerzen (VAS = 0) und konnte den Analgetikagebrauch ebenso wie den Psychopharmakagebrauch in der Folge vollständig beenden, so dass die Entlassung erfolgen konnte (vgl. auch Abb. 2). Nach sechs Wochen zeigte sich bei anhaltender Beschwerdefreiheit unter stufenweise auf 40 mg/d reduzierter Prednisolontherapie (Cyclophosphamid weiterhin 150 mg/d) in der kranialen MRT-Kontrolle ein deutlicher Rückgang der Pachymeningitis (Abb. 1b). Laborchemisch waren die PR3-ANCA noch minimal auf 9 U/ml erhöht (cANCA-IFT 1:20), C-reaktives Protein und Blutsenkung hatten sich normalisiert; die Proteinurie hatte sich auf 1,5 g/24 Stunden reduziert, die Nierenfunktion nur gering gebessert. Ein Jahr später bestand unter weiter reduzierter immunsuppressiver Therapie weiterhin eine komplette Remission der zerebralen Beteiligung bei gebesselter Nierenfunktion (Kreatinin 2,1 mg/dl, Harnstoff 70 mg/dl) und rückläufiger Proteinurie (250 mg/24 Stunden). In Abb. 2 ist der Verlauf dargestellt.

● Diskussion

Eine vaskulitische Beteiligung des zentralen Nervensystems findet sich bei Wegener-Granulomatose in maximal 10 % aller Fälle [3, 15–17]. Meist kommt es hierbei zu intrazerebralen Verschlüssen arterieller oder venöser Gefäße, oder man beobachtet Blutungen oder Granulombildungen im Hirnparenchym [4]. Extrem selten findet man bei der Wegener-Granulomatose

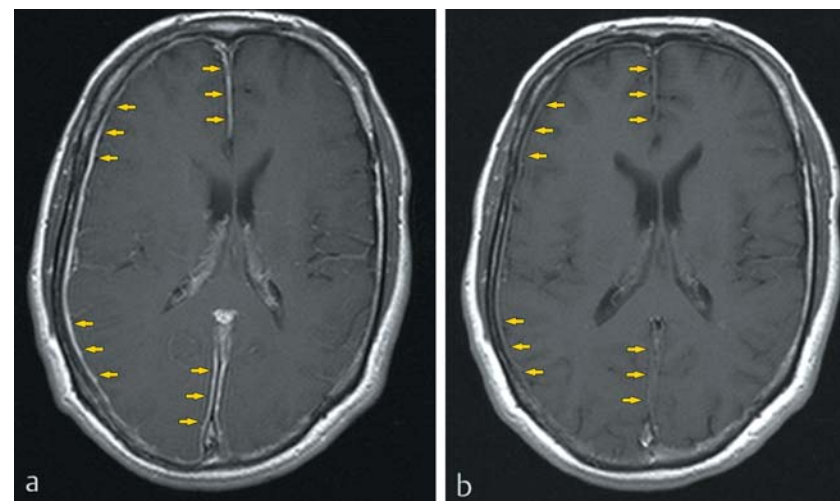


Abb. 1 T₁-gewichtete kraniale MRT in axialer Schnittführung. a) Initial vor Therapieeinleitung: Verdickung und deutlich verstärkte Kontrastmittelanreicherung der Meningen (Pfeile) als Ausdruck der Pachymeningitis bei Wegener-Granulomatose. Klinisch starke Kopfschmerzen (VAS = 10). b) Sechs Wochen nach Therapieeinleitung (Prednisolon/Cyclophosphamid) waren die Verdickung und die verstärkte Kontrastmittelanreicherung der Meningen nicht mehr nachweisbar (Pfeile). Klinisch sistierte die Kopfschmerzsymptomatik (VAS = 0). Analgetika und Psychopharmaka wurden nicht mehr eingenommen.

eine entzündliche Beteiligung der Dura mater in Form einer sog. Pachymeningitis mit dem klinischen Leitsymptom ausgeprägter, quälender Kopfschmerzen [5, 10, 11, 14, 18]. Weitere seltene Symptome bei Beteiligung des zentralen Nervensystems können Gesichtsschmerzen, eine zerebelläre Ataxie, Hirnnervenausfälle und neuro-ophthalmologische Komplikationen sein. In seltenen Fällen kommt eine solche Pachymeningitis auch bei anderen rheumatologischen (u. a. Mixed connective tissue disease, Sjögren-Syndrom, Rheumatoide Arthritis, Tuberkulose) Systemerkrankungen, aber auch in Assoziation mit malignen (z. B. Lymphom) oder infektiösen Entitäten (z. B. Lues) vor [2, 5, 11, 20]. Bei Fehlen einer solchen Grunderkrankung spricht man von idiopathischer Pachymeningitis [12].

Die Pathogenese ist nicht definitiv geklärt. Histologische Untersuchungen weisen darauf hin, dass die Pachymeningitis zumeist durch die Pericontinuität-Ausbreitung einer granulomatösen Entzündung ausgehend von den Sinus und/oder der Nasenhöhle mit der Lamina cribrosa als Locus minoris resistentiae entsteht. Seltener kann es wohl, ausgehend von einem vaskulitischen Befall meningealer Arterien, zu einem direkten Übergreifen des Entzündungsprozesses auf die benachbarte Dura mater kommen. Diese erscheint in der MRT-Darstellung bei der Pachymeningitis charakteristischerweise verdickt und weist eine deutlich verstärkte Kontrastmittelanreicherung auf. Für die Wegener-Granulomatose typische histologische Veränderungen konnten in dieser verdickten Dura mater bei M. Wegener-assoziierte Pachymeningitis nachgewiesen werden [10, 18, 19].

Therapeutisch reagiert die Pachymeningitis zumeist prompt auf die typische Therapie der Grunderkrankung [11, 14, 18]. Auch im vorliegenden Fall sistierte die zuvor mehrere Jahre lang quälend bestehende Kopfschmerzsymptomatik binnen weniger Tage unter einer hochdosierten Steroidtherapie und die bildgebenden Zeichen der Pachymeningitis waren unter fortgesetzter immunsuppressiver Therapie nach sechs Wochen deutlich rückläufig. Das Schema zur Dosisreduktion und zur Verlaufskontrolle entspricht bei der Pachymeningitis ebenfalls dem Management der Grunderkrankung

unter Beobachtung der klinischen Symptomatik und der laborchemischen Veränderungen (C-reaktives Protein, PR3-ANCA). Der Kopfschmerz zählt zu den häufigsten Alltagsbeschwerden in der Allgemeinbevölkerung [6], wobei zwischen primären Kopfschmerzen (ohne nachweisbare strukturelle Läsionen) und sekundären Kopfschmerzen, denen eine in der Regel apparativ fassbare Erkrankung zugrunde liegt, unterschieden werden muss [7]. Die vorliegende Kasuistik weist darauf hin, dass bei ausgeprägter und anhaltender Kopfschmerzsymptomatik eine sorgfältige Diagnostik inklusive kranialer MRT-Untersuchung und biochemischer Untersuchung des Liquors zwingend erforderlich ist, um eine gravierende Grunderkrankung nicht zu übersehen [1]. Auch ist eine gegebenenfalls im Intervall zu wiederholende laborchemische Untersuchung zu fordern, da die zerebrale Symptomatik wie im vorliegenden Fall einer sonstigen Organbeteiligung (z. B. Niere) im Rahmen einer Systemerkrankung um Monate bis Jahre vorausgehen kann [9, 13].

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dem Beitrag eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

A. von Bierbrauer¹, C. Pelzer¹, V. Fischer²

¹ Abteilung Innere Medizin, Städtisches Klinikum Neunkirchen gGmbH
² Abteilung Neurologie, Städtisches Klinikum Neunkirchen gGmbH

Korrespondenz

PD Dr. med. Axel F. G. von Bierbrauer
Chefarzt Abteilung Innere Medizin
Städtisches Klinikum Neunkirchen gGmbH, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität des Saarlandes
Brunnenstraße 20
66538 Neunkirchen/Saar
Tel. 06821/182400
Fax 06821/182409
eMail a.vonbier@krh-nk.de

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell.

Der Artikel ist erstmals erschienen in der DMW (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 185–188). Alle Rechte vorbehalten.

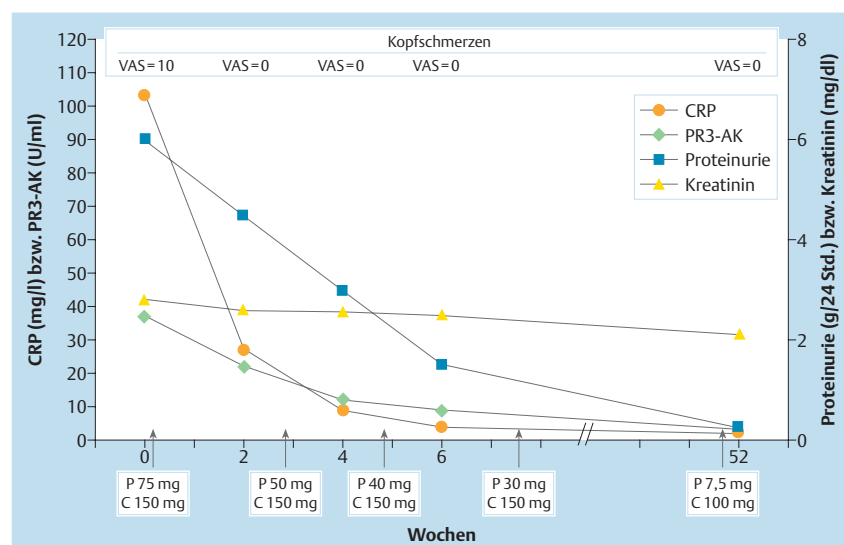


Abb. 2 Verlaufsentwicklung von C-reaktivem Protein, PR3-Antikörpern, Proteinurie und Kreatinin als Parameter der Krankheitsaktivität bei Wegener-Granulomatose unter langsam reduzierter immunsuppressiver Therapie mit Prednisolon (P) und Cyclophosphamid (C). Die vor Therapieeinleitung (Zeitpunkt 0) bestehenden stärksten Kopfschmerzen (Visual Analogue Scale [VAS] = 10) waren binnen 2 Wochen nach Therapieeinleitung – und seitdem anhaltend – komplett resolut (jewe. VAS = 0).

Antibiotikatherapie beim älteren Patienten

Der Anteil alter Menschen (> 65 Jahre) in der Bevölkerung liegt derzeit im Schnitt bei ca 15 % und ist im Steigen begriffen. Infektionen sind die vierthäufigste Todesursache in dieser Personengruppe und stellen eine spezielle Herausforderung dar. Auf 100 Altersheimbewohner kommen im Schnitt 10–20 Infektionen im Monat, die unter Umständen eine stationäre Aufnahme erforderlich machen und zum Verlust der Selbständigkeit führen können.

● Diagnostik – was ist anders?

Infektionen gehen im Alter mit einer **höheren Mortalität** einher, was teilweise auf deren späte Erkennung und die verzögerte therapeutische Intervention zurückzuführen ist. Die Gründe hierfür sind oft ein verändertes klinisches Erscheinungsbild, ein zunächst stiller Verlauf, späte Diagnosestellung und vielfach ein schwerer Krankheitsverlauf aufgrund von Begleiterkrankungen. Bei älteren Patienten wird die Diagnostik weniger aggressiv vorangetrieben, darüber hinaus ist der Ernährungsstatus oft schlecht [14, 19].

Ältere Menschen sind aber auch generell **anfälliger für Infektionen**, das Immunsystem altert, weniger zirkulierende B-Lymphozyten, eine verminderte Proliferation von B-Lymphozyten in Lymphknoten-Keimzentren (verminderte Funktionalität von dendritischen Zellen), schlechte Antigenpräsentation und damit eine reduzierte Immun- und Impfantwort sind ebenso Ausdruck der Immuno-Senescence wie die T-Zelldysfunktion durch die Thymusinvolution, verminderte T-Lymphozytenproduktion und -proliferation und eine leicht erhöhte Produktion proinflammatorischer Zytokine [5, 12, 15]. Auch die non-adaptive Immunität verändert sich, die Haut wird dünner, der Hustenreflex schwächer. Dazu kommen noch funktionelle Beeinträchtigungen wie Schluckstörungen, chronische Vorerkrankungen, daher vielfach vorbestehende Medikation, Mangelernährung und Dehydratation.

Erschwerend kommt dazu, dass sich ältere Menschen mit **unspezifischen Symptomen** präsentieren können. Solche können allein schon ungeklärte Verhaltensänderungen, besonders eine plötzliche Verwirrtheit, Wahrnehmungsstörungen, psychomotorische Unruhe oder Lethargie, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Dehydratation, Schwindel, Stürze, Inkontinenz, Tachypnoe, Tachykardie, plötzliche Herzinsuffizienz oder fokale neurologische Defizite sein [24]. Im Besonderen zu erwähnen ist die oft abgeschwächte oder fehlende Fieberreaktion („the older the colder“) bei alten Menschen. Zugrunde liegende Mechanismen sind die verminderte Produktion von Zytokinen, die reduzierte Empfindlichkeit hypothalamischer Rezeptoren für Zytokine und eine Funktionsminderung peripherer Thermoregulationsmechanismen. Natürlich ist auch an die Einnahme von antipyretisch wirksamen Medikamenten (NSAR) zu denken. Daher sollte eine Erhöhung der Ausgangstemperatur um > 1,5° bereits als febrile Reaktion gewertet werden.

kurzgefasst

Die Inzidenz für Infektionen ist beim älteren Patienten deutlich höher und geht mit einer höheren Mortalität einher. Die Symptome können unspezifisch sein, so ist eine Befindlichkeitsänderung beim älteren Menschen als Alarmsymptom zu werten, und eine der Differenzialdiagnosen ist die Infektion.

● Grundlagen der Antibiotikatherapie im Alter

Grundsätzlich können Antibiotika bei älteren Patienten in den meisten Fällen wie bei jüngeren verwendet werden, sie zeigen eine vergleichbare orale Resorption und haben die gleiche Indikation. Aber aufgrund des oft niedrigen Körpergewichts und der reduzierten Nierenfunktion ist auf Dosis, Dosierungsintervall und Dauer (so kurz als möglich) zu achten [3]. Nebenwirkungen sind bei älteren Patienten 2–3mal häufiger als bei 30-jährigen [23]. Die Inzidenz der Nebenwirkungen lag in einer belgischen Studie bei hospitalisierten Menschen bei 20 %, und Medikamentennebenwirkungen waren in 20 % Grund für Spitalsaufenthalte [20, 22]. In der **Pharmakokinetik** sind einige wesentliche Punkte zu berücksichtigen:

- Die Änderung der Körpergewebezusammensetzung hat auch eine Änderung des Verteilungsvolumens zur Folge: Die Abnahme des Körperwassers führt zu einem kleineren Verteilungsvolumen für hydrophile Substanzen, die Zunahme des Fettanteiles dagegen zu einem größeren Verteilungsvolumen lipophiler Substanzen. Durch die Abnahme der Eiweißaffinität und das niedrigere Serumalbumin bedingt können stark eiweißgebundene Medikamente höhere freie Serumspiegel aufweisen.
- Die Leberfunktion bleibt weitgehend konstant, obwohl die Durchblutung abnimmt, bei Substanzen mit hoher hepatischer Extraktion kann es so zu einer Abnahme der hepatischen Clearance kommen. Die Funktion der hepatischen Phase-1- und -2-Enzyme bleibt weitgehend erhalten. Eine Reduktion der hepatischen Metabolisierung bereits bei physiologischer Abnahme der Leberfunktion findet sich bei Chloramphenicol und Clindamycin. Erst bei höhergradiger Leberinsuffizienz sind Clavulansäure, Flucloxacillin, Makrolide, Rifampicin und Streptogramine einzusetzen.
- Aus klinischer Sicht ist die verminderte Nierenfunktion am

bedeutendsten. Die renale Elimination ist physiologischer Weise durch die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) eingeschränkt. Das Serumkreatinin spiegelt die Nierenfunktion nur schlecht wider, daher sollte die tatsächliche Nierenfunktion – am besten mittels MDRD-Formel berechnet – zur Dosisanpassung herangezogen werden. Dies gilt vor allem für Antibiotika mit schmaler therapeutischer Breite (z. B. Aminoglykoside, Glykopeptide). Auch Betalactame müssen dosisadaptiert werden. Eine Dosisanpassung erst bei höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion ist für Makrolide und Ceftriaxon erforderlich.

- Da ältere multimorbide Patienten häufig eine Dauertherapie einnehmen, ist den Arzneimittelinteraktionen besonderes Augenmerk zu schenken (Tab. 1 [1, 16]). So führt eine Hemmung von CYP 3A4 zum verminderten Abbau von Medikamenten wie Makroliden, Azolen und Chinolonen (kompetitiv). Die Induktion von Cytochrom-Isoenzymen zB durch Rifampicin kann subtherapeutische Spiegel bewirken.

● Antibiotikatherapie bei bestimmten Infektionen

Die häufigsten Infektionen im Alter sind Harnwegsinfektionen (HWI) und Atemwegsinfektionen, die ungefähr für 2/3 aller Infektionen bei älteren Patienten verantwortlich sind, gefolgt von Weichteil-, Fremdkörper- und gastrointestinalen Infektionen.

Harnwegsinfektionen

Das Keimspektrum beim HWI des älteren Patienten ist verändert. Macht *E. coli* bei jüngeren Patienten den Großteil aus, so sind im Alter neben *E. coli* auch *Proteus mirabilis*, *Klebsiellen* und *Providencia* zu finden, die in etwa gleichen Teilen der Mehrzahl der Infektionen zugrunde liegen [21]. Die häufigsten unspezifischen Symptome sind neu auftretende irritative Miktionsbeschwerden, Fieber, Verwirrung, Apathie, neu aufgetretene Inkontinenz und Abnahme der Kooperationsfähigkeit. Eine bakteriologische Untersuchung ist aufgrund der zunehmenden Resistenzen auf *E.coli* auch im niedergelassenen Bereich zu empfehlen. Der empirische Therapiebeginn ist jedoch unbedingt schon vor Erhalt des Antibiotogramms erforderlich und richtet sich nach der regionalen Resistenzsituation. Die Therapiedauer der Harnwegsinfektion orientiert sich in erster Linie nach der Klinik und beträgt

beim unkomplizierten HWI 3–5 Tage, beim komplizierten HWI sollte die Behandlung zumindest 2–3 Tage über das Abfiebern hinaus gehen [1, 25].

Bei fast allen Patienten mit liegendem Dauerkatheter entwickelt sich innerhalb weniger Wochen eine Bakteriurie; es kommt zur Biofilmbildung am Katheter mit der Gefahr aufsteigender Infektionen und in 1/3 der Fälle zu Katheterobstruktion durch Inkrustierungen [25].

Die asymptomatische Bakteriurie ist ein häufiges Phänomen bei 20–25 % aller Frauen (25–50 % bei Heiminsassinnen), bzw. 10–19 % aller Männer im höheren Alter (15–40 % bei Heimbewohnern). Die Inzidenz steigt bei über 80-jährigen Frauen auf über 50 % an [18]. Die asymptomatische Bakteriurie ist jedoch keine Indikation für eine antibiotische Behandlung.

Pneumonie

Pneumonien gehen bei Patienten über 65 Jahren mit einer vierfach erhöhten Morbidität und einer dreifach erhöhten Mortalität einher. Das gilt sowohl für ambulant erworbene Pneumonien (CAP) als auch für im Krankenhaus (nosokomiale Pneumonie; NAP) oder im Altenwohnheim/Pflegeheim erworbene Pneumonien (healthcare-associated pneumonia; HCAP) [6]. Das Erregerspektrum bei älteren Patienten mit einer CAP umfasst in erster Linie *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (häufig bei sekundärer

Pneumonie nach Influenza), gefolgt von *Haemophilus influenzae* und atypischen Erregern (*Mycoplasma pneumoniae* und *Legionella pneumoniae*) [7]. Bei nosokomialer oder HCAP kommen auch gramnegative Erreger wie *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiellen*, *E. coli*, *Enterobacter*, *Proteus* spp., *Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*, *Staphylokokken* und vor allem nach antibiotischer Vortherapie auch MRSA in Betracht [7]. Anaerobier sind aufgrund der höheren Inzidenz von Aspirationen ebenfalls in die Differentialdiagnose einzubeziehen. Die Symptomatik der Pneumonie ist vielgestaltig, ein beträchtlicher Anteil der Patienten berichtet nur über allgemeine Schwäche, Fallneigung, Unruhe, Verwirrtheit, Magen-, Darmbeschwerden, Appetitlosigkeit oder Gewichtsabnahme. Fieber fehlt immerhin bei 20–50 % der Patienten, und 10 % haben überhaupt keine Symptomatik [11]!

Der Therapiealgorithmus richtet sich nach der Anamnese des Patienten (z. B.: Vortherapie, von woher kommt der Patient? Begleiterkrankungen, Symptomatik, Labor inkl. Bed-side Tests). Mittel der ersten Wahl für diese Patientengruppe sind Betalaktame sowie als Alternative – wie auch den Guidelines der IDSA/ATS entsprechend [2] – gegebenenfalls Chinolone der III und IV Generation. Hinsichtlich der Entscheidung über eine stationäre Aufnahme können der PSI Score nach Fine oder praktikabler, wie von der Paul Ehrlich Gesellschaft empfohlen, der CRB-65 oder CURB Index > 0 sich als hilfreich erweisen [8, 9].

Eine wesentliche Rolle zur Senkung der Mortalität scheint die Dauer bis zur Gabe der ersten Antibiotikadosis zu spielen, die so rasch als möglich – am besten innerhalb der ersten vier Stunden [10, 11] – nach Krankenhaus-Aufnahme und Diagnosestellung erfolgen sollte. Besonderes Augenmerk ist bei länger andauernden und rezidivierenden Lungeninfektionen auf die Differentialdiagnose einer Tuberkulose zu legen. Ein entsprechender Verdacht muss spezifisch abgeklärt werden [13]. Ein weiterer Sonderfall ist die „end of life pneumonia“. Hier ist die Mortalität nicht durch die Infektion determiniert, weshalb eine Antibiotikatherapie nur wenig Effekt auf die Lebenserwartung hat [13].

Von erwiesenem Nutzen sind die jährliche Influenza- und die Pneumokokkenimpfung alle 5 Jahre. Mittler-

weile wurde auch in einer Langzeitstudie der Nutzen der Influenzaimpfung beim älteren Menschen belegt [17]. Trotz reduzierter Antikörperantwort im Alter zeigt sich bei diesen Patienten ein milderer Verlauf der Infektionen und eine 48 %-ige Reduktion von Hospitalisierungen und Mortalität [4].

weile wurde auch in einer Langzeitstudie der Nutzen der Influenzaimpfung beim älteren Menschen belegt [17]. Trotz reduzierter Antikörperantwort im Alter zeigt sich bei diesen Patienten ein milderer Verlauf der Infektionen und eine 48 %-ige Reduktion von Hospitalisierungen und Mortalität [4].

weile wurde auch in einer Langzeitstudie der Nutzen der Influenzaimpfung beim älteren Menschen belegt [17]. Trotz reduzierter Antikörperantwort im Alter zeigt sich bei diesen Patienten ein milderer Verlauf der Infektionen und eine 48 %-ige Reduktion von Hospitalisierungen und Mortalität [4].

weile wurde auch in einer Langzeitstudie der Nutzen der Influenzaimpfung beim älteren Menschen belegt [17]. Trotz reduzierter Antikörperantwort im Alter zeigt sich bei diesen Patienten ein milderer Verlauf der Infektionen und eine 48 %-ige Reduktion von Hospitalisierungen und Mortalität [4].

Tab. 1 Für die Antibiotikatherapie wichtige Arzneimittelinteraktionen.

Medikament	Nebenwirkung	Antibiotikum
Antikoagulanzen	Blutungsgefahr erhöht	Aminopenicilline Cephalosporine Metronidazol Erythromycin
Digitalis	Wirkstoffverstärkung	Makrolide Penicilline
Thrombozyten-Aggregationshemmer	Blutungsgefahr erhöht	Cephalosporine Aminopenicilline
Theophyllin	Krampfanfälle	Makrolide
Calciumantagonisten	Kammerflimmern	Erythromycin, Clarithromycin

weile wurde auch in einer Langzeitstudie der Nutzen der Influenzaimpfung beim älteren Menschen belegt [17]. Trotz reduzierter Antikörperantwort im Alter zeigt sich bei diesen Patienten ein milderer Verlauf der Infektionen und eine 48 %-ige Reduktion von Hospitalisierungen und Mortalität [4].

kurzgefasst

Harnwegsinfektionen und respiratorische Infektionen machen 2/3 der schweren Infektionen beim älteren Menschen aus. Das Keimspektrum des älteren Patienten unterscheidet sich von dem jüngerer Patienten. Dem ist bei der Wahl der empirischen Antibiotikatherapie Rechnung zu tragen. Influenza- und Pneumokokkenimpfung tragen wesentlich zur Senkung der Hospitalisierungshäufigkeit und Mortalität bei.

Gastroenteritis

Divertikulitis und Divertikulose sind alterassozierte Erkrankungen. Die Empfindung von viszeralem Schmerz nimmt mit dem Alter deutlich ab, weshalb stille Perforationen vorkommen können. Auch die Diagnostik der Appendizitis oder Cholezystitis ist oft

schwierig und unter Umständen sind erst wiederholte Untersuchungen zielführend.

Akute Diarrhoen (auch im Inland erworbene) führen bei älteren Patienten rasch zu Dehydratation mit daraus resultierenden Komplikationen wie Nierenversagen, kardialer Insuffizienz oder Hyperkoagulation. Das Keimspektrum unterscheidet sich nicht wesentlich von dem junger Patienten. Vor allem in Altersheimen kann es immer wieder zum Ausbruch von Virusepidemien (Rotavirus, Norovirus) kommen. Bakterielle Infektionen bedürfen v. a. bei schwerer klinischer Symptomatik einer antibiotischen Therapie. Umgekehrt finden sich bei älteren Patienten auch Obstipationssyndrome bis hin zum Subileus/Ileus, die mit sekundären, vom Gastrointestinaltrakt ausgehenden Bakteriämien vergesellschaftet sein können.

Haut und Weichteilinfektionen

Die Therapie der Wahl beim Erysipel ist nach wie vor Penicillin G, alternativ auch Cefazolin oder Clindamycin. Dekubitus – Druckulcera sind an sich noch keine Indikation für eine Antibiotikatherapie. Infizierte Haut- und Weichteilläsionen sollten einerseits lokal antiseptisch behandelt werden. Bei Hinweisen für eine tiefe Penetration der Infektion ins Gewebe, eine progrediente Ulkus-Ausbreitung oder für eine vom Ulkus ausgehende systemische Infektion ist auch eine systemische antibiotische Therapie indiziert. Die häufigsten Erreger sind: Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes und Anaerobier, gelegentlich auch Enterokokken und Enterobacteriaceae. Neben der antiseptischen-/Lokaltherapie ist stets ein Abstrich zu machen und entsprechend die Behandlung nach Möglichkeit nach Antibiogramm zu modifizieren. Dabei ist die korrekte Gewinnung des Abstrichs vom Ulcusgrund essentiell für die Aussagekraft der bakteriologischen Untersuchung. Eine Osteomyelitis muss mittels radiologischen Untersuchungsverfahren ausgeschlossen werden. Empirisch kann allenfalls mit Amoxicillin/Clavulansäure, Cephalosporinen oder Clindamycin begonnen werden.

Der diabetische Fuß ist eine allgemeine internistische Herausforderung, vorrangig ist die möglichst optimale Blutzucker-Einstellung und die Optimierung der Gewebepfusion. Nach erfolgtem Abstrich muss bei Entzündungszeichen sofort mit der Antibiotikatherapie begonnen werden. Der Diabetiker kann neben Staph. aureus und Enterokokken auch Pseudomonas, Streptokokken und ggf. Anaerobier oder einen MRSA haben. Empirisch kann die antibioti-

sche Behandlung wie beim infizierten Dekubitus erfolgen. Beim Nachweis von MRSA sind abhängig vom Resistenzverhalten z. B. Rifampicin plus Fucidinsäure, Linezolid, TMP-SMX oder Glykopeptide indiziert.

kurzgefasst

Gastrointestinale und Weichteilinfektionen beim älteren Patienten bedürfen einer gewissenhaften Abklärung. Nach Möglichkeit ist ein Erregernachweis anzustreben. Die möglichst gezielte empirische Antibiotikatherapie sollte von einer optimierten Therapie von Begleiterkrankungen (z. B. Diabetes) begleitet werden.

• Konsequenz für Klinik und Praxis

- Das Erkennen von Infektionen beim älteren Menschen erfordert unsere besondere Wachsamkeit beim Aufspüren von Symptomen, die „untypisch“ sein können.
- Der Erfolg der Behandlung bakterieller Infektionen basiert auf der Kenntnis des in Frage kommenden Keimspektrums und der lokalen Resistenzsituation ebenso wie auf dem möglichst raschen Beginn einer nötigen Antibiotikatherapie. Dabei ist auf eine ausreichende Dosierung unter Anpassung an die tatsächliche Nierenfunktion zu achten.

R. Bellmann-Weiler, G. Weiss
Klinische Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Klinische Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Innsbruck

Korrespondenz
Dr. Rosa Bellmann-Weiler
Medizinische Universität Innsbruck
Klin. Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Klinische Infektiologie und Immunologie
Anichstr. 35
A-6020 Innsbruck
Tel. + 43/512/504-23255
Fax + 43/512/504-23263
eMail rosa.bellmann-weiler@i-med.ac.at

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell.
Der Artikel ist erstmals erschienen in der DMW (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 350–353). Alle Rechte vorbehalten.

COPD: Von der Pathogenese zur Therapie

Nach der Definition der „Task Force“ der „American Thoracic Society“ und der „European Respiratory Society“ handelt es sich bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) um eine verhinderbare und behandelbare Erkrankung, die durch eine entzündlich bedingte, nicht vollständig reversible Verminderung des Atemflusses charakterisiert ist. Diese Definition rückt die Entzündung ins Zentrum der Pathogenese. Durch die Entzündung werden eine Bronchialobstruktion, strukturelle Veränderungen und eine mukoziliäre Dysfunktion, die die bekannten Auswirkungen auf den Patienten haben, hervorgerufen. Obwohl die COPD primär die Lunge betrifft, hat sie auch signifikante systemische Konsequenzen [31] (GOLD 2006 <http://www.goldcopd.org>). Im Folgenden werden neue experimentell gewonnene pathophysiologische Erkenntnisse näher beleuchtet und aktuelle sowie mögliche zukünftige Therapiekonzepte beschrieben. Die Therapie richtet sich zunehmend an neuen pathophysiologischen Erkenntnissen aus mit dem Ziel, über eine Symptomkontrolle hinauszugehen.

kurzgefasst

Die COPD ist eine verhinderbare und behandelbare Erkrankung, die durch eine entzündlich bedingte nicht vollständig reversible Verminderung des Atemflusses charakterisiert ist.

**• Pathogenese
Intrapulmonale Entzündung**

In Lungengewebe, dass bronchoskopisch oder operativ gewonnen wurde, und auch in Sputumproben konnte gezeigt werden, dass eine ausgeprägte Entzündung im Bereich der großen und kleinen Atemwege vorliegt. Sie ist schon in frühen Stufen der Erkrankung nachweisbar und nimmt mit dem Schweregrad zu. Inflammation und Destruktion sind offensichtlich gleichzeitig ablaufende Prozesse (Abb. 1), die sich wechselseitig bedingen. Makrophagen spielen eine wichtige Rolle für die Induktion und möglicherweise für die Unterhaltung der Inflammation und somit der COPD. In den Atemwegen, dem Lung parenchym und der bronchoalveolären Lavage von Patienten mit COPD findet sich eine fünf- bis zehnfach gesteigerte Zahl von Alveolar makrophagen. Die Makrophagenzahlen in den Atemwegen korrelieren mit dem Schweregrad der COPD [24]. Es mehren sich die Hinweise, dass auch den Epithelzellen eine aktive Rolle im Inflamationsprozess bei der COPD zukommt. Die Aktivierung der genannten Zellen führt nach aktueller Vorstellung zum Einstrom von Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten. Wie die CD8-positiven T-Lymphozyten in den Lungen von Patienten mit COPD akkumulieren, ist bislang nicht genau geklärt. Nach neueren Studien finden sich auch vermehrt B-Lymphozyten und bronchienassoziiertes Lymphgewebe in den kleinen Atemwegen [32].

kurzgefasst

Inflammation und Destruktion sind offensichtlich gleichzeitig ablaufende Prozesse, die sich wechselseitig bedingen. Epithelzellen spielen im Inflamationsprozess bei COPD eine aktive Rolle.

Gestörtes Gleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen

Vor etwa 40 Jahren wurde die Vorstellung entwickelt, dass das Emphysem durch eine Destruktion von elastischen Fasern durch Elastasen entsteht. Dies ging auf klinische Beob-

achtungen von Laurell und Eriksson zurück, die erstmalig Patienten mit einem genetisch bedingtem Mangel an α_1 -Antitrypsin, dem wichtigsten Inhibitor der neutrophilen Elastase beschrieben [16, 17]. Die Protease-Antiprotease-Hypothese geht davon aus, dass das relative Gleichgewicht zwischen Proteasen und ihren Inhibitoren die Empfänglichkeit der Lunge für die emphysemtypische Destruktion determiniert.

Apoptose

Apoptose ist ein genau regulierter Mechanismus für den programmierten Zelltod. Dieser erlaubt die Eliminierung speziell markierter unerwünschter, beschädigter oder infizierter Zellen. Gegenwärtig sind verschiedene Mechanismen bekannt, die in die Regulation der Apoptose involviert sind. Es gibt zunehmende Hinweise dafür, dass bei der COPD im Lungengewebe eine Störung der

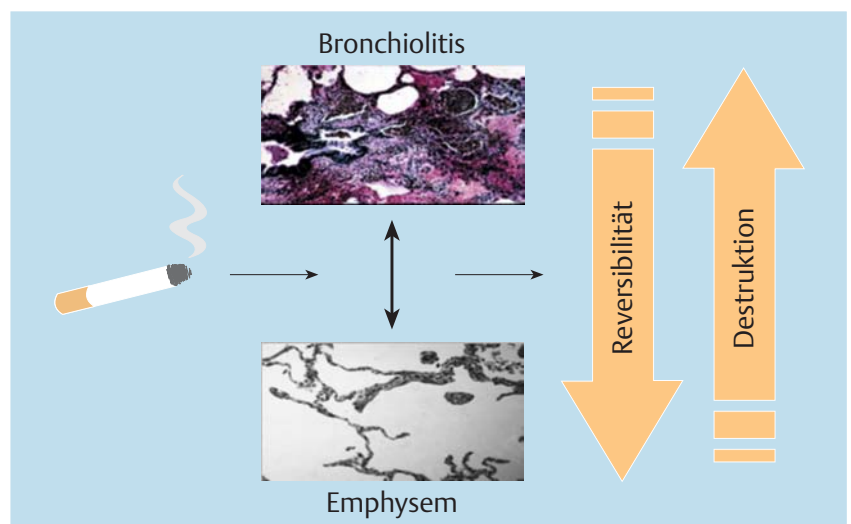


Abb. 1 Pathophysiologisches Modell für die Entwicklung der COPD.

kurzgefasst

Das relative Gleichgewicht zwischen Proteasen und ihren Inhibitoren determiniert die Empfänglichkeit der Lunge für die emphysemtypische Destruktion.

Reaktive Sauerstoffmetaboliten

Reaktive Sauerstoffmetaboliten werden oft auch unpräzise als „Sauerstoffradikale“ bezeichnet. Dabei handelt es sich um Formen des Sauerstoffs mit schädlichem Potential, die bei oxidativem Stress und damit bei verschiedensten Erkrankungen sowie beim Alterungsprozess eine wesentliche Rolle spielen. Sie sind bei Gesunden maßgeblich an der Signalübertragung und der transkriptionellen Regulation beteiligt mit dem Ziel, die Homöostase der Zelle zu erhalten. Im Gegensatz dazu ist oxidativer Stress durch einen Überschuss an reaktiven Sauerstoffmetaboliten gekennzeichnet, was letztendlich zu einem Zellschaden über Reaktionen mit Proteinen, Nucleinsäuren und Lipiden führen kann.

kurzgefasst

Reaktive Sauerstoffmetabolite können zu einem Zellschaden über Reaktionen mit Proteinen, Nucleinsäuren und Lipiden führen.

Balance aus Apoptose und Proliferation besteht.

kurzgefasst

Bei der COPD besteht möglicherweise eine Störung der Balance aus Apoptose und Proliferation.

Systemische Komplikationen

Zusätzlich zu den krankheitstypischen Konsequenzen wie zunehmende Atemwegsobstruktion und Emphysem ist die COPD mit einer Reihe lokaler Komplikationen wie Entzündung, Emphysembildung und Veränderungen der basalen Abwehrmechanismen, aber auch systemischer Komplikationen verbunden,

Tab. 1 Mögliche systemische Komponenten der COPD.

Skelettmuskulatur
► Muskelschwäche
► Muskelatrophie
Gesamtorganismus
► Gewichtsverlust
► Kachexie
Herz-Kreislauf-System
► koronare Herzerkrankung
Zentralnervensystem
► Depression
Skelett
► Osteoporose
Endokrinium
► Hormonmangel

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
AED + Monitoring Kombisystem
statt 4460 € nur 1599 € + MWSt.
Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
www.herzmedica.de

wie Gewichtsverlust, Kachexie, Osteoporose, Muskelabbau, Herzinsuffizienz, Atherosklerose, Depression und Tumorleiden (Tab. 1).

Therapie

● **Prävention**

Der Verzicht auf Tabakrauchen ist die effektivste Maßnahme zur Behandlung der COPD. Alle Formen der Nikotinersatztherapie (Nikotinkaugummi, Nikotinplaster, sublinguale Tablette) führen zu einer Steigerung der Erfolgsquote [33]. Daneben konnte eine Reihe von Medikamenten anderer Stoffgruppen zu einem Entwöhnungserfolg beitragen: So lässt sich z. B. die Erfolgsrate der Raucherentwöhnung mit dem Antidepressivum Bupropion zusätzlich steigern. Der partielle Nikotin-Agonist Vareniclin ist eine weitere vielversprechende Option zur Raucherentwöhnung, die, wie in Studien gezeigt werden konnte, effektiver als das Antidepressivum Bupropion ist. Weitere Medikamente werden zur Zeit in Studien getestet, wie Rimonabant, ein Arzneistoff der zur Raucherentwöhnung entwickelt wurde und für Europa auch eine Zulassung hat. Zur Zeit wird Rimonabant jedoch vermehrt als Appetitzügler eingesetzt. Rimonabant greift in das körpereigene Cannabinoid-System (Endocannabinoidsystem) ein und vermittelt seine Wirkung über eine Hemmung von Cannabinoid-Rezeptoren des Subtyps CB₁ [27]. In den USA wurde die Substanz wegen ihrer psychiatrischen Schädigungen nicht zugelassen, in Europa werden die Risiken von Rimonabant intensiv diskutiert. Bei Depression darf Rimonabant nicht verabreicht werden. Weitere Wirkstoffe sind Mecamylamin, ein Nikotinrezeptorantagonist, der in Kombination mit Nikotinplastern erfolgreich vom Raucher entwöhnt [10], sowie Monoaminooxidase-Inhibitoren und Dopamin D₃-Rezeptor-Antagonisten.

kurzgefasst

Der Verzicht auf Tabakrauchen ist die effektivste Therapiemaßnahme zur Behandlung der COPD.

Nicht-medikamentöse Therapie

Die Bedeutung der nicht-medikamentösen Therapie wird in den neuen nationalen und internationalen Leitlinien verstärkt ausgeführt. Rehabilitationsmaßnahmen – ambulant oder stationär – sind bei den COPD-Schweregraden II-IV empfohlen, essentieller Bestandteil der Behandlung. Um bestmögliche Erfolge zu erzielen, empfiehlt sich eine Kombination mit dem ambulanten Lungensport. Gezeigt werden konnte, dass Rehabilitationsmaßnahmen bei COPD-Patienten eine Steigerung der Belastbarkeit, eine Reduktion der Dyspnoe, eine Besserung der Lebensqualität und eine Abnahme der mit COPD assoziierten psychischen Störungen (Angst, Depression) bewirken [36, 37].

Medikamentöse Therapie

Abb. 2 fasst die leitliniengerechte medikamentöse Therapie der stabilen

Schweregrad	I: leicht	II: mittel	III: schwer	IV: sehr schwer
Charakteristika	· FEV ₁ /VC < 70 % · FEV ₁ ≥ 80 % · mit/ohne Symptomatik	· FEV ₁ /VC < 70 % · 50 % > FEV ₁ < 80 % · mit/ohne Symptomatik	· FEV ₁ /VC < 70 % · 30 % > FEV ₁ < 50 % · mit/ohne Symptomatik	· FEV ₁ /VC < 70 % · FEV ₁ < 30 % oder FEV ₁ < 50 % plus chron. respir. Insuffizienz
Vermeidung von Risikofaktoren; Gripeschutzimpfung; zusätzlich bei Bedarf Kurzwirksamer Bronchodilatator				
Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatoren; Rehabilitation				
Zusätzlich inhalative Steroide bei wiederkehrenden Exazerbationen				
Zusätzlich Sauerstofflangzeittherapie bei respir. Insuffizienz; prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist				

Abb. 2 Medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapieempfehlungen abhängig vom Schweregrad der COPD (DGP Leitlinie 2007). FEV₁ = forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde, Sekundenkapazität, VC = Vitalkapazität

COPD zusammen. Neue, länger wirkende Medikamente aus den bekannten Wirkstoffgruppen der β₂-Agonisten und der Anticholinergika werden zur Zeit in Studien untersucht. Dazu gehören ultralangwirksame β₂-Agonisten, wie Arfomerol, Carmoterol, Indacaterol mit einer Wirkdauer von mehr als 24h, die eine einmal tägliche Applikation erlauben [3, 20]. Auch weitere langwirksame Anticholinergika sind in Entwicklung oder in fortgeschrittenen Testphasen, wie z. B. die quartäre Ammoniumverbindung Glycopyrrolat. Ein bronchodilatatorischer Effekt war hier auch noch nach 30 h post Inhalation nachweisbar [7, 12].

kurzgefasst

Neue ultralangwirksame β₂-Agonisten, wie die Substanzen Arfomerol, Carmoterol, Indacaterol mit einer Wirkdauer von mehr als 24h, erlauben eine einmal tägliche Applikation.

Sauerstofflangzeittherapie

Bisher ist die Sauerstofflangzeittherapie die einzige Therapieform bei COPD, die mit einer nachweisbaren Verbesserung der Mortalität verbunden ist [1]. Indikationen dafür sind: PaO₂ ≤ 55 mmHg mit und ohne Hyperkapnie. PaO₂-Werte zwischen 55 mm Hg und 59 mm Hg bei Nachweis einer pulmonalen Hypertonie, peripheren Ödemen als Hinweis auf eine Herzinsuffizienz oder einer Polyglobulie (Hämatokrit > 55 %).

kurzgefasst

Sauerstofflangzeittherapie wird empfohlen bei PaO₂ ≤ 55 mm Hg mit und ohne Hyperkapnie.

Experimentelle und neue Therapieansätze

Eine Übersicht der neuen z. T. experimentellen Ansätze auf dem Boden der bisher bekannten Pathophysiologie gibt Abb. 3.

Alveoläre Reparatur Retinoide als Abkömmlinge der Vitamin-A-Säure sind während der Perinatalperiode an der alveolären Entwicklung beteiligt [21, 33]. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Vitamin-A-Säure zu einer Verminderung der Emphysembildung

führt [19]. In einer 2006 publizierten Arbeit zeigte sich bei 148 Patienten nach Therapie von 6 Monaten und einer Beobachtungszeit von 18 Monaten kein klinischer Vorteil. Lungenfunktion inklusive Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (DLCO) wie auch das Emphysem in der CT-Densitometrie waren durch die Therapie unbeeinflusst [23]. Eine große internationale Studie, die den Einfluss von Retinoiden bei α₁-Antitrypsin-Mangel prüfen soll, wird voraussichtlich Mitte 2008 abgeschlossen sein.

kurzgefasst

Die Applikation von Vitamin-A-Säure führt zu einer Verminderung der Emphysembildung im Tierexperiment.

Chemokininhibitoren Die Rekrutierung und Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten erfolgt u. a. durch Interleukin 8 (IL-8) und Leukotrien B₄ (LTB₄) [33]. Die Antagonisierung dieser Zytokine kann möglicherweise die pathologische Ansammlung von Neutrophilen in den Atemwegen von COPD Patienten verhindern. Bisher haben weder die Inhibierung von IL-8 noch die Antagonisierung von LTB₄ wegweisende Erfolge gezeigt [18].

kurzgefasst

Bisher haben weder die Inhibierung von IL-8 noch die Antagonisierung von LTB₄ wegweisende Erfolge gezeigt.

P38-mitogen-aktivierte Proteinkinase-Inhibitoren Inflammatorische Zytokine wie z. B. IL-8, TNFα und MMPs werden über p-38 mitogen aktivierte Proteinkinasen (p38-MAPK) reguliert [33]. Diverse p38MAPK-Inhibitoren wie SB 203 580, SB 239 063, SB 681 323, RWJ 67 657 und SD-282 sind in der Entwicklung [2]. In vitro konnte gezeigt werden, dass die p38MAPK-Inhibition zu einer Hemmung der Freisetzung von TNFα und GM-CSF aus humanen Makrophagen der Lunge führt. Die IL-8 Freisetzung blieb unbeeinflusst [25].

kurzgefasst

Durch p38-MAPK-Inhibition wird die Freisetzung von TNFα und GM-CSF aus humanen Makrophagen der Lunge gehemmt.

Phosphodiesteraseinhibitoren Theophyllin ist ein unselektiver Phosphodiesteraseinhibitor (PDE). Neuere Substanzen hemmen selektiv die Wirkung der Phosphodiesterase Typ 4 (PDE-4) [33]. Das Wirkprinzip der PDE-4 beruht auf Interaktionen im cAMP Stoffwechsel von Entzündungszellen und glatten Muskelzellen. Bisher wurden für zwei Medikamente dieser Substanzklasse Studien publiziert: Roflumilast und Cilomilast. Es konnte gezeigt werden, dass es unter der Therapie mit PDE-4-Inhibitoren zu einem Rückgang von CD8-positiven Lymphozyten und Makrophagen in der Bronchialschleimhaut kommt, wobei IL-8 Level und die Zahl der neutrophilen Granulozyten unbeeinflusst blieb [9]. Weiterhin wurde gezeigt, dass es unter Therapie mit PDE-4-Inhibitoren zu einer signifikanten Zunahme des FEV₁ kommt.

kurzgefasst

Unter der Therapie mit PDE-4-Inhibitoren kommt es zu einem Rückgang von CD8-positiven-Lymphozyten und Makrophagen in der Bronchialschleimhaut.

Statine Statine weisen neben der lipidsenkenden Eigenschaft auch eine antioxidative und antiinflammatorische Wirkung auf. Es gibt Hinweise darauf, dass Statine den Verlauf der COPD günstig beeinflussen können. So zeigte sich unter Statintherapie bei Exazerbationen eine geringere Mortalität [14, 26, 33].

kurzgefasst

Statine könnten den Verlauf der COPD günstig beeinflussen.

Tetrazykline und Makrolidantibiotika Neben den bekannten antibiotischen Eigenschaften haben Tetrazykline und Makrolide antiinflammatorische und immunmodulatorische Eigenschaften, die über den bekannten antibiotischen Wirkmechanismus hinausgehen [11, 33]. Tetrazykline hemmen beispielsweise Matrixmetalloproteinasen und VEGF vermittelte Muskelproliferation, die bei vaskulärem Remodeling eine Rolle spielt [34]. Es gibt einige Hinweise, dass auch bei der COPD die Pathogenese der kleinen Gefäße eine wichtige Rolle spielt [30]. Für Makrolide ist bekannt, dass sie

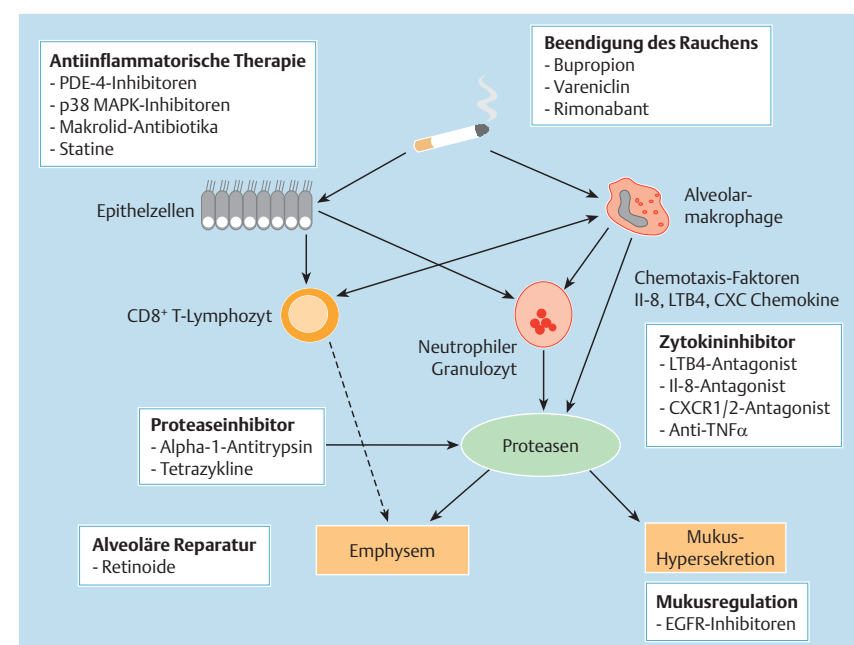


Abb. 3 Pathophysiologisches Modell der COPD-typischen Inflammation nach gegenwärtigem Verständnis mit neuen medikamentösen und immunmodulatorischen Therapieansätzen.

TNFα-Inhibitoren Der Tumornekrosefaktor α (TNFα) spielt eine wichtige Rolle in der Inflammationskaskade bei entzündlichen Prozessen, so auch bei der COPD [15, 33]. TNFα verstärkt Chemotaxis und die Freisetzung von IL-8 bzw. Matrixmetalloproteinase (MMP) 9 [4, 5, 6]. Der protrahierte Gewichtsverlust bei COPD Patienten kann mit TNFα vermittelten Prozessen korreliert werden [8]. In einer ersten plazebokontrollierten Pilotstudie wurden 22 Patienten (mittlere FEV₁ 80 % pred.) mit Infliximab behandelt, wobei sich jedoch kein klinischer Effekt nachweisen ließ. In einer nachfolgenden Studie konnten auch für Patienten mit moderater bis schwerer COPD keine Vorteile für eine Behandlung mit Infliximab gefunden werden. Die Zahl der malignen Erkrankungen und Pneumonien war in der Anti-TNFα-Gruppe höher, erreichten aber keine statistische Signifikanz [22, 28].

kurzgefasst

Die Behandlung mit Infliximab erbrachte keinen klinischen Vorteil.

die neutrophile Chemotaxis und die Infiltration ins respiratorische Epithel beeinflussen. Die proinflammatorische Zytokinproduktion kann durch Makrolide gemindert werden, ebenso wie die Produktion proinflammatorischer Sauerstoffradikale und die Mukusproduktion. Die Apoptose der neutrophilen Granulozyten wird gesteigert, ebenso wie die mukoziliäre Clearance [13].

kurzgefasst

Tetrazykline und Makrolide haben antiinflammatorische und immunmodulatorische Eigenschaften.

Mukusregulation Raucher beklagen häufig eine vermehrte Mukusbildung. Tritt bei COPD-Patienten vermehrt Mukus auf, so ist eine beschleunigte Abnahme der Lungenfunktion und eine höhere Exazerbationsrate zu beobachten [29]. Mukolytika haben klinisch nicht oder nur in Einzelfällen überzeugen können. Neue Therapieansätze werden gesucht und diskutiert. Bekannt ist, dass der Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors

(EGFR) eine Rolle bei der Mukusproduktion durch die Becherzellen spielt. Daten zu den Effekten der Inhibition dieses Faktors bei COPD-Patienten fehlen bislang [35].

kurzgefasst

Die Hemmung des epidermalen Wachstumsfaktors könnte eine Rolle bei der Mukusproduktion durch die Becherzellen spielen.

● Konsequenz für Klinik und Praxis

- Mit den bisher zur Verfügung stehenden Medikamenten
 - ist der Verlauf der COPD nach gegenwärtigem Verständnis nur partiell zu beeinflussen;
 - verläuft die Erkrankung üblicherweise trotz Medikation progredient;
 - lassen sich die für die Patienten bedrohlichen akuten Exazerbationen nur um etwa ein Drittel reduzieren.
- An der Entwicklung neuer Medikamente, die das Potential haben könnten, die COPD-bedingte Morbidität und Mortalität sowie die Lebensqualität signifikant zu beeinflussen, wird gearbeitet. Dabei wird der Focus nicht nur auf der Behandlung der pulmonalen Manifestationen der Erkrankung, sondern auch auf den systemischen Komponenten liegen.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma besitzen, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

A. R. Koczulla, C. Vogelmeier
Abteilung für Pulmonologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Marburg

Korrespondenz

Dr. A. R. Koczulla
Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Abteilung für Pulmonologie
Standort Marburg
Baldingerstraße 1
35042 Marburg
eMail koczulla@uni-marburg.de

Die Literatur zum Artikel finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell.

Der Artikel ist erstmals erschienen in der DMW (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 471–475). Alle Rechte vorbehalten.

Gastroenterologie

Morbus Crohn: Kombinierte Immunsuppression überlegen?

Standardtherapie beim akuten Schub eines Morbus Crohn sind Kortikosteroide. Obwohl meist wirksam, werden viele Patienten jedoch abhängig oder entwickeln eine Resistenz gegen diese Medikamente. Nun verglichen G. D'Haens et al. den Effekt einer kombinierten Immunsuppression (KI) mit dem einer konventionellen Therapie. Lancet 2008; 371: 660–667

Die Autoren untersuchten dazu 133 Patienten in einer randomisierten Open-label-Studie in 18 Zentren in Belgien, Holland und Deutschland. Die Patienten hatten zuvor keine Therapie mit Kortikosteroiden oder Antimetaboliten erhalten.

Die 67 Patienten aus der KI-Gruppe erhielten 3 Infusionen von Infliximab (5 mg/kg Körpergewicht) in den Wochen 0, 2 und 6, zusammen mit Azathioprin. Die zusätzliche Gabe von Infliximab und wenn nötig Kortikosteroiden erfolgte bei akuten Schubphasen. 66 Patienten in der

Gruppe mit konventioneller Therapie erhielten Kortikosteroide gefolgt von zunächst Azathioprin und dann Infliximab. Primäre Endpunkte waren eine Remission ohne Kortikosteroide und ohne Darmresektion in den Wochen 26 und 52.

In Woche 26 waren 60% der Patienten aus der KI-Gruppe in einer Remission ohne Kortikosteroide und ohne Operation, im Vergleich mit 35,9% aus der Gruppe mit der konventionellen Therapie. In Woche 52 lagen die entsprechenden Raten bei 61,5% vs. 42,2%. Schwere Nebenwirkungen waren in der KI-Gruppe vergleichbar mit denen in der konventionellen Gruppe (30,8% vs. 25,3%).

● Fazit

Eine kombinierte Immunsuppression ist zur Erlangung einer Remission und Reduktion der Verwendung von Kortikosteroiden wirksamer als eine

konventionelle Therapie bei Patienten mit erst kürzlich diagnostiziertem Morbus Crohn. Der Beginn einer intensiveren Behandlung in frühen Stadien der Erkrankung könnte zu besseren Prognosen führen, so die Autoren.

● Kommentar zur Studie

W. Sandborn weist auf eine derzeit noch laufende Studie (SONIC-Studie) mit mehr Patienten und längerer Verlaufskontrolle, deren Ergebnisse in der zweiten Hälfte des Jahres 2008 erwartet werden. Wenn sich die vorläufigen Daten von D'Haens et al. zur initialen Kombinationstherapie in frühen Stadien von Morbus Crohn in dieser Studie bestätigen sollten, dann werde sich auch der Behandlungsalgorithmus für Patienten mit Morbus Crohn verändern, so Sandborn. Lancet 2008; 371:635–636

Dr. med. Nasser Semmo

Arzt-Patienten-Verhältnis

Lebenserhaltende Maßnahmen: Informationen ausreichend?

Eine mechanische Beatmung im Rahmen lebenserhaltender Maßnahmen bei chronisch Schwerstkranken wird häufig gewünscht, auch wenn die Prognose ungünstig ist. Möglicherweise werden die Konsequenzen der Behandlung nicht ausreichend kommuniziert, so eine aktuelle Studie. Arch Intern Med 2007; 167: 2509–2515

Arch Intern Med 2007; 167: 2509–2515

In der prospektiven Beobachtungsstudie untersuchten J.E. Nelson et al. die Informationsbedürfnisse von 100 Patienten bzw. ihrer Angehörigen (meist erwachsene Kinder) in Bezug auf lebenserhaltende Maßnahmen und mechanische Beatmung bei chronisch Schwerstkranken. Die

Patienten aus 5 Intensivstationen eines New Yorker Universitätskrankenhauses waren im Median 74 Jahre alt und hatten innerhalb der letzten 3 bis 7 Tage eine elektive Tracheotomie zur künstlichen Beatmung erhalten. Ein 18-teiliger Fragebogen untersuch-

te die Information zu 6 übergeordneten Themen:

- 1 Art und Schwere der Erkrankung und Behandlung,
- 2 die Prognose inklusive dauerhafter Beatmungspflichtigkeit, funktionellen Einschränkungen und Lebensqualität,
- 3 die Folgen der Behandlung für den Patienten, auch hinsichtlich belastender Symptome durch die Beatmung,
- 4 mögliche Komplikationen der Behandlung,
- 5 voraussichtlicher Pflegebedarf im Anschluss an die stationäre Betreuung,
- 6 Alternativen zur Fortsetzung der Behandlung.

Insgesamt empfanden 78% der Antwortenden Informationen als wichtig für die Entscheidungsfindung zur Tracheotomie, bei 16 der erfragten 18

Items waren es sogar 98%. Tatsächlich hatten die Befragten im Median aber nur zur Hälfte der aufgelisteten Punkte Informationen erhalten, 95% berichteten, sie wären zu einem Viertel der Fragen überhaupt nicht aufgeklärt worden. Alle gaben an, zu mindestens einem Punkt nicht informiert worden zu sein. Am häufigsten war noch über die Art der Erkrankung, den Eingriff und die unmittelbaren Folgen (z.B. auf Sprache und Nahrungsaufnahme) aufgeklärt worden, schon seltener über kurzfristige Konsequenzen wie störende Symptome, Komplikationen oder das Mortalitätsrisiko im Krankenhaus. Die von den Teilnehmern als wichtig eingestuften Punkte „wahrscheinlicher funktioneller Status bei Entlassung“ und „1-Jahres-Prognose“ waren bei 76 bzw. 80% der Teilnehmer gar nicht angesprochen worden.

● Fazit

Nach diesen Ergebnissen fallen Patienten und Angehörige die Entscheidung zur künstlichen Beatmung, ohne ausreichend informiert zu sein und die Folgen verstanden zu haben. Insbesondere auch die schwierigen Themen der Prognose und der nachstationären Pflegebedürftigkeit werden als wichtig empfunden und sollten thematisiert werden, so die Autoren.

Friederike Klein

Impressum

BDI aktuell wird vom Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. herausgegeben und erscheint im Georg Thieme Verlag KG. Die Zeitung erscheint monatlich mit Doppelnummer im August/September. BDI-Mitglieder erhalten BDI aktuell im Rahmen ihres BDI-Mitgliedsbeitrags.

Berufsverband Deutscher Internisten (BDI) e.V. • www.BDI.de • Schöne Aussicht 5, 65193 Wiesbaden • Tel.: 0611/181 33-0 • Fax: 0611/181 33-50 • E-Mail: info@BDI.de • Präsident: Dr. med. Wolfgang Wesiack • Geschäftsführer: RA Helge Rühl

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York • www.thieme.de • Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart • Tel.: 0711/8931-0, Fax: 0711/8931-235 • E-Mail: BDI-aktuell@thieme.de

Redaktion:

Chefredakteur: Dr. med. Hans-Friedrich Spies (HFS), V.i.S.d.P. • Redaktion (Mantelteil): Dr. med. Stefanie Conrads (SC) • Layout-Entwurf (Mantelteil): Michael Zimmermann • Herstellung, Layout und Layoutentwurf (Kongresse & Services): Andrea Hartmann • Redaktion und Layout (Kongresse & Services): Sabine Kloos • Druck: L.N. Schaffrath, Marktweg 42–50, 47608 Geldern

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Dr. Rosa Bellmann-Weiler, V. Fischer, Dr. Kristina Groh, Stephanie Hügler, Friederike Klein, Dr. A. Koczulla, Dr. Stefan Krzossok, C. Pelzer, Renate Ronge, Birgit Schirach, Klaus Schmidt, Dr. Nasser Semmo, C. Vogelmeier, PD Dr. Axel von Bierbrauer, G. Weiss, Dr. Johannes Weiß

Anzeigenverwaltung/-leitung: Manfred Marggraf, pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH, Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart, Tel.: 0711/8931-464, Fax: 0711/8931-470, E-Mail: manfred.marggraf@pharmedia.de • Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 6.

Kleinanzeigen schicken Sie bitte an die BDI-Geschäftsstelle (Adresse s.o.) oder an rbornemann@bdi.de

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass die Autoren und der Verlag große Sorgfalt daran verwandt haben, dass diese Angabe dem Wissensstand bei Fertigstellung der Zeitung entspricht. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitung abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen. Geschützte Warennamen werden nicht in jedem Fall besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Copyright: Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 617 bzw. 223). Alle Rechte vorbehalten.

Neurologie

Hilft Rituximab bei Multipler Sklerose?

Es gibt zunehmend Hinweise, dass in der Genese der Multiplen Sklerose neben T-Zellen auch B-Lymphozyten und humorale Immunmechanismen eine wesentliche Rolle spielen. S. L. Hauser et al. untersuchten nun, ob der monoklonale Antikörper Rituximab, der sich gegen CD20-positive B-Zellen wendet, die Erkrankung beeinflusst. *N Engl J Med 2008; 358: 676–688*

An der doppelblinden Phase-II-Studie nahmen 104 Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS) teil, die im Jahr vor Studienbeginn mindestens einen Schub erlitten hatten. Sie erhielten randomisiert an den Tagen 1 und 15 entweder 1000 mg Rituximab (n=69) oder Plazebo (n=35) als Kurzinfusion. In regelmäßigen Abständen fanden körperliche Untersuchungen, Labortests sowie Magnetresonanztomographien (MRT) des Gehirns statt. Die Studie erstreckte sich über insgesamt 48 Wochen. Primärer Endpunkt war die Anzahl an

Gadoliniumverstärkten Läsionen, die in den MRTs der Wochen 12, 16, 20 und 24 auffielen. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem der Anteil an Patienten mit einem erneuten Schub und die jährliche Rate an Schüben.

Patienten, die Rituximab erhalten hatten, zeigten im Vergleich zur Plazebogruppe in den Wochen 12, 16, 20 und 24 signifikant weniger Gadolinium-verstärkte Läsionen im MRT (0,5 vs. 5,5). Dies entsprach einer Risikoreduktion von 91%. Auch die Zahl neu aufgetretener Läsionen lag bei ihnen

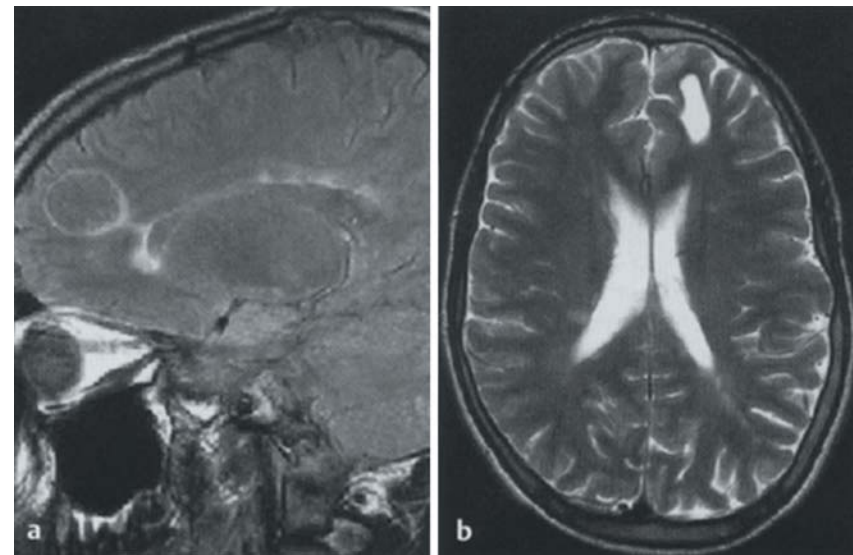
signifikant niedriger (0,2 vs. 4,5). Diese Befunde dauerten bis Woche 48 an. Der Anteil an Patienten mit Schüben war in der Rituximab-Gruppe im Vergleich zu Plazebo ebenfalls geringer (14,5% vs. 34,3% in Woche 24 und 20,3% vs. 40,0% in Woche 40). Nebenwirkungen innerhalb von 24 Stunden nach der ersten Infusion waren unter Verum häufiger, jedoch zumeist leicht bis mäßig. Nach der zweiten Infusion war die Rate an unerwünschten Wirkungen in beiden Gruppen vergleichbar.

● Fazit

Ein einzelner Zyklus mit Rituximab konnte bei Patienten mit schubweise verlaufender MS die Anzahl der im MRT sichtbaren Läsionen und der klinischen Schübe für 48 Wochen reduzieren, so die Autoren.

● Kommentar zur Studie

Auch wenn die Mechanismen, die der Wirkung von Rituximab bei MS zugrunde liegen, nicht bekannt sind, legen die Ergebnisse der Studie nach



Chronisch progrediente Verlaufsform der Multiplen Sklerose (Bild: D. Uhlenbrock, M. Forsting. MRT und MRA des Kopfes. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2007).

den Worten von H. F. McFarland nahe, dass die Rolle der B-Zellen bei der Erkrankung näher untersucht werden muss. Die Arbeit lasse nach wie vor viele Fragen offen: etwa, wie lange der Behandlungseffekt anhalte. Oder wie die Erkrankung fortschreite, und vor allem, welche Formen von

eher seltenen Nebenwirkungen es gebe. Auch wenn dieser Ansatz neue Behandlungsoptionen und ein besseres Verständnis des Krankheitsprozesses biete, könnte er ebenso unerwartete Probleme mit sich bringen. *N Engl J Med 2008; 358: 664–665*

Dr. med. Johannes Weiß

Kurzmitteilung

KHK-Risiko bei Resistenz gegenüber Acetylsalicylsäure

Der Einsatz der Acetylsalicylsäure (ASS) zur Senkung des Risikos für Myokardinfarkte oder Schlaganfälle bei Patienten mit koronaren Herzkrankungen (KHK) ist unbestritten. Dennoch sprechen einige der Patienten nur ungenügend auf die ASS an und benötigen weitere Thrombozytenaggregationshemmer. Hier spricht man von einer Resistenz gegenüber ASS. G. Krasopoulos et al. fassten nun die Ergebnisse von 20 Studien, welche die Auswirkungen einer solchen Resistenz auf kardiovaskuläre Ereignisse untersuchten, in einer Metaanalyse zusammen. Die insgesamt 2930 KHK-Patienten hatten täglich zwischen 75 und 325 mg ASS erhalten. 28% davon wurden als resistent eingestuft – Frauen und Patienten mit vorangegangener Beeinträchtigung der Niere waren häufiger betroffen. Bei KHK-Patienten mit einer Resistenz gegenüber ASS war, unabhängig von den klinischen Symptomen, das Risiko für Todesfälle, neue zerebrovaskuläre Ereignisse oder für ein akutes Koronarsyndrom erhöht. Trotzdem empfehlen die Autoren auch weiterhin die Verschreibung der ASS. Um

(*BMJ 2008; DOI:10.1136/bmj.39430.529549.BE*)

Transfusionsmedizin

Alte Blutkonserven beeinträchtigen die Prognose

Die Lagerung von Blutkonserven wirkt sich auf Struktur und Funktion der Blutzellen aus. Dass die Lagerungsdauer von Blutkonserven vor einer Transfusion bei kritisch Kranken die Prognose beeinflussen kann, belegten nun C. G. Koch et al. *N Engl J Med 2008;358:1229–1239*

Die Autoren werteten retrospektiv die Daten von über 6000 kardiologischen Patienten aus, die zwischen 1998 und 2006 in einer amerikanischen Klinik operiert worden waren. Ihnen standen die Angaben über alle perioperativ verbrauchten Konserven zur Verfügung. So konnte rekonstruiert werden, wie viele Blutkonserven mit welcher Lagerungsdauer jeder Patient erhielt. Zwei Patientengruppen wurden gebildet: In der ersten Gruppe hatten die Patienten nur „frische“ Konserven erhalten. Die Lagerungsdauer lag unter 14 Tagen. In der zweiten Gruppe wurden nur „alte“ Konserven verwendet, die mindestens schon seit 14

Tagen lagerten. In den USA dürfen Blutkonserven bis zu 42 Tage gelagert werden. Die Zuordnung von Blutkonserven und Patienten erfolgte im Rahmen der üblichen Routine durch das Labor. Die Komplikationsraten erfasste die Klinik im Rahmen der Qualitätskontrolle. 2872 Patienten hatten 8802 frische Blutkonserven erhalten. In der Vergleichsgruppe erhielten 3130 Patienten 10 782 ältere Blutkonserven. Die Patienten waren in beiden Gruppen ca. 70 Jahre alt und hatten ein identisches kardiovaskuläres Risikoprofil. In beiden Gruppen wurden zum Eingriff im Median 2 Konserven benötigt. Die Lagerungsdauer der Blutkon-

serven hatte einen entscheidenden Einfluss auf die Patientenprognose. So lag die Krankenhausmortalität in der Gruppe mit den kurz gelagerten Konserven bei 1,7%. Bei Patienten, die länger gelagertes Blut erhielten, stieg die Krankenhausmortalität auf 2,8%. In der Gruppe mit dem frischen Blut mussten 5,6% der Patienten beatmet werden. Wurde älteres Blut transfundiert, stieg diese Rate auf 9,7%. Die gleiche Tendenz fanden die Autoren auch für die Sepsisanfälligkeit, das Multiorganversagen und die Langzeitmortalität.

● Fazit

Die Lagerungszeit der Blutkonserven muss vor ihrer Transfusion beachtet werden. Sie sollte als möglicher Risikofaktor für multiple Organfunktionsstörungen, speziell bei kritisch Kranken, mit in die Indikationsstellung der Transfusion eingehen, so die Autoren.

● Kommentar zur Studie

J. W. Adamson bewertet in seinem Editorial die Studie als Indiz dafür, dass Blutkonserven nicht nur ein Infektionsrisiko darstellen. Während dieses mittlerweile minimiert wurde, zeigen sich nun Risiken, die auf die Blutkonserven selbst zurückzuführen sind. Neben der transfusionsbedingten Lungenfunktionsstörung (TRALI) und der Immunsuppression zeigt sich jetzt mit der Lagerungsdauer ein weiteres Risiko. Auch wenn es, aufgrund des retrospektiven Studiendesigns und der speziellen Situation in der Kardiologie, schwierig ist, allgemeingültige Schlüsse aus der Studie zu ziehen. Eine prophylaktische Verkürzung der Lagerungszeit von Blutkonserven, als mögliche Konsequenz aus der Studie, ist zudem unpraktikabel. Aus logistischen Gründen würde dies einer Verknappung von Blutkonserven führen. Deshalb empfiehlt Adamson, vermehrt blutsparende Operationsverfahren einzusetzen und postoperativ die Blutbildung zu stimulieren. *N Engl J Med 2008;358: 1295–1296*

Renate Ronge

Anzeige
224 x 80

Patienteneinwilligung: Was tun bei Problemfällen?

Vor jede ärztliche Handlung hat die Rechtsprechung das Aufklärungsgespräch gesetzt. Doch nicht alle Mediziner kommen dieser Pflicht fachgerecht nach. Dabei ist eine qualifizierte Aufklärung unverzichtbar, wenn ein Patient rechtswirksam in eine Maßnahme einwilligen soll. Allerdings ist dies nicht immer ganz einfach.

Formal stellt jeder ärztliche Eingriff eine Körperverletzung dar. Dies gilt nicht nur für Operationen, sondern auch für diagnostische Maßnahmen oder solch banale Dinge wie Blutentnahmen und Medikamentengaben. Denn als Körperverletzung im Sinne der Paragraphen 223 ff. des Strafgesetzbuches (StGB) und 823 I des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) ist jede Handlung zu werten, welche die körperliche Integrität berührt. Dabei ist es für die formaljuristische Beurteilung völlig unerheblich, ob ein Eingriff indiziert ist und mit der nötigen ärztlichen Sorgfalt durchgeführt wird oder nicht. Körperverletzung bleibt Körperverletzung. Und die ist prinzipiell strafrechtlich verfolgbar, mit allen Konsequenzen wie Geld- oder Gefängnisstrafen. Damit nun nicht jede ärztliche Be-

● Informierte Einwilligung

Damit der Patient einer medizinischen Maßnahme zustimmen kann, muss er zunächst einmal in laienge-rechter Form darüber aufgeklärt werden. Hat er alles begriffen und ist einverstanden, spricht man von der so genannten „informierten Einwilligung“, eingedeutscht vom englischen „informed consent“. Wesentlich ist hierbei das Gespräch mit dem Arzt, aus dem der Patient alle wichtigen Informationen beziehen kann und dabei auch Gelegenheit hat, nachzufragen. Die Rechtsprechung unterscheidet zwei Hauptformen der Aufklärung: die therapeutische oder Sicherungsaufklärung und die Selbstbestimmungsaufklärung, die sich noch einmal in Verlaufs- und Eingriffsaufklärung untergliedert. Bei der therapeutischen Aufklärung informiert der Arzt den Patienten darüber, was dieser selbst tun muss, um den Heilungserfolg zu gewährleisten bzw. keinen Schaden zu erleiden. Also etwa, dass er nach einer Arthroskopie das Bein nicht sofort voll belasten oder nach einer Siedierung im Rahmen ambulanter Eingriffe nicht Auto fahren darf. Auch der Hinweis auf Medikamentenunverträglichkeiten fällt unter diese Kategorie.

Die Verlaufs-aufklärung informiert über Befunde, Diagnosen, das geplante Vorgehen sowie Erfolg-

schanzen und Versagerquoten. Sinn der Eingriffsaufklärung ist es, den Patienten über die mit einer Maßnahme verbundenen Gefahren zu informieren, insbesondere über unerwünschte Folgen oder Nebenwirkungen. Gibt es Behandlungsmethoden, die eine echte Alternative darstellen, so ist der Arzt dazu verpflichtet, dem Patienten auch das zu sagen. Wichtig ist der Zeitpunkt der Aufklärung: dem Patienten muss nach dem Gespräch ausreichend Bedenkzeit bleiben, bevor er zustimmt. Anders ist es bei Notfällen. Hier reicht es aus, unmittelbar vor einem Eingriff aufzuklären. Generell gilt: je dringlicher eine Maßnahme, desto knapper kann die Aufklärung ausfallen und desto weniger Bedenkzeit ist erforderlich.

● Unterschrift erleichtert Beweis-pflicht

Viele Ärzte glauben, dass man den Patienten nach dem Gespräch auf einem Vordruck unterschreiben lassen muss. „Es überrascht zwar viele, aber eine schriftliche Einwilligung ist eigentlich gar nicht erforderlich“, klärt Dr. iur. Dr. med. Rainer Erlinger (Kanzlei Ulsenhaimer & Friederich, München) auf, Mitglied des wissenschaftlichen Beirats der Deutschen Gesellschaft für Medizinrecht. Notwendig sei



Dr. iur. Dr. med.
Rainer Erlinger

dies nur in bestimmten, gesetzlich festgelegten Belangen, beispielsweise bei Arzneimittelprüfungen. „In allen anderen Fällen gibt es keinen Formzwang, der eine Unterschrift erfordert“, erläutert der Jurist. Prinzipiell ist dies vernünftig, denn ansonsten müsste man den Patienten konsequenterweise bei jeder Blutentnahme oder Medikamentengabe unterschreiben lassen. Formal erfolgt aber auch hier eine Aufklärung, und der Patient erteilt sein Einverständnis. Der Experte rät allerdings dennoch mit Nachdruck zur gängigen Praxis der Unterschrift bei allen Eingriffen: Der Arzt, bei dem ja die Beweislast liegt, hat es im Falle eines Rechtsstreits mit einem schriftlichen Dokument leichter.

● Unsicherheit bei den Ärzten

Nicht immer jedoch ist es so einfach. Auf Intensivstationen sind Ärzte häufig mit bewusstlosen Patienten konfrontiert, bei denen Aufklärung und Einverständnis nicht ohne weiteres möglich sind. Was hierbei zu beach-

ten ist, wissen Mediziner oft nicht. Erst kürzlich erschien in der Amerikanischen Fachzeitschrift Archives of Internal Medicine eine Studie, die belegt, wie unsicher sich US-amerikanische Intensivärzte darüber sind, ob sie bei bewusstlosen Patienten einen HIV-Test ohne deren Einverständnis durchführen dürfen. Nur rund ein Viertel von ihnen konnte die rechtliche Situation korrekt einordnen. Bei einem Multiple-Choice-Fragebogen mit vier Antwortmöglichkeiten entsprach dies allerdings auch der Zufallswahrscheinlichkeit (Arch Intern Med 2007; 167: 2323-2328).

Gerade den HIV-Test an Bewusstlosen hält Prof. Dr. med. Georg Marckmann, stellvertretender Direktor des



Prof. Dr. med.
Georg Marckmann

Instituts für Ethik und Geschichte der Medizin an der Universität Tübingen, für problematisch. „Jede Maßnahme am Patienten erfordert dessen Zustimmung. Man kann also nicht einfach eine Infektionsdiagnostik machen, ohne dass er eingewilligt hat. Auch dann nicht, wenn er bewusstlos ist“, erklärt Marckmann. Aus ethischer Sicht sieht er zwei Ausnahmen von dieser Regel: zum einen, wenn das Ergebnis für die weitere Behandlung des bewusstlosen Patienten einen signifikanten therapeutischen Nutzen hätte. Allerdings ist es nach seiner Auffassung auch hier erforderlich, einen gesetzlichen Vertreter zustimmen zu lassen. Die andere Ausnahme besteht für ihn bei Nadelstichverletzungen. Hier hält er es für ethisch durchaus vertretbar, auch ohne Zustimmung einen HIV-Test zu machen, da dies erhebliche Konsequenzen für eine eventuelle Postexpositionsprophylaxe des Verletzten hätte. „Der potenzielle Nutzen für Arzt oder Krankenschwester ist hier ethisch höher zu werten als der Eingriff in das Persönlichkeitsrecht des bewusstlosen Patienten“, sagt er.

● Mutmaßlicher Patientenwille maßgeblich

Generell empfiehlt sich bei bewusstlosen, also nicht zustimmungsfähigen Patienten, folgendes Vorgehen: Verliert jemand akut das Bewusstsein, etwa bei einem Verkehrsunfall, gilt zunächst, dass der Arzt nach einem erklärten Willen, beispielsweise in Form einer Patientenverfügung, handeln muss. Liegt diesbezüglich nichts vor, muss er versuchen, den mutmaßlichen Willen zu ermitteln, z.B. in einem Gespräch mit den Angehörigen. Ist auch das nicht möglich oder die Zeit dafür zu knapp, ist zu tun, was gemeinhin als vernünftig gilt. Soweit kein gegenteiliger Wille bekannt ist, kann jeder Arzt einen solchen Patienten also stets lege artis akut versorgen. Steht mehr Zeit zur Verfügung, sieht es anders aus: Hier ist das Einverständ-

nis eines gesetzlichen Vertreters erforderlich. Gibt es den nicht und liegt auch keine Vollmacht des Patienten vor, ist das Vormundschaftsgericht einzuschalten. Dies gilt ebenfalls, wenn es um Ehepartner oder Eltern geht: Die Angehörigen sind nicht berechtigt, in einen Eingriff einzuwilligen. Auch hier muss zunächst das Vormundschaftsgericht angerufen und ein Betreuungsverfahren eingeleitet werden. In der Regel werden dann Kinder oder Ehepartner mit der Betreuung beauftragt. Das Vormundschaftsgericht kann aber auch im Bedarfsfall zunächst einen Arzt der Station vorläufig als Betreuer bestellen, um die weitere notwendige Behandlung zu gewährleisten. Anwalt Erlinger empfiehlt Kliniken, in denen solche Fälle häufiger vorkommen, schon im Vorfeld aktiv den Kontakt zum Vormundschaftsgericht zu suchen. „Man kann sehr gut einmal den zuständigen Richter zu einem Gespräch auf die Station einladen, und dann ein erleichtertes Procedere vereinbaren, beispielsweise per Fax. Dies macht es allen Beteiligten wesentlich einfacher und es geht vor allem schneller“, sagt er. Auch hier gilt jedoch, dass der Arzt in dringlichen Notfällen, die keinen Zeitaufschub dulden, zunächst einmal nach dem mutmaßlichen Willen des Patienten oder der gebotenen Vernunft (be)handeln darf.

● Wer hat das Sorgerecht?

Bei Kindern dagegen sind grundsätzlich die Erziehungsberechtigten für die Einwilligung zuständig. Als Arzt sollte man nicht den Fehler machen, davon auszugehen, dass der anwesende Elternteil automatisch das Sorgerecht besitzt. „Bei der hohen Rate an Scheidungen und außerehelichen Kindern, die wir heutzutage haben, sollte sich der Arzt im Zweifelsfall vergewissern, ob der erschienene Elternteil überhaupt das Sorgerecht hat. Zudem müssen generell bei gemeinsamem Sorgerecht nach dem Gesetz beide Eltern mit einer Behandlung einverstanden sein“, warnt Erlinger daher. Zur Vereinfachung hat der Bundesgerichtshof (BGH) ein Stufenschema entwickelt. Es sieht vor, dass man bei Routineeingriffen, wie Wundversorgungen oder Impfungen, davon ausgehen darf, dass der anwesende Elternteil vom nicht erschienenen dazu bevollmächtigt ist, in die Behandlung einzuwilligen. Bei allen anderen Eingriffen müssen aber beide Eltern zustimmen, entweder durch Vollmacht oder Anwesenheit. Der Arzt sollte sich auf alle Fälle dessen vergewissern. Jugendliche zwischen 14 und 18 Jahren können prinzipiell selbst entscheiden, wenn sie in ihrer Entwicklung reif genug erscheinen. Dies muss der Arzt beurteilen. „Ich rate aber dringend dazu, solche Fälle sorgfältig zu dokumentieren“, sagt Erlinger. Er empfiehlt, bei größeren Eingriffen oder Zweifelsfällen sich eher dafür zu entscheiden, die Eltern hinzu zu ziehen.

● Behandlung kann angeordnet werden

Verweigern diese eine medizinisch erforderliche und eventuell sogar lebensnotwendige Maßnahme bei ihren Kindern, können Ärzte das Familiengericht anrufen, das dann eine Behandlung anordnen kann. In Notfällen mit Gefahr für das Kind kann und muss der Arzt auch ohne gerichtliche Anordnung handeln. Grundsätzlich darf zwar jeder Einwilligungsfähige eine Behandlung ablehnen, auch wenn diese sinnvoll und notwendig ist. Muss jedoch ein Stellvertreter einwilligen, seien es die Eltern oder ein Betreuer, dann ist dieser an das Wohlergehen des Patienten gebunden. „Entscheiden sich Eltern gegen eine medizinisch notwendige Maßnahme, dann ist es sowohl ethisch als auch rechtlich geboten, ihnen für diesen Bereich das Sorgerecht zu entziehen und eine Behandlung sicher zu stellen“, erläutert Medizinethiker Marckmann.

● Entscheidungsfreiheit des Patienten

Wie sieht es nun aber aus, wenn ein-sichts- und einwilligungsfähige Erwachsene medizinisch erforderliche Eingriffe ablehnen, möglicherweise sogar lebensnotwendige? „Prinzipiell gibt es keine Vernunftshoheit des Arztes“, stellt der Jurist Erlinger klar. Der willensfähige Patient kann also stets wählen was er will, auch wenn die Entscheidung für den Arzt noch so unsinnig erscheinen mag. Der Anwalt empfiehlt für solche Fälle eine ausführliche Dokumentation. „Eine Unterschrift auf dem Standardvordruck reicht bei einem nachfolgenden Rechtsstreits in der Regel nicht aus“, warnt der Anwalt. Er rät daher, auf dem Formular zu vermerken, dass man den Patienten in einer für ihn verständlichen Weise auf die drohenden Gefahren hingewiesen hat. „Es sollte dabei unbedingt das Wort ‚Lebensgefahr‘ auftauchen oder festgehalten werden, dass der Patient bei Verweigerung der Behandlung versterben kann, falls dies zutrifft“, unterstreicht Erlinger. Auch Ethiker Marckmann stellt die Entscheidungsfreiheit des Patienten heraus: „Ist er einsichts- und willensfähig, muss man einen solchen Entschluss akzeptieren.“ Er hält es jedoch für geboten, mit ihm zu sprechen und zu versuchen, die Ursachen seiner Ablehnung zu ergründen und ihn von der Notwendigkeit einer Maßnahme zu überzeugen. „Hat man aber alles getan, so ist es ethisch durchaus vertretbar, nichts weiter zu unternehmen und die Entscheidung zu akzeptieren“, sagt Marckmann.

Dr. med. Johannes Weiß

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 133: 280-281). Alle Rechte vorbehalten.



Diesen Beitrag hören:
www.thieme.de/dmw