

Akutes Abdomen

Das akute Abdomen aus internistischer Sicht

Das akute Abdomen ist keine eigenständige Erkrankung, sondern eine Zustandsbeschreibung: innerhalb eines Tages entwickelnde progrediente Bauchschmerzen, die in der Regel mit einer lokalen oder diffusen Abwehrspannung der Bauchdecke einhergehen [7, 9]. Es ist eines der wichtigsten viszeralmedizinischen Krankheitsbilder, das interdisziplinär in enger Zusammenarbeit zwischen Internisten und Viszeralchirurgen betreut werden muss.

Wesentliches Ziel hierbei ist die Verkürzung der Zeitintervalle [2, 6] zwischen Symptombeginn, Arztkontakt, Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Hierbei gilt es, Risikopatienten (z. B. für eine Mesenterialarterienischämie) zu erkennen und sie bereits im Vorfeld auf die Symptome eines akuten Abdomens hinzuweisen.

kurzgefasst

Das akute Abdomen muss interdisziplinär in enger Zusammenarbeit zwischen Internisten und Viszeralchirurgen betreut werden. Wesentliches Ziel hierbei ist die Verkürzung der Zeitintervalle zwischen Symptombeginn, Arztkontakt, Diagnosestellung und Therapieeinleitung.

Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen zum akuten Abdomen liegen praktisch nicht vor. Das akute Abdomen wird gemäß ICD-10-GM (2006) Ver-

schlüsselung als R 10.0 kodiert, die meisten Fälle werden aber organbezogen dokumentiert. So wurden im Helios Klinikum Krefeld, einem Maximalversorger mit über 1000 Betten, in den Jahren 2006 bis 8/2008 0,14 x 10⁻³ % der Aufnahmen als akutes Abdomen (R 10.0) bei 0,013 % organbezogenen Diagnosen (s. u.) erfasst.

kurzgefasst

Epidemiologische Untersuchungen fehlen, da das akute Abdomen in der Regel organbezogen dokumentiert wird.

Symptome

Die Schmerzcharakteristik des akuten Abdomens kann grundsätzlich lokalisiert, diffus, konstant, zunehmend bzw. krampfartig sein und bereits frühzeitig auf die Ursache der Beschwerden hinweisen (Tab. 1). Hilfreich ist die systematische Anamnese mit Klärung der fünf W-Fragen:

- ▶ Wann (Nach welchem Ereignis? Nachts?),
- ▶ Wie (Schmerzcharakter? Ausstrahlung?),
- ▶ Wie lange (Beginn? zeitlicher Verlauf?),
- ▶ Warum (Beziehung zu vorangegangenen Ereignissen? Vorerkrankungen? Medikamenteneinnahme?),
- ▶ Wo (Lokalisation im Bauchraum?).

Die Stärke der Schmerzen und die Schnelligkeit des Schmerzbegins korrelieren hierbei mit der Lebensbedrohlichkeit der Notsituation. Bei Kindern, älteren oder immunkompromittierten (cave: Kortisontherapie!) Patienten ist die Symptomatik häufig verschleiert. Hier können mehr die vegetativen Symptome mit Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus und Stuhilverhalt bzw. Fieber und Kreislaufinsuffizienz führend sein. Das Charakteristikum der Symptomatik bei der akuten Darmischämie ist,

Tab. 2 Symptome des akuten Abdomens bei mesenterialer Ischämie.

Symptome der Darmischämie	Häufig: uncharakteristisch Embolie: Dreiteilung in ▶ kolikartige, sog. viszerale Schmerzen im medialen Oberbauch mit reflektorischem Erbrechen, Diarrhoen, Schockzustand ▶ freies Intervall (sog. „fauler Frieden“) mit Darmparalyse und Darmdistension, Hämokonzentration, Azidose ▶ Nekrose mit Intoxikation und diffusem Peritonismus, protrahiertem Schock, Organversagen ▶ Vegetative Symptomatik: Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Stuhilverhalt, Fieber, Kreislaufinsuffizienz.
Risikofaktoren für Darmischämie	höheres Alter (> 50 Jahre) chronische Herzinsuffizienz Arrhythmien kürzlicher Myokardinfarkt Hypotension Sepsis nicht-okklusive Mesenterialischämie nach Herzoperationen und Dialyse frühere Arterienembolien Vaskulitis Z. n. tiefer Beinvenenthrombose Gerinnungsstörungen (Protein-S- und -C-Mangel, Antithrombin-III-Defizienz, aktivierte Protein C Resistenz) chronische postprandiale Bauchschmerzen

dass nichts charakteristisch ist. Obwohl das Leitsymptom Abdominalschmerz im Vordergrund steht, sind die Beschwerden gerade in der entscheidenden Frühphase variabel. Die klassische Dreiteilung (Tab. 2) findet sich nur bei der Embolie. Die Symptomatik ist hierbei oft schleichend und im Verlauf wechselnd bzw. protrahiert. Aus diesem Grund ist bereits im Vorfeld ein Augenmerk auf die Risikofaktoren zu werfen (Tab. 2) und sind die Patienten bereits frühzeitig auf die Möglichkeit einer akuten Darmischämie aufzuklären. Kürzlich wurde die nicht-okklusive Mesenterialischämie insbesondere nach Herzoperationen und Dialyse beschrieben. Auch eine Anamnese mit früheren Arterienembolien, Vaskulitis, tiefer Beinvenenthrombose, Gerinnungsstörungen (Protein-S- und -C-Mangel, Antithrombin-III-Defizienz, aktivierte Protein-C-Resistenz) oder chronischen postprandialen Bauchschmer-

zen prädestiniert Patienten für eine akute Mesenterialischämie. Ein wesentlicher Prognosefaktor der seit Jahrzehnten unverändert hohen Mortalität von über 80 % ist die Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Klinikeintritt, Diagnosestellung und Therapie. So vergehen in mehr als der Hälfte der Fälle mehr als 36 Stunden vom Symptombeginn bis zum Arztkontakt bzw. bis zur Diagnosestellung [2, 6].

kurzgefasst

Leitsymptom sind progrediente Bauchschmerzen mit einer lokalen oder diffusen Abwehrspannung der Bauchdecke. Bei Kindern, älteren oder immunkompromittierten (cave: Kortisontherapie) Patienten und bei der akuten Mesenterialischämie ist die Symptomatik häufig verschleiert. Wichtigstes Ziel ist die Erkennung und Aufklärung von Risikopatienten.

Tab. 1 Schmerzlokalisierung und Ursachen modifiziert nach AWMF-Leitlinie Bauchschmerz Nr. 068/004 [3, 7].

Rechter Oberbauch	Linker Oberbauch	Rechter Unterbauch	Linker Unterbauch
Urogenitale Organe Niere (kolikartige Schmerzen) Nieren-Ureterkonkrement (Anhaltende Schmerzen) Pyelonephritis	Urogenitale Organe Niere (kolikartige Schmerzen) Nieren-Ureterkonkrement (Anhaltende Schmerzen) Pyelonephritis	Urogenitale Organe Niere (kolikartige Schmerzen) Nieren-Ureterkonkrement Hoden (anhaltende Schmerzen) Hodentorsion	Urogenitale Organe Niere (kolikartige Schmerzen) Nieren-Ureterkonkrement Hoden (anhaltende Schmerzen) Hodentorsion
Pankreas (heftig anhaltende, gürtelförmige Schmerzen, in den Rücken ausstrahlend) Akute Pankreatitis Pankreastumor	Pankreas (heftig anhaltende, gürtelförmige Schmerzen, in den Rücken ausstrahlend) Akute Pankreatitis Pankreastumor	Blase (brennende, anhaltende, kolikartige Schmerzen) Akuter Harnverhalt, akute Zystitis	Blase (brennende, anhaltende, kolikartige Schmerzen) Akuter Harnverhalt, akute Zystitis
Leber, Gallenblase/-wege (kolikartige Schmerzen) Akuter Zystikusverschluss Akute Cholezystitis Cholelithiasis (anhaltende Schmerzen) Gallenblasenempyem, Cholangitis, Hepatitis, Leberabszess, akute Leberstauung	Milz (anhaltender, dumpfer oder stechender Schmerz, teilweise atemabhängig) Links-subphrenischer Abszess Milzinfarkt/ruptur	Darm (anhaltende oder kolikartige Schmerzen) Divertikulitis Stenosierte Zökumkarzinom	Darm (anhaltende oder kolikartige Schmerzen) Divertikulitis Sigmakarzinom
Magen, Duodenum (nahrungsabhängige, dumpfe, konstante oder kolikartige Schmerzen) Duodenalulkus Magenulkus	Magen, Duodenum (nahrungsabhängige, dumpfe, konstante oder kolikartige Schmerzen) Magenulkus	Gynäkologische Organe (ziehende, dumpfe Schmerzen) Adnexitis, Adnexprozess, Ovarialtorsion, Mittelschmerz, Gravidität, Extrauterin gravidität	Gynäkologische Organe (ziehende, dumpfe Schmerzen) Adnexitis, Adnexprozess, Ovarialtorsion, Mittelschmerz, Gravidität, Extrauterin gravidität
Lunge, Pleura (diffuse, atemabhängige Schmerzen) Rechts-basale Pleuritis/Pneumonie	Lunge, Pleura (diffuse, atemabhängige Schmerzen) Links-basale Pleuritis/Pneumonie	Appendix (anhaltend mit mit evtl. rascher Zunahme der Stärke, heftig, verstärkt beim Laufen, Hüpfen, häufig periumbilikal beginnend Akute Appendizitis	
Appendix Akute Appendizitis bei retrozökaler Appendi	Herz Herzinfarkt	Lymphadenitis mesenterialis	
	Inkarzerierte Hiatushernie	Meckel-Divertikulitis	
Viral/bakterielle Gastroenteritis (kolikartig, initial Oberbauch, dann periumbilikal, diffus)	Viral/bakterielle Gastroenteritis (kolikartig, initial Oberbauch, dann periumbilikal, diffus)	Enteritis regionalis (M. Crohn)	



Abb. 1 Mesenterialinfarkt: Echoarme auf 5–8 mm verdickte Dünndarmwände ohne nachweisbare Vaskularisation im Farbdoppler (Bild aus dem Kapitel Akutes Abdomen, G. von Klinggräff, in Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose. Hrsg. K. Seitz et al. Georg Thieme Verlag KG 2008).

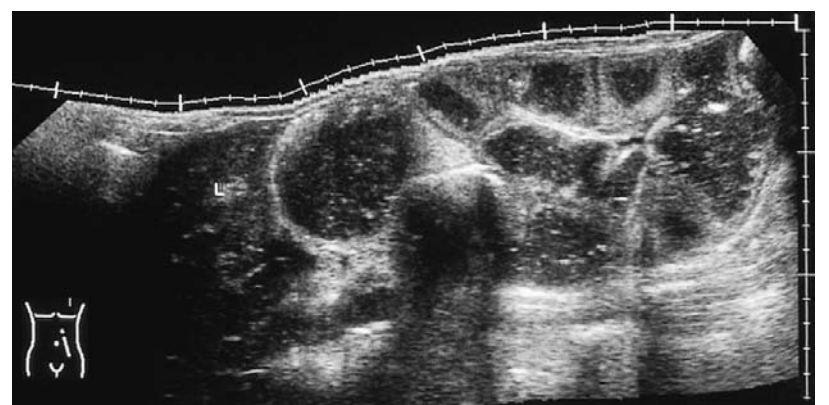


Abb. 2 Darmverschluss: Multiple flüssigkeitsgefüllte Darmschlingen (Bild aus dem Kapitel Akutes Abdomen, G. von Klinggräff, in Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose. Hrsg. K. Seitz et al. Georg Thieme Verlag KG 2008).

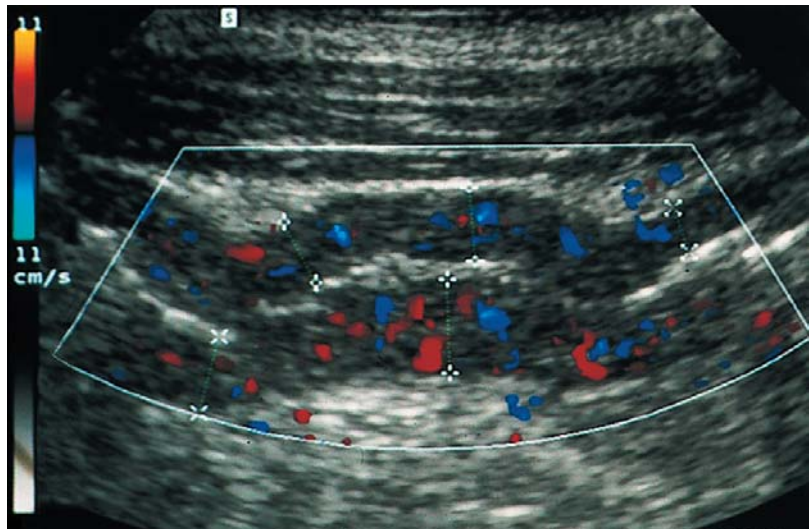


Abb. 3 Schmerzen im Mittelbauch bei Morbus Crohn. Echoarme Wandverdickung im Bereich der letzten Ileumschlinge mit deutlich vermehrter Durchblutung als Ausdruck der starken Wandentzündung (Bild aus dem Kapitel Akutes Abdomen, G. von Klinggräff, in Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose. Hrsg. K. Seitz et al. Georg Thieme Verlag KG 2008).

Ursachen

Die Häufigkeit der verschiedenen Ursachen des akuten Abdomens werden vom jeweilig betreuten Patientenkollektiv und Klinikschwerpunkt bestimmt. Systematische prospektive Studien finden sich in der Literatur praktisch nicht. Nach einer retrospektiven Analyse von über 2000 Patienten mit akuten Bauchschmerzen [11] sind in etwa der Hälfte der Fälle die Beschwerden unspezifisch und keine Klärung möglich (Tab. 3). Am häufigsten finden sich gastrointestinale Ursachen mit über 40 % der Fälle. In etwa 10 % ist mit extraintestinalen Ursachen zu rechnen. Vergleichbare Zahlen werden von Trede et al. [12], der OMGE-Studie (Organisation Mondiale de Gastro-Enterologie) [4], einer finnischen Studie [8] und anhand eigener Daten genannt. Wichtig ist auch an die Möglichkeit eines Mesenterialinfarktes (s. o.) bzw. Abdominaltraumata [5] als Ursache eines akuten Abdomens zu denken. Außerhalb des Bauchraumes lokalisierte Ursachen eines akuten Abdomens können u. a. Myokardischämien oder Lungen- bzw. Pleuraaffektionen sein:

- ▶ Thorakale Ursachen: Pleuropneumonie/Lungenembolie/Pneumothorax/Aortendissektion
- ▶ Kardiale Ursachen: Herzinfarkt/Hinterwandischämie/Peri-Myokarditis
- ▶ Genitale: Hodentorsion
- ▶ Niere: Urämie/Niereninfarkt
- ▶ Stoffwechsel: Diabetische Ketoazidose/akute intermittierende Porphyrie/Addison Krise/Hämolytische Krisen/C1-Esterase-Inhibitor-Mangel/Mittelmeerfieber
- ▶ Exogene Ursachen: Bleivergiftung, Trauma

kurzgefasst

Am häufigsten finden sich gastrointestinale Ursachen. In etwa 10 % ist mit extraintestinalen Ursachen zu rechnen.

Diagnostik und Therapie

Durch Anamnese (5 W-Fragen) und körperliche Untersuchung mit Sonographie, EKG, Labor (C-reaktives Protein (CRP), Kreatininkinase (CK), Troponin, Blutbild, Amylase und/oder Lipase, Kreatinin, Elektrolyte, Blutzucker, Laktat, Urinsediment) muss frühzeitig die Akuität der Situation und die Entscheidung zum chirurgischen oder konservativen Vorgehen getroffen werden. Hier ist eine gute Interdisziplinarität besonders mit der Viszeralchirurgie gefordert. Eine zeitaufwendige Stufendiagnostik sollte vermieden werden. Hierzu gehört auch, dass die wesentlichen Untersuchungstechniken vor Ort vorgehalten werden. Eine Laktaterhöhung sollte immer an die Möglichkeit einer mesenterialen Ischämie denken lassen. Die Entwicklung der hochauflösenden kontrastmittelgestützten Mehrzeilen-Computertomographie inklusive Angio-CT hat die Diagnostik erheblich gewandelt, sodass ein Röntgen-Abdomen in der Regel nicht mehr erforderlich ist. Die Computertomographie sollte frühzeitig in der Diagnostik eingesetzt werden, da durch die Schnelligkeit der Diagnosestellung die Prognose des Patienten verbessert wird [10, 11]. Dies trifft insbesondere für die mesenteriale Ischämie zu. Hier sollte nach der „American Gastroenterological Association“ [1] bei Verdacht und vorliegendem Peritonismus die frühzeitige Laparotomie zur Klärung vor einer zeitaufwendigen Bilddiagnostik angestrebt werden. Andere Untersu-

Tab. 3 Ursachen akuter Bauchschmerzen.

Ursache	Strömberg et al. [11]	Trede et al. [12]	OMGE-Studie [4]	Miettinen et al. [8]	Helios Klinikum Krefeld (% Aufnahmen 2006–08/2008)
Unspezifisch	44,3%	26,3%	34%	33%	
akute Appendizitis	15,9%	13,2%	28,1%	23,3%	2,43 x 10 ⁻³
Darmobstruktion	8,6%		4,1%	5,2%	0,43 x 10 ⁻³
Divertikulitis	8,2%		1,5%	1,1%	0,90 x 10 ⁻³
Pankreatitis	3,2%		2,9%	3,9%	1,70 x 10 ⁻³
Gallenblasenkolik	2,9%	12,9%	9,7%	8,8%	3,79 x 10 ⁻³
Perforation	2,3%		2,5%	2,8%	0,57 x 10 ⁻³
GI-Tumor	1,6%		1,5%	2,0%	
Mesent. Ischämien	1,5%				0,81 x 10 ⁻³
CED	0,6%				
Extraintestinal	8,3%		6,9%	7,0%	
Urologisch	5,9%		2,9%	2,3%	0,96 x 10 ⁻³
Gynäkologisch	2,4%		4,0%	4,7%	

Tab. 4 Diagnostik des akuten Abdomens bei speziellen Erkrankungen.

Erkrankung	Symptome	Diagnostik	Therapie
Akute Pankreatitis	Diffuse Bauchschmerzen Fehlende Abwehrspannung „Gummibauch“ Darmparalyse Vegetative Symptome	Amylase, Lipase Computertomographie Schwere der Pankreatitis unabhängig von Höhe der Serumenzyme bei Aufnahme	Primär konservativ, OP-Indikation nur bei infizierten Nekrosen Analgesie, i. v. Flüssigkeit Therapie extrapankreatischer Organkomplikationen Frühzeitige enterale Ernährung
Mesenteriale Ischämie	Diffuse Bauchschmerzen Darmparalyse Vegetative Symptome	Daran denken Risikopatienten Laktat (nicht spezifisch) Computertomographie	Frühzeitige Operation
Akute intermittierende Porphyrie	Diffuse Bauchschmerzen Darmparalyse Vegetative Symptome Nervenschwäche Neuropsychiatrische Störungen	Daran denken Auslöser (Medikamente, Alkohol, Infektionen, Fasten, Schwangerschaft) Dunkelfärbung des Urins durch erhöhte Ausscheidung von 5-Aminolävulinsäure	Konservativ Analgesie, i. v. Flüssigkeit, Glukose, Hämatin
Intestinale Pseudoobstruktion	Diffuse Bauchschmerzen Spiegelbildungen Motilitätsstörungen	Anamnese mit häufigen Ileuszuständen ohne organische Ursachen Motilitätsstörungen (Ösophagus, Magen, Dünndarm), bakterielle Dünndarmfunktionsstudie Manometrie und Atemtests	Konservativ Diätetik Verhaltensänderung Dekompression Medikamente (Prokinetika, Antibiotika)
Blutungen			
Rektusscheide	Bauchdeckenschmerz	Anamnese (OP, Trauma, Antikoagulation)	Konservativ
Intestinal	Diffuse Bauchschmerzen		Absetzen der Antikoagulantien
Extrapertoneal	Darmparalyse	Bauchdeckensonographie	Ausgleich der Anämie
Retroperitoneal	Vegetative Symptome	Computertomographie	
Pseudoperitonitis diabetica	Diffuse Bauchschmerzen Darmparalyse Vegetative Symptome	Daran denken Anamnese Blutzucker Cave: Amylase- und Triglyzeriderhöhungen Cave: Diabetes, Niereninsuffizienz und Peritonealdialyse mit entzündlicher Peritonitis	Konservativ Blutzuckereinstellung i. v. Flüssigkeit

chungstechniken wie die Endoskopie (bei Perforation kontraindiziert), die Magnetresonanztomographie und die Angiographie sind nicht etabliert bzw. zu zeitaufwendig (Angiographie bei v. a. mesenterialer Ischämie). In Tab. 4 wird der besondere Aspekt spezieller Erkrankungen gezeigt. In Abb. 1, 2, 3 werden beispielhaft einige sonographische Befunde für Ursachen akuter Bauchschmerzen dargestellt.

kurzgefasst

In der Diagnostik sind die fünf W-Fragen: Wann, Wie, Wie lange, Warum, Wo wichtig. Außerdem Einsatz von Sonographie, EKG, Labor und frühzeitige Computertomographie. Keine aufwendige Stufendiagnostik.

Autorenerklärung: Der Autor erklärt, dass er keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma hat, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt betreibt).

Literatur

- 1 American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Guidelines on Intestinal Ischemia (2000). Gastroenterology 2000; 118: 951–3
- 2 Ammaturo C, De Rosa A, Salzano A, Morra C, Bassi U, Cerrato C, D’Eliso E, Cacace A. Intestinal infarction: report of 98 cases. Chir Ital 2001; 53: 57–64
- 3 AWMF-Leitlinie Bauchschmerz Nr. 068/004
- 4 De Dombal FT. The OMGE acute abdominal pain survey. Progress report, 1986. Scan J Gastroenterol 1988; 23 (suppl 144): 36–44
- 5 Farahmand N, Sirlin CB, Brown MA, Shragg GP, Fortlage D, Hoyt DB, Casola G. Hypotensive patients with blunt abdominal trauma: performance of screening US. Radiology 2005; 235: 436–443
- 6 Janda A, Hagmüller GW, Denck H. Lactate in the diagnosis of acute intestinal vascular occlusions. Chirurg 1984; 55: 469–73
- 7 Lankisch PG, Mahlke R, Lübbers H. Das akute Abdomen aus internistischer Sicht. Dt Ärzteblatt 2006; 103: A2179–A2188
- 8 Miettinen P, Pasanen P, Lahtinen J, Alhava E. Acute abdominal pain in adults. Am Chir Gynaecol 1996; 85: 5–9
- 9 Mössner J. Akutes Abdomen. Internist 2005; 46: 974–981
- 10 Ng CS, Watson CJE, Palmer CR et al. Evaluation of early abdominal pelvic computed tomography in patients with acute abdominal pain of unknown cause: prospective randomised study. Br Med J 2002; 325: 1387–1389
- 11 Strömberg C, Johansson G, Adolffson A. Acute abdominal pain: diagnostic impact of immediate CT scanning. World J Surg 2007; 31: 2347–2354
- 12 Trede M, Gai H. Akuter Bauchschmerz. Langenbecks Arch Chir 1986; 369: 651–657

Korrespondenz
Prof. Dr. Thomas Frieling
Medizinische Klinik II
Helios Klinikum Krefeld
Lutherplatz 40
47805 Krefeld
Tel. 02151/322707
Fax 02151/322078
eMail thomas.frieling@helios-kliniken.de

Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2008; 134: 246–250). Alle Rechte vorbehalten.

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Diagnostik und Therapie des akuten Abdomens erfordern ein Höchstmaß an klinischer Erfahrung und Interdisziplinarität. Sie sollten in internistisch-chirurgischen Notfalleinheiten erfolgen, die die entscheidenden Untersuchungsverfahren vor Ort vorhalten.
- ▶ Eine aufwendige Stufendiagnostik ist zu vermeiden.
- ▶ Die Computertomographie sollte frühzeitig eingesetzt werden.
- ▶ Durch frühzeitiges Erkennen von Risikopatienten (u. a. für eine mesenteriale Ischämie) mit entsprechender Aufklärung muss die Zeitdauer zwischen Symptombeginn und Arztkontakt minimiert werden.

Pathogenese, Diagnostik und Therapie

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist durch die klassische klinische Trias hämolytische Anämie, Thrombophilie und Zytopenie gekennzeichnet. Ausprägung und Kombination der einzelnen Symptome gestalten sich jedoch sehr variabel. Auch der zeitliche Verlauf kann sehr unterschiedlich sein, teils mit einer chronischen Symptomatik, teils mit schubartigen Exazerbationen. Zu einem großen Teil überwiegen die chronischen Verläufe. Die Hämoglobinurie (siehe Abb. 1), die zum Namen der Erkrankung führte, tritt jedoch zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur bei einem Teil der Patienten auf [8].

Historie

Die Erkrankung wurde als klinische Entität erstmals 1882 in einer Ausgabe der Deutschen Medizinischen Wochenschrift von Paul Strübing in Greifswald beschrieben [21, 22]. Danach berichteten ab 1911 Marchiafava und Micheli über diese Form der hämolytischen Anämie mit der charakteristischen Hämoglobinurie. Synonym wird die PNH deshalb auch als Strübing-Marchiafava-Micheli-Syndrom bezeichnet.

Pathogenese und klinisches Bild

Ursächlich liegt der PNH eine erworbene Mutation des PIG (Phosphatidylinositol-Glykan)-A-Gens auf dem X-Chromosom einer oder mehrerer pluripotenter, hämatopoetischer Stammzellen zugrunde. Die aus der mutierten Stammzelle entstehenden Tochterzellen besitzen offensichtlich einen relativen Vorteil gegenüber den normalen Zellen und nehmen dann einen mehr oder weniger großen Anteil des gesamten blutbildenden Systems ein. Die genaue Ursache, die zu diesem relativen Vorteil führt, ist bislang nicht vollständig geklärt. Dagegen konnte die Pathophysiologie des GPI-Verankerungsdefektes aufgeklärt werden (GPI = Glykosylphosphatidylinositol). Das Genprodukt des PIG-A-Gens, die N-Acetylglucosaminyltransferase, ist verantwortlich für

die Biosynthese des GPI-Ankerproteins. Es ist notwendig für die Verankerung der verschiedensten Oberflächenproteine in der Zellmembran. Je nach Art der Mutation fehlen die GPI-Anker teilweise oder vollständig. Die fehlende Expression der GPI-verankerten Proteine führt in den betroffenen Zellreihen zu einer Funktionseinschränkung, die für die unterschiedlichen Symptome der PNH verantwortlich ist [16].

Die Coombs-negative Hämolyse und Hämoglobinurie sind Leitsymptome der PNH. Die Ursache ist eine defekte Bindung der Komplement-regulierenden Membranfaktoren CD55 (DAF = decay accelerating factor) und CD59 (MIRL = membrane inhibitor of reactive lysis) durch den fehlenden GPI-Anker auf den Erythrozyten.

Diese schützen physiologischerweise die Erythrozyten vor der Aktivierung der Komplement-Kaskade und damit der komplementvermittelten Zellyse. Der Umfang der Hämolyse ist abhängig von der Größe des PNH-Klons und damit der Menge betroffener Zellen. Unbehandelt verläuft die Hämolyse in der Regel chronisch mit Episoden hämolytischer Krisen oder Paroxysmen mit dem typischen colarfarbenen Morgenurin (siehe Abb. 1). Diese Krisen können durch Infektionen, Kontrastmittel, Operationen oder aber auch durch starke körperliche Belastung ausgelöst werden [1].

Venöse Thrombosen, insbesondere an atypischen Lokalisationen wie Milzvenen-, Pfortader-, Lebervenen- thrombosen (Budd-Chiari-Syndrom), zerebrale Venenthrombosen, aber auch primäre Thrombosen im arteriellen System stellen ein weiteres Leitsymptom der PNH dar. Oft, aber



Abb. 1 Leitsymptom der PNH: die Hämoglobinurie. Hier dargestellt ist der typische dunkle Morgenurin eines PNH-Patienten, der zur Namensgebung der Erkrankung führte. Es liegt hier aber eine chronische Hämolyse vor, und die morgendliche Dunkelfärbung ergibt sich durch die Konzentrierung des Morgenurins. Wie dargestellt verschwindet die Dunkelfärbung im Laufe des Tages.

nicht immer, treten sie im Rahmen einer hämolytischen Krise auf. Bei etwa der Hälfte aller PNH-Patienten entwickelt sich im Verlauf der Erkrankung eine Thrombose und ca. ein Drittel stirbt als Folge davon [8]. Die genaue Ursache der Thrombose neigung konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Man nimmt an, dass GPI-defiziente Thrombozyten leichter durch das Komplement aktiviert werden können als normale Thrombozyten. Dies führt zu einer höheren Prothrombinase-Aktivität und zur Thrombusbildung. Als alternativer Mechanismus wird auch eine direkte Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade durch die intravasale Hämolyse diskutiert [11]. Im Rahmen der intravasalen Hämolyse steigt auch das freie Hämoglobin an, welches eine Depletion von Stickstoffmonoxid (NO) verursacht. Die Reduktion von NO, einem zentralen Regulator des Tonus der glatten Muskulatur und der Gefäßweite, führt zur Vasokonstriktion, welche zusätzlich zu den oben genannten Mechanismen eine Thrombose begünstigen kann [18]. Eine PNH sollte deshalb insbesondere bei Patienten mit Thrombosen in atypischen Lokalisationen und jungem Alter ausgeschlossen werden. Zusätzliche genetisch bedingte plasmatische Gerinnungsstörungen, wie z. B. eine Faktor-V-Leiden-Mutation, können die Thrombophilie weiterhin begünstigen. Viele PNH-Patienten zeigen initial eine Zytopenie, die von einer isolierten subklinischen Verringerung einer Zelllinie bis hin zu einer schweren aplastischen Anämie reichen kann [8]. Insbesondere der im Verhältnis nahezu immer vorhandene inadäquate (zu

niedrige) Anstieg der Retikulozytenzahl spricht für eine verminderte Knochenmarkreserve [13]. Die Zytopenie und das Fehlen von funktionell wichtigen Oberflächenproteinen auf Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten wird oft mit einer Kompromittierung des Immunsystems in Zusammenhang gebracht. Bei Patienten mit einer aplastischen Anämie tritt nach erfolgreicher immunsuppressiver Therapie gehäuft (ca. 15 %) sekundär eine klinisch manifeste PNH auf [3].

kurzgefasst

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist die Folge einer erworbenen Mutation einer hämatopoetischen Stammzelle mit dem daraus resultieren GPI-Ankerdefekt. Klinisch resultiert hieraus die Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Zytopenie.

Hämolyse (Zuckerwasser-Test, Säurehämolysetest/Ham-Test) nachweisen, sind weniger spezifisch und sensitiv als die Durchflusszytometrie und nicht ausreichend, um die Diagnose der PNH zu sichern. Die klinischen Situationen, die Anlass für eine durchflusszytometrische PNH-Diagnostik geben sollten, sind in Tab. 2 und die weiteren Untersuchungen nach Diagnosestellung in Tab. 3 aufgeführt. Die Durchflusszytometrie ermöglicht es auch, die Größe des PNH-Klons im Verlauf zu untersuchen. Bei neudiagnostizierten PNH-Patienten mit einem großen PNH-Klon (> 90 %) wird empfohlen, die Klongröße zunächst nach 6 Monaten und danach jährlich zu kontrollieren. Patienten mit aplastischer Anämie mit keinem oder einem sehr kleinen PNH-Klon sollten dagegen zunächst alle 3 Monate für 2 Jahre untersucht werden. Bei einer nur mäßigen Klongröße von ca. 20 – 80 % sollten ebenso engmaschige Kontrollen durchgeführt werden, um eine schnelle Expansion des PNH-Klons nicht zu übersehen. Grundsätzlich gilt jedoch, dass plötzliche Veränderungen des Blutbildes oder des Laktatdehydrogenase (LDH)-Wertes Anlass geben sollten, die PNH-Klongröße zu untersuchen [15].

Klassifikation der PNH

In Abhängigkeit von der klinischen Manifestation und dem Verlauf wird die PNH gemäß der Empfehlung der „International PNH Interest Group“ (IPIG) in 3 Gruppen eingeteilt [14]:

- **Klassische PNH:** Patienten mit intravasaler Hämolyse (Retikulozytose, Erhöhung von LDH und indirektem Bilirubin, Erniedrigung von Haptoglobin) ohne Anhalt für eine andere Knochenmarkerkrankung.
- **PNH im Rahmen anderer Knochenmarkerkrankungen (aplastische Anämie/refraktäre Anämie/Myelodysplasie):** Patienten mit Zeichen der Hämolyse und zusätzlich bestehender oder vorausgegangener Knochenmarkerkrankung. Entscheidend ist hier die Knochenmarkdiagnostik mit Zytogenetik zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer aplastischen Anämie, eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer anderen Myelopathie (z. B. Myelofibrose).
- **Subklinische PNH (PNH-sc):** Hier finden sich keine Hinweise auf Hämolyse. Durch die sensiblen Nachweismethoden können auch die kleinsten GPI-defizienten Populationen nachgewiesen werden. Diese Form tritt häufig im Zusammenhang mit anderen hämatologischen Systemerkrankungen, wie z. B. aplastische Anämie oder MDS, auf.

kurzgefasst

Der Goldstandard der PNH-Diagnostik ist die Durchflusszytometrie mit dem Nachweis des Fehlens von mindestens 2 GPI-verankerten Oberflächenproteinen auf mindestens 2 Zellreihen. Entsprechend der Hämolyseparameter, PNH-Klongröße und etwaiger Knochenmarkerkrankungen kann die Erkrankung weiter klassifiziert werden.

Tab. 1 Klinische Symptome bei Diagnosestellung der PNH [1].

Symptome	Häufigkeit [%]
Anämie-Symptome	35%
Hämoglobinurie	26%
Hämorrhagien	18%
Aplastische Anämie	13%
Gastrointestinale Beschwerden	10%
Hämolytische Anämie und Ikterus	9%
Eisenmangelanämie	6%
Thromboembolische Komplikationen	6%
Infektionen	5%
Neurologische Symptome	4%

Tab. 2 Indikationen zur durchflusszytometrischen PNH-Diagnostik [14].

Intravasale Hämolyse:
► Patienten mit Hämoglobinurie
► Patienten mit erworbener, Coombs-negativer hämolytischer Anämie (insbesondere in Verbindung mit einem Eisenmangel)
Diagnose von PNH-assoziierten Erkrankungen:
► Diagnose einer aplastischen Anämie
► Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms
Thrombosen unklarer Ätiologie:
► Insbesondere bei atypischen Thrombosen: Budd-Chiari-Syndrom, Sinusvenenthrombosen, Mesenterial-, Pfortader- oder Milzvenenthrombosen
► Thrombosen in Verbindung mit Hämolyse und/oder Eisenmangel
Unklare Eisenmangelanämie
Patienten mit episodischer Dysphagie oder abdominalen Schmerzkrisen (in Verbindung mit Zeichen intravasaler Hämolyse)

Therapie

Die PNH ist eine nicht malinge hämatologische Erkrankung mit chronischem Verlauf. Nach älteren Untersuchungen beträgt die mittlere Überlebenszeit ca. 10 – 15 Jahre. Zu den prognostischen Faktoren bei Diagnosestellung, die mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert sind, gehören ein Alter über 55 Jahre, Auftreten von Thrombosen, Entwicklung einer Panzytopenie oder der Übergang in ein myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine akute Leukämie. Im Langzeitverlauf sind bei bis zu 10 % der Patienten auch spontane, klinische Remissionen beschrieben [8]. Dies sollte bei therapeutischen Entscheidungen berücksichtigt werden. Eine Übersicht über die therapeutischen Optionen der PNH ist in Tab. 4 dargestellt.

● **Supportive Therapie**

Im Vordergrund der symptomatischen Behandlung der PNH steht die Transfusion von Leukozyten-depletierten Erythrozytenkonzentraten. Es ist nicht notwendig, gewaschene Erythrozytenkonzentrate zu verwenden. Mögliche Bedenken, dass residuelles Spenderplasma der transfundierten Konzentrate eine hämolytische Krise auslösen könnte, konnten nicht bestätigt werden.

Eine Gabe von rekombinantem Erythropoetin sollte nur erwogen werden, wenn ein absoluter oder relativer Erythropoetinmangel wie z. B. bei einer chronischen Niereninsuffizienz besteht. Hierunter muss dann eine engmaschige Kontrolle der Hämolyseparameter erfolgen, da durch die gesteigerte Produktion GPI-defizienter Erythrozyten die Gefahr einer hämolytischen Krise besteht [14]. PNH-Patienten haben typischerweise niedrige Ferritinwerte durch die Hämoglobin- und Hämosiderinurie. Hier sollte eine orale Substitution mit Eisen unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung) erfolgen. Eine intravenöse Gabe von Eisen sollte vermieden werden, da hierdurch ein hämolytischer Schub ausgelöst werden kann. Bei einer zusätzlich bestehenden erythropoetischen Insuffizienz kann es aber zu

einer Eisenüberladung kommen. Aufgrund der kompensatorisch erheblich gesteigerten Erythropoese im Knochenmark wird weiterhin die Gabe von Folsäure (5 mg/Tag p. o.) und bei einem Mangel auch Vitamin B12 empfohlen.

Exazerbationen der PNH mit hämolytischen Krisen werden häufig in zeitlichem Zusammenhang mit Infektionen beobachtet, da diese zu einer Aktivierung des Komplementsystems führen können. Infektionen sollten daher frühzeitig und konsequent empirisch antibiotisch therapiert werden [14].

● **Steroide**

Ein empirische Therapie mit Steroiden ist sowohl für die chronische Hämolyse als auch für die akute Krise umstritten [12]. Hier fehlen randomisierte Studien, die ihre Wirksamkeit beweisen. Einige Patienten scheinen jedoch gut und in kurzer Zeit auf eine Steroidtherapie anzusprechen (0,25 – 1,0 mg/kg Körpergewicht Prednison). Das schnelle Ansprechen oft schon innerhalb von 24 Stunden spricht für einen direkten Einfluss der Steroide auf die Hämolyse, selbst wenn der eigentliche Mechanismus weitgehend unverständlich bleibt. Unter diesen Umständen kann eine kurzfristige Steroidstoßtherapie (z. B. 1 – 2 mg Prednison/kg KG für mehrere Tage) Schwere und Dauer der Krise günstig beeinflussen. Eine Dauertherapie mit hochdosierten Steroiden ist nicht indiziert [14].

● **Antikoagulation**

Nach stattgehabter Thrombose muss eine lebenslange Antikoagulation mit Cumarinen erfolgen. Trotz effektiver Antikoagulation besteht jedoch bei PNH-Patienten ein Rezidivrisiko für thromboembolische Ereignisse [9]. Auch Heparine können therapeutisch sicher eingesetzt werden. Eine lokale oder systemische Lysetherapie, z. B. beim Budd-Chiari-Syndrom, kann unter Umständen eine Option darstellen.

Eine retrospektive Analyse konnte zeigen, dass Patienten mit einem „großen PNH-Klon“, definiert als > 50 % GPI-defiziente Granulozyten,

ein etwa 8-fach höheres Risiko für eine Thrombose im Verlauf von 10 Jahren besitzen als Patienten mit einem kleineren Klon (44 % vs. 5,8 %). Die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen war bei Patienten mit oraler Antikoagulation deutlich geringer [4]. Daher wird empfohlen, bei Patienten mit einem > 50 %-igen Anteil an GPI-defizienten Granulozyten, Thrombozyten > 100/nl und fehlenden Kontraindikationen gegen eine Antikoagulation eine primäre prophylaktische Antikoagulation mit Cumarinen in Betracht zu ziehen.

● **Immunsuppressive Behandlung**

Eine immunsuppressive Therapie sollte zur alleinigen Behandlung der Hämolyseaktivität nicht durchgeführt werden. Analog den Studienprotokollen zur Therapie der aplastischen Anämie kann aber auch eine Behandlung des PNH/aplastischen Syndroms erfolgen.

kurzgefasst

Im Vordergrund der Behandlung stehen supportive Maßnahmen mit der Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Folsäure (Vitamin B12 und Eisen bei einem Mangel), Prävention und Behandlung von bakteriellen Infektionen als Hämolysetrigger, u. U. kurzfristige Therapie mit Steroiden bei hämolytischen Krisen. Eine Antikoagulation ist postthrombotisch und prophylaktisch bei einem PNH-Granulozytenklon > 50 % indiziert.

● **Komplementinhibition durch Eculizumab**

Eine neue Therapiestrategie stellt die Inhibition des Komplementsystems dar. Der humanisierte monoklonale Antikörper Eculizumab (Soliris®) bindet den Komplementfaktor C5, verhindert dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockiert damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 (siehe Abb. 2). Im Rahmen der Therapie erfolgt 2 Wochen nach durchgeführter Meningokokkenimpfung (siehe unten) die Gabe von 600 mg Eculizumab wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von 900 mg alle 2 Wochen über ca. 35 Minuten mit einer 60-minütigen Nachbeobachtung. Die Applikation führt zu einer raschen und anhaltenden Verringerung der terminalen Komplementaktivität mit einer effektiven Inhibition der Hämolyse. Im Juni 2007 wurde Eculizumab in Europa für die Behandlung aller Formen der PNH zugelassen. Die Kosten einer Therapie sind nicht unerheblich und belaufen sich auf ca. 400 000 Euro pro Jahr.

● **Ergebnisse klinischer Studien**

Nach einer initialen Studie bei 11 PNH-Patienten [7] wurde Eculizumab in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Multicenter-Phase-III-Studie an 87 transfusionsabhängigen PNH-Patienten untersucht (TRIUMPH-Studie) [10]. Hier zeigte sich eine deutliche Reduktion der Hämolyse mit einem hochsignifikanten Abfall der LDH-Werte. Die Hämoglobin-Konzentration konnte bei

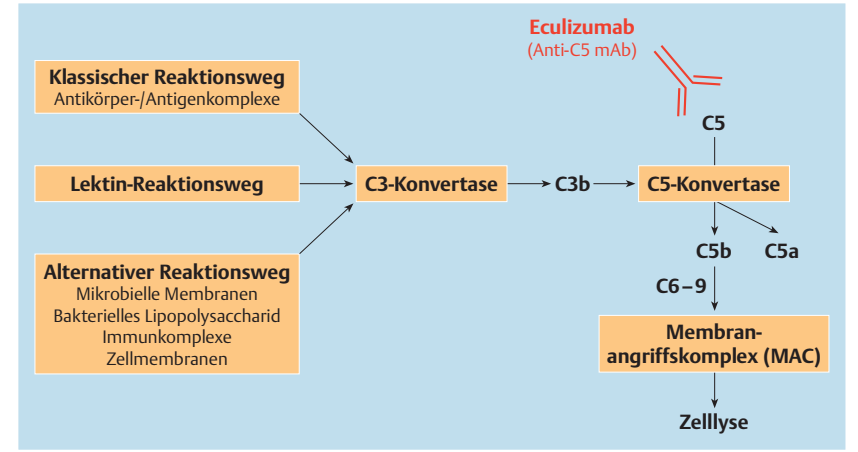


Abb. 2 Die Komplementkaskade und Eculizumab. Die Aktivierung des Komplementsystems führt zur Bildung des Membranangriffskomplexes und so zur Zellyse. Die Spaltung von C5 ist der entscheidende Schritt für den Ablauf der Komplementendstrecke. Durch den Anti-C5-Antikörper Eculizumab kann diese Aktivierung effektiv blockiert werden.

49 % der Patienten im Eculizumab-Arm stabilisiert werden, gegenüber 0 % im Placebo-Arm. Der Transfusionsbedarf konnte während der 26-wöchigen Studiendauer von durchschnittlich 11,0 ± 0,8 (Median 10) im Placebo-Arm auf 3,0 ± 0,7 (Median 0) im Verum-Arm gesenkt werden. Eine vollständige Unabhängigkeit von Transfusionen wurde bei 51 % der Patienten des Eculizumab-Arms erreicht gegenüber 0 % des Placebo-Arms. Weiterhin zeigte sich auch eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der PNH-Patienten unter Eculizumab (FACIT-Fatigue und EORTC-QLQ-Fragebogen). Die Patienten hatten hier eine signifikante Verbesserung des FACIT-Fatigue um durchschnittlich 6,4 ± 1,2 Punkte ausgehend von dem Status zu Beginn der Studie, während es im Placebo-Arm im Mittel zu einem Abfall um 4,0 ± 1,7 Punkte kam. Interessanterweise konnten auch PNH-typische Symptome, wie Dysphagie, abdominale Schmerzen und erektile Dysfunktion, die auf die Bindung von NO durch das freie Hämoglobin zurückgeführt werden, durch Eculizumab gebessert werden [6, 18]. In einer weiteren Studie (SHEPHERD) wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit über einen Zeitraum von 52 Wochen untersucht.

Trotz der fast vollständigen Hemmung der intravasalen Hämolyse durch Eculizumab kommt es zu keiner vollständigen Normalisierung aller Hämolyseparameter wie z. B. Haptoglobin, Hämoexin oder Bilirubin. Die frühen Komplementfaktoren bleiben durch die Therapie unbeeinflusst, und C3b, C3d und C4b konnten als opsonierende Faktoren identifiziert werden. Dies deutet darauf hin, dass die intravasale Hämolyse bei einigen Patienten teilweise durch eine extravasale Hämolyse abgelöst wird [17]. Hier zeigte sich bei einigen Patienten eine Therapie mit niedrig dosierten Steroiden effektiv.

Darüber hinaus ergab die Auswertung aller 195 mit bisher über 250 Behandlungsjahren mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten eine signifikante Reduktion des Risikos für thromboembolische Ereignisse um 85 % (7,37 vs. 1,07 thromboembolische Ereignisse pro 100 Patientenjahre). Interessanterweise konnten darüber hinaus auch thromboembolische Ereignisse bei PNH-Patienten unter Sekundärprophylaxe signifikant um 94 % reduziert

werden (10,61 vs. 0,62 thromboembolische Ereignisse pro 100 Patientenjahre) [9].

● **Nebenwirkungen und Risiken**

Bei den bislang 195 mit Eculizumab behandelten PNH-Patienten sind schwerwiegende Nebenwirkungen nicht aufgetreten. Insgesamt berichteten die behandelten Patienten nur über unspezifische Nebenwirkungen, wie z. B. Kopf- oder Rückenschmerzen, respiratorische Infekte, Übelkeit, Pyrexie, Myalgie und Müdigkeit, die in den meisten Fällen nur leichter bis mittelschwerer Ausprägung waren [2]. Im Rahmen der TRIUMPH-Studie waren Kopfschmerzen das am häufigsten beobachtete unerwünschte Ereignis. Dies ist möglicherweise als Folge der effektiven Unterbrechung der intravasalen Hämolyse zu sehen. Das fehlende freie Hämoglobin führt zu einem Ansteigen der NO-Verfügbarkeit im Sinne eines „Nitro-Kopfschmerzes“. Die Kopfschmerzen waren in der Regel lediglich leicht ausgeprägt und auf die beiden Erstgaben begrenzt.

Da die Therapie mit Eculizumab einen Teil der natürlichen Immunabwehr blockiert, ist das Risiko für eine Infektion mit Meningokokken erhöht. So muss mindestens 2 Wochen vor Therapiebeginn eine Impfung gegen Meningokokken mit einem tetravalenten Konjugatimpfstoff durchgeführt werden. Sie muss – unter der auf lebenslange Dauer angelegten Therapie mit Eculizumab – alle 2 Jahre wiederholt werden. Hier bleibt zu berücksichtigen, dass die verfügbaren Impfstoffe insbesondere den in Deutschland prävalenten Meningokokken-B-Stamm nicht abdecken. Die Patienten sollten deshalb bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (z. B. Kopfschmerzen, u. a. mit Übelkeit oder Erbrechen, Fieber, Nackensteifigkeit, Hautausschlag, Verwirrtheitszustand) entsprechend eines Risikoplans umgehend Kontakt mit einem Arzt aufnehmen, und ggf. sollten eine weitere Abklärung und Therapie eingeleitet werden.

PNH-Patienten, die mit Eculizumab behandelt werden, sollten durch regelmäßige Messungen der LDH-Werte weiterhin auf eine intravasale Hämolyse überwacht werden. Hier kann unter Umständen eine Verkürzung des Zeitintervalls auf 12 Tage oder ggf. eine Anpassung der Dosis erforderlich sein [2].

Tab. 3 Empfehlung zur Diagnostik der PNH [14].

Blut- und Laborparameter:
▶ Blut- und Differenzialblutbild, Retikulozyten
▶ Laktat-Dehydrogenase, indirektes Bilirubin, Haptoglobin
Durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine:
▶ Mindestens 2 Zellreihen (z. B. Granulozyten und Erythrozyten)
Knochenmarkdiagnostik:
▶ Zytologie
▶ Histologie
▶ Zytogenetik
GPI = Glycosylphosphatidylinositol

Tab. 4 Therapeutische Optionen der PNH [14].

Kurativ:
▶ Allogene Stammzelltransplantation
Symptomatische Therapie:
▶ Substitution von Erythrozytenkonzentraten
▶ Erythropoietin bei absolutem oder relativem Mangel
▶ Folsäure- und ggf. Eisensubstitution (unter Kontrolle der Eisenspeicher)
▶ Prävention und ggf. frühzeitige Behandlung von bakteriellen Infektionen
▶ Steroide
▶ Antikoagulation
▶ Immunsuppressive Behandlung
▶ Komplementinhibition mit Eculizumab

● Behandlungsabbruch

Patienten, die die Behandlung mit Eculizumab abbrechen, sollten für mindestens 8 Wochen engmaschig überwacht werden, um eine schwere Hämolyse oder andere Komplikationen zu erkennen. Sollte eine schwere Hämolyse auftreten, müssen entsprechend Erythrozytenkonzentrate substituiert werden, und ggf. kann auch die erneute Gabe von Eculizumab erwogen werden.

kurzgefasst

Die Inhibition der terminalen Komplementstrecke durch Eculizumab ist die erste zielgerichtete Therapieoption der PNH und kann so effektiv Hämolyse, Transfusionsbedarf, Thrombophilie und PNH-assoziierte Symptome (z. B. Dysphagie, abdominale Schmerzen) reduzieren und die Lebensqualität der PNH-Patienten verbessern. Voraussetzung vor Therapiebeginn ist eine Impfung gegen Meningokokken, da ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit kapselbildenden Bakterien besteht.

● Stammzelltransplantation

Die allogene Knochenmark- oder Blutstammzelltransplantation ist die einzige potentiell kurative Therapie der PNH. Die allogene Transplantation hat eine erhebliche Transplantations-assoziierte Morbidität und Mortalität, und so sind die in älteren Studien berichteten Langzeitüberlebensdaten mit ca. 50-60 % unbefriedigend. Diese Ergebnisse werden wesentlich durch die hohen Raten an Transplantatabstoßungen, aber auch Infektionskomplikationen bestimmt [19]. Neuere Analysen, unter anderem mit nicht-myeloablativer Konditionierung, zeigen an allerdings sehr kleinen Patientenkollektiven bessere Ergebnisse [5]. Derzeit sollte die Indikation weiterhin eng gestellt werden, z. B. bei sehr schwerer und refraktärer hämolytischer Anämie, rezidivierender, ausgeprägter und lebensbedrohlicher Thromboseneigung, schwerer aplastischer Anämie oder beim Übergang in ein MDS oder eine Leukämie.

kurzgefasst

Die einzig kurative Therapieoption der PNH ist die allogene Stammzelltransplantation, die jedoch mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert ist und nur bei entsprechend schweren Verläufen indiziert ist.

Fazit

Die PNH ist klinisch durch eine Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Zytopenie gekennzeichnet. Ursache der PNH ist eine Mutation des PIG-A-Gens der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle, wodurch es zum Verlust des GPI-Ankers und entsprechend verankerter Proteine auf der Oberfläche der betroffenen Zellreihen kommt. Die Diagnose wird mit Hilfe der Durchflusszytometrie gestellt, wodurch auch Art und Größe des PNH-Klons bestimmt werden können. Im Vordergrund steht die symptomatische The-

rapie. Bei schweren Verläufen bietet die allogene Knochenmarktransplantation eine kurative Option. Einen neuen Ansatz in der Behandlung der PNH stellt die Hemmung des terminalen Komplement-Weges durch einen monoklonalen Antikörper (Eculizumab) dar. Hierdurch konnte in Studien die Komplement-vermittelte intravasale Hämolyse gehemmt, der Transfusionsbedarf gesenkt, die Lebensqualität der Patienten verbessert und auch das Risiko für thromboembolische Ereignisse gesenkt werden, welche die Haupttodesursache der PNH darstellen.

● Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Bei unklarer Thrombophilie, Zytopenie oder Hämolyse sollte differentialdiagnostisch eine PNH erwogen und diagnostisch abgeklärt werden.
- ▶ Die Durchflusszytometrie ist heute die einzig sicher anerkannte Nachweismethode der PNH (Goldstandard).
- ▶ Im Vordergrund der Behandlung stand bislang die alleinige symptomatische Therapie.
- ▶ Mit dem monoklonalen Antikörper Eculizumab steht erstmals durch die Hemmung der terminalen Komplementstrecke eine neue zielgerichtete und effiziente Therapieoption der PNH zur Verfügung.

Autorenerklärung: UD, HS und JS waren Prüfarzte in klinischen Studien der Firma Alexion zum Präparat Eculizumab teil, die von der Firma Alexion mit einer Aufwandsentschädigung finanziert wurden. AR, UD, HS und JS erhielten Vortrags- und Beratungshonorare von Alexion.

A. Röth¹ U. Dührsen¹ H. Schrezenmeier² J. Schubert³

¹ Klinik für Hämatologie, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen

² Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Ulm und Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm gemeinnützige GmbH, DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg – Hessen

³ Innere Medizin I, Universitätsklinikum des Saarlandes

Korrespondenz

Dr. med. Alexander Röth
Universitätsklinikum Essen
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstr. 55
45122 Essen
Tel. 0201/723-84219
Fax 0201/723-5934
eMail alexander.roeth@uni-due.de

Die Literatur zum Beitrag „Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)“ finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell. Der Beitrag ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 404-409). Die Literatur zum Beitrag „Basisreanimation des Erwachsenen ohne Beatmung – pro und contra“ finden Sie im Internet unter www.BDI.de auf den Seiten von BDI aktuell. Die Pro- und Contra-Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 410-411).

Basisreanimation des Erwachsenen ohne Beatmung

pro



Prof. Dr. H. H. Klein

Das heutige Konzept der Herz-Lungen-Wiederbelebung mit einem Wechsel von externer Herzdruckmassage (Thoraxkompression) und Beatmung geht auf eine Arbeit von P. Safar et al. [4] zurück. Er verband seine Erkenntnisse zur künstlichen Beatmung mit der ebenfalls in Baltimore kurz vorher beschriebenen externen Herzdruckmassage [3]. Safar et al. gingen in ihrer epochalen Arbeit von 2 falschen Annahmen aus, die bis in die aktuellen Leitlinien nachwirken. So ist zu lesen „since ventilation is as important in resuscitation as circulation“. Diese Aussage wurde damals als selbstverständlich richtig angesehen. Seit etwa 30 Jahren wissen wir durch Experimente am Herzen, dass eine fehlende Zirkulation (Ischämie) viel schneller zum Zelltod führt als fehlender Sauerstoff (Hypoxie, Anoxie) bei vorhandener Perfusion. Die zweite Aussage, die für eine umgehende Beatmung bei einer Reanimation sprach, war die falsche Annahme „most patients in need of cardiac resuscitation are hypoxic and hypercapnic“. Die häufigste Ursache für einen plötzlichen Herztod eines ansonsten bis zu diesem

Zeitpunkt mehr oder weniger gesunden Menschen, der auch von einer Reanimation profitieren kann, ist das primäre Kammerflimmern. Bei Auftreten von Kammerflimmern ohne Reanimationsmaßnahmen sistiert die Zirkulation, sodass für eine Zeit von mindestens 5 Minuten (eher noch wesentlich länger) die arteriellen Blutgase im Normbereich bleiben und bei einer sich dann anschließenden Herzdruckmassage ohne Beatmung über 5 Minuten die sich einstellenden arteriellen Blutgaswerte sicherlich mit einem Überleben gut vereinbar sind. Zusätzlich zu diesen pathophysiologischen Erwägungen sprechen weitere tierexperimentelle Untersuchungen eindeutig für ein besseres Überleben bei der Reanimation von Kammerflimmern, wenn die Thoraxkompressionen vor einer Defibrillation möglichst selten unterbrochen werden. Überzeugende randomisierte kontrollierte klinische Studien zur Evaluation der Bedeutung der Beatmung bei der Basisreanimation bei einem Herz-Kreislauf-Stillstand sind rar [2]. Fasst man den derzeitigen Kenntnisstand aufgrund mehrerer retrospektiver und prospektiver klinischer Studien zusammen, ergibt sich in keiner Untersuchung ein Nachteil, sondern definitiv eher ein Vorteil für das Überleben bei einem Herz-Kreislauf-Stillstand, wenn bei der Basisreanimation zu Gunsten

contra



Prof. Dr. H.-R. Arntz

Zweifellos sind die pathophysiologischen Überlegungen, die der Stellungnahme von Herrn Prof. H.H. Klein zugrunde liegen, zutreffend. Sie sind deshalb auch Consensus of Science [5] und mit Grundlage für die aktuellen Leitlinien aus dem Jahre 2005 [3, 4]. Allein es stellt sich die Frage, ob der gänzliche Verzicht auf die Beatmung bei der Basisreanimation des Erwachsenen zum jetzigen Zeitpunkt angemessen ist. Die Leitlinien aus 2005 – die nächste Überarbeitung steht für den Oktober 2010 zur Publikation an – betonen die Herzdruckmassage mit einer Umstellung des Verhältnisses auf 30 Thoraxkompressionen zu 2 Beatmungen (bisher: 2 Beatmungen, gefolgt von 15 Kompressionen). Weiterhin werden Laienhelfer ermutigt, eine alleinige kontinuierliche Herzdruckmassage durchzuführen, sofern sie zur Beatmung nicht Willens oder in der Lage seien.

Jüngst sind weitere Beiträge zur Frage der Beatmung bei der Reanimation durch Ersthelfer erschienen. In einem Schwedischen Register [1] waren die Überlebensraten mit und ohne Beatmung durch Ersthelfer auch nach Adjustierung auf wichtige Einflussgrößen identisch. In der SOS-Kanto-Studie [8] waren die Überlebensraten bei

Ersthelferreanimation mit und ohne Ventilation vergleichbar, das neurologische Ergebnis tendenziell ohne Beatmung besser. Die 1-Jahres-Überlebensquote einer Studie aus Osaka an 3559 Patienten war mit beiden Methoden gleich [6]. In beiden Studien sind die Überlebensraten im Vergleich sehr niedrig. Die relativ günstigen Ergebnisse für die alleinige Kompression beruhen in der einen Studie auf insgesamt 57, in der Osaka Studie auf nur 43 Überlebenden. Die American Heart Association hat sich aufgrund dieser sowie einer weiteren Studie mit sog. „Telefonreanimation“ [2] dennoch dazu entschlossen, eine Empfehlung zur alleinigen Herzdruckmassage und Verzicht auf Beatmung für den Laienhelfer auszusprechen – eingeschränkt aber auf den erwachsenen Patienten mit beobachtetem Kreislaufstillstand „wahrscheinlich kardialer Ursache“ [7]. Der „Deutsche Rat für Wiederbelebung – German Resuscitation Council“ (GRC), in dem die einschlägigen deutschen Fachgesellschaften vertreten sind, hat in Übereinstimmung mit dem European Resuscitation Council ablehnend zu dieser Empfehlung Stellung genommen. Er unterstützt die Beibehaltung der aktuell gültigen Leitlinien bis zu einer eventuellen Überarbeitung aufgrund folgender Überlegungen: Die von der AHA zitierten Studien [1, 2, 6, 8] (bis auf eine [2] alles nicht randomisierte Beobachtungsstudien!) sind im veralteten 2 : 15 Verhältnis von Beatmung zur Thoraxkompression durch-

der Thoraxkompression auf die Beatmung verzichtet wird. Dies gilt insbesondere für die Laienreanimation, aber auch für die anfängliche Reanimationsphase (etwa die ersten 6 Minuten) durch professionelle Helfer [1]. Die primär alleinige adäquate Thoraxkompression ist die Basis der Reanimation des Erwachsenen mit Herz-Kreislauf-Stillstand, weil ...

- ▶ die Durchblutung (Thoraxkompression) wichtiger ist als eine physiologische Oxygenierung (Beatmung).
- ▶ die alleinige Thoraxkompression viel einfacher vermittelbar ist.
- ▶ keine Fehler bei der Beatmung auftreten.
- ▶ eine Vereinfachung der Reanimation die Chance bietet, die Laienreanimationsrate zu erhöhen.
- ▶ Laien weniger Zeit bei der Reanimation verlieren, wenn sie die ungeliebte Beatmung überhaupt nicht erwägen müssen. Es ist sogar zu überlegen, ob dem Laien die Beatmung bei der Reanimation untersagt werden sollte.
- ▶ es seltener vorkommen wird, dass die Reanimation nur aus der Beatmung besteht.
- ▶ die primäre Asphyxie so selten ist, dass Laien damit so gut wie nie in ihrem Leben konfrontiert werden.

Prof. Dr. Hermann H. Klein
Med. Klinik II, Schwerpunkt Kardiologie, Klinikum Idar-Oberstein GmbH
Dr. Ottmar-Kohler-Str. 2
55743 Idar-Oberstein
Tel. 06781/661-546
Fax 06781/661-559
eMail medklinik2@io.shg-kliniken.de

geführt worden. Die Qualität der Maßnahmen war nicht zu beurteilen. Zahlen zur Effizienz der nunmehr auf 30 : 2 umgestellten Empfehlungen liegen nicht vor. Es wird darüber hinaus bezweifelt, dass Laien fähig sind, Fälle mit „wahrscheinlich kardialer Ursache“ von solchen abzutrennen, in denen die Beatmung sicher notwendig ist wie z. B. bei primär respiratorischen Problemen oder Reanimationsversuchen, die länger als 4 – 5 Minuten anhalten. Darüber hinaus hält man es für wenig sinnvoll die Leitlinien jetzt zu ändern, in einer Phase in der sich alle an der Laienausbildung Beteiligten insbesondere die Hilfsorganisationen wie Deutsches Rotes Kreuz, Johanniter-Unfall-Hilfe etc. intensiv darum bemühen, die 2005 modifizierten Leitlinien der breiten Bevölkerung nahezubringen. Die bereits in den Leitlinien 2005 enthaltene Empfehlung, nur eine Herzdruckmassage durchzuführen, sofern Helfer zur Beatmung nicht Willens oder in der Lage sind, sollte bis zum Vorliegen überzeugender Daten daher genügen. Nichts wäre fataler, als die Notwendigkeit der Rücknahme einer Empfehlung, die nach augenblicklichem Stand der Dinge offensichtlich über das Ziel hinausschießt.

Prof. Dr. med. H.-R. Arntz
Med. Klinik II, Abt. für Kardiopulmologie, Charite Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel. 030/8445-2640
eMail hans-richard.arntz@charite.de

Gastroenterologie

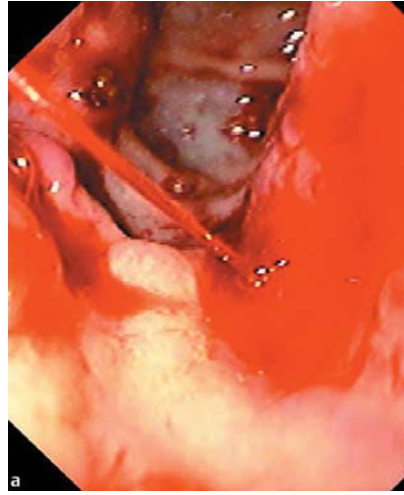
Risikoeinschätzung bei gastrointestinalen Blutungen

Patienten mit einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt werden in der Regel stationär aufgenommen und endoskopisch untersucht. Beides ist bei (jüngeren) Patienten mit geringem Risiko einer lebensbedrohlichen Blutung meist nicht erforderlich. Eine Einschätzung des individuellen Risikos anhand des „Glasgow-Blatchford Bleeding Score“ (GBS) wurde bisher nur an wenigen Patienten vorgenommen. A. J. Stanley et al. haben ihn nun prospektiv evaluiert und validiert. *Lancet 2009; 373: 42–47*

Im ersten Teil ihrer Studie, durchgeführt an 4 Kliniken in Großbritannien, berechneten die Autoren bei 676 Patienten anhand aktueller und früherer Daten den GBS. Er basiert auf einfachen klinischen und laborchemischen Patientendaten ohne endoskopischen Befund. Im Vergleich dazu berechneten sie den sogenannten Rockall-Score in der präklinischen und vollständigen Version (ohne bzw. mit endoskopischem Befund). Eine Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt war definiert als Hämatemesis, Kaffeesatzbrechen oder Teerstuhl. Erfasst wurden sämtliche Therapiemaßnahmen wie Bluttransfusionen, endoskopische Behandlung und Operation sowie der Tod des Patienten. In der nächsten Studienphase wurde dann prospektiv untersucht, ob bei Patienten, die wegen einer Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt in die Notaufnahme gekommen und denen anhand des GBS ein geringes Risiko (GBS=0) attestiert worden war, eine ambulante Behandlung ausgereicht hatte.

Die Ergebnisse der 1. Studienphase zeigten, dass bei den 105 (16 %) als GBS=0 eingestuft Patienten weder therapeutische Interventionen erforderlich noch Todesfälle eingetreten waren. Was die Risikoeinschätzung betrifft, war der GBS beiden Rockall-Scores überlegen: Bei letzteren war trotz eines Scores von Null (geringes Risiko) bei Aufnahme in die Klinik in 44 Fällen eine therapeutische Intervention notwendig; ein Patient starb.

Auch in der 2. Untersuchungsphase zur Prüfung der Validität bewährte sich die Einschätzung per GBS: 123 (22 %) der insgesamt 491 Patienten wurden als GBS=0 eingestuft, 84 (68 %) von ihnen konnten ambulant behandelt werden. In keinem Fall war eine therapeutische Intervention oder spätere Klinikaufnahme erforderlich. Der Anteil stationär aufgenommener Patienten reduzierte sich dank Risikoeinschätzung per GBS von 96 % (Phase 1) auf 71 % (Phase 2 der Untersuchung), d.h. signifikant.



Mit dem Glasgow-Blatchford-Score kann das Risiko oberer gastrointestinaler Blutungen abgeschätzt werden. Die Abbildung zeigt eine spritzende Blutung aus einem Ulkus an der Bulbushinterwand (Forrest Ia). (Bild: Die obere gastrointestinale Blutung: Differenzialdiagnose und Therapie. H. Pohl u. T. Rösch. Gastroenterologie up2date 2005; 1: 167–186)

● **Fazit**

Ob bei Patienten, die wegen einer Blutung im oberen Gastrointestinaltrakt in die Klinik kommen, eine ambulante Therapie ausreichend ist, lässt sich anhand des Glasgow-Blatchford-Score relativ sicher vorhersagen, so die Autoren.

● **Kommentar zur Studie**

Nachdem diese erste Prospektivstudie die einfache Anwendung und den hohen Nutzen des GBS bestätigt hat, bleibt zu klären, ob der finanzielle Aufwand dieser Untersuchung mit einer ambulant durchgeführten Endoskopie bzw. frühzeitigen Endoskopie und Entlassung nach stationärer Aufnahme vergleichbar ist. Zur Kostensenkung würde auch die Reduzierung der GIT-bedingten Mortalität, etwa durch Anti-Alkohol-Kampagnen, wesentlich beitragen, so V. Subramanian und Ch. Hawkey in ihrem Editorial. *Lancet 2009; 373: 5–7*

Dr. med. Barbara Weitz

Die Beiträge sind erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 385, sowie Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 234). Alle Rechte vorbehalten.

Gastroenterologie – Ernährungsmedizin

Reizdarm: Faserkost, Spasmolytika und Pfefferminzöl helfen

Symptome des Reizdarms sind häufig, aber nicht immer leicht zu behandeln. Für Therapien, die seit langem im Einsatz sind, fehlte bisher die wissenschaftliche Evidenz zu deren Wirksamkeit und Sicherheit. A. C. Ford et al. stellten nun anhand eines systematischen Reviews randomisierter, kontrollierter Studien den Effekt von Faserkost, Spasmolytika oder Pfefferminzöl der Behandlung mit Placebo gegenüber. *BMJ 2008; 337: a2313*

BMJ 2008; 337: a2313

Die Autoren schlossen nur Studien aus den Datenbanken Medline, Embase und Cochrane mit einer Behandlungsdauer von mindestens einer Woche ein. Als Studienendpunkt definierten die Autoren das relative Risiko für persistierende Symptome.

In den Datenbanken fanden sich 12 Studien mit insgesamt 591 Patienten, die faserreiche Kost mit Placebo verglichen. Unter faserreicher Kost zeigte sich ein relatives Risiko für persistierende Symptome von 0,87. Aus den 22 Studien mit 1778 Patienten, die Spasmolytika dem Effekt von Placebo gegenüberstellten, ergab sich ein relatives Risiko für persistierende Symptome von 0,68. In den 4 Studien mit 392 Patienten, die Pfefferminzöl und Placebo verglichen, betrug das relative Risiko für persistierende Symptome 0,43.

Die Zahl der Patienten, die behandelt werden muss, damit ein Patient von

der Behandlung profitiert (number needed to treat) und keine persistierenden Symptome mehr aufweist, beträgt 11 für faserreiche Kost, 5 für Spasmolytika und 2,5 für Pfefferminzöl.

Der Nutzen faserreicher Kost scheint sich auf Flohsamenschalen (Psyllium) zu beschränken, wobei dieser Effekt in statistisch hochwertigen Studien nur knapp signifikant ausfällt. Die Gabe von Weizenkleie führte im Vergleich zu Placebo zu keiner signifikanten Symptombesserung. Bei den Spasmolytika zeigte vor allem das Anticholinergikum Hyoscin, ein Scopolamin, einen dauerhaften Vorteil.

● **Fazit**

Faserreiche Kost, Spasmolytika und Pfefferminzöl behandeln Symptome des Reizdarms effektiver als Placebo, so die Autoren.

Dr. med. Katja Flieger

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 • Layoutentwurf und Redaktion (Kongresse & Services) sowie Herstellung und Layout: Andrea Hartmann • Druck: Vogel Druck und Medienservice GmbH, Leibnizstraße 5, 97204 Höchberg

Weitere Mitarbeiter und Autoren dieser Ausgabe: Klaus Schmidt (KS) sowie die namentlich unter den Artikeln genannten Autorinnen und Autoren

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 GAltenburg@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.

IA-MED Mitglied der Arbeitsgemeinschaft LA-MED Kommunikationsforschung im Gesundheitswesen e. V.

Mitglied der Informationsgemeinschaft zur Feststellung der Verbreitung von Werbeträgern e. V.

– Anzeige –

Notfall-Defibrillator
 AED + Monitoring Kombisystem
 statt 4460 € nur **1499 € + MWST.**
 Tel. 0800-111 0 511 tägl. 8-22h
 www.herzmedica.de

Anzeige 109x188

Wie gefährlich sind die „neuen Drogen“?

Nach Angaben der Bundesregierung ist der Konsum illegaler Drogen in Deutschland rückläufig. Doch Grund zur Entwarnung gibt es nicht; denn weiterhin sind schätzungsweise 120 000 bis 150 000 Menschen opiatabhängig, etwa 400 000 konsumieren in gesundheitsschädigendem Ausmaß Cannabis. Zudem sorgen immer wieder neue Substanzen oder Produkte wie jüngst die Kräutermischung „Spice“ für Schlagzeilen.

Drogenabhängigkeit ist längst kein Problem von Randgruppen mehr, sondern findet sich in nahezu allen Bevölkerungsschichten und Altersgruppen. Auch nach Ansicht von Dr. Ernst Pallenbach, Klinik-apotheker in Villingen-Schwenningen und Vorsitzender des Arbeitskreises Sucht der Landesapothekerkammer Baden-Württemberg, ist das Konsumenten-Spektrum viel breiter geworden: „Während früher die typischen Drogenabhängigen meist Menschen am Rande der Gesellschaft waren, findet man heute unter den Konsumenten viele extrovertierte, leistungsbereite Menschen, die sich von der Drogen-einnahme mehr Spaß in der Freizeit – vor allem auf Partys – und eine höhere Leistungsfähigkeit bei der Arbeit versprechen.“



Dr. E. Pallenbach

• Welche Drogen sind besonders aktuell?

Neben Substanzen, die aufputschend wirken, spielen nach Pallenbachs Erfahrung Stoffe, die Trance-ähnliche Zustände hervorrufen, zunehmend eine Rolle. Die Konsumenten können dabei so genannte „Out-of-body-Zustände“ oder Beinahe-Todeserfahrungen erleben. Chemisch betrachtet sind solche Substanzen Abkömmlinge von Narkotika wie Fentanyl oder Ketamin, die jedoch aufgrund der Molekül-Variationen viel länger und stärker wirksam sind. Bekannt geworden sind beispielsweise die Fentanyl-Methyl-derivate „China White“ und „Persian White“ – doch die tatsächliche Zahl der Substanzen ist inzwischen unüberschaubar. Verändert haben sich die Bedingungen, unter denen heute illegale Substanzen produziert werden. „Sicherlich gibt es auch noch die eine oder andere berühmt-berüchtigte „Waschküche“, in der Drogen unter primitiven Bedingungen hergestellt werden. Doch die meisten illegalen Substanzen werden heute in gut ausgestatteten Labors von ausgebildeten Profis produziert – und damit lässt sich eine Menge Geld verdienen“, erläutert Pallenbach.

• Ecstasy – eigentlich keine „Designerdroge“

Unter den anregend und aufputschend wirkenden illegalen Substanzen ist zweifellos das Amphetamin-Derivat Ecstasy am bekanntesten. Weniger bekannt ist, dass die Substanz schon vor über 100 Jahren entwickelt wurde und ursprünglich als Arzneimittel vermarktet werden sollte. Wegen der starken unerwünschten Wirkungen nahm der Hersteller jedoch davon Abstand. In Deutschland wurde die Substanz mit dem chemischen Namen 3,4-Methylen-dioxyamphetamin (MDMA) insbesondere wegen ihrer nervenschädigenden Wirkung und des hohen Missbrauchpotenzials im Jahre 1986 dem Betäubungsmittelgesetz unterstellt – und gehört heute zu den am weitesten verbreiteten illegalen Substanzen. Auch hier gibt es eine Fülle von chemischen Modifikationen, die oral eingenommen werden (in der Szene oft als „Pille einwerfen“ bezeichnet) und schon in geringen Konzentrationen eine starke Wirkung entfalten.

• Verheerende gesundheitliche Folgen möglich

Ecstasy und chemisch verwandte Substanzen wirken als indirekte Sympathomimetika, das heißt sie verstärken die Freisetzung bzw. hemmen die Wiederaufnahme von Noradrenalin aus dem synaptischen Spalt. Daraus resultiert eine kreislaufanregende, appetit- und müdigkeitshemmende Wirkung, die es den Konsumenten beispielsweise ermöglicht, stundenlang ohne Pause „abzutanzten“. Darüber hinaus verstärken die Substanzen optische und akustische Reize, erhöhen das Kontakt- und Kommunikationsbedürfnis und versetzen insgesamt in eine positive, nicht aggressive Stimmung, sodass eine friedliche Atmosphäre entsteht. Doch die gesundheitlichen Folgen können verheerend sein: Die Substanzen stören die Regulation von Blutdruck, Herzfrequenz und Körpertemperatur und den Mineralstoffhaushalt. Nach einem unter Ecstasy oder verwandten Substanzen „durchtanzten Wochenende“ kann es zu wochenlang andauernden Erschöpfungszuständen kommen. Eine zusätzliche Gefahr geht von absichtlichen oder zufälligen Verunreinigungen in den Tabletten aus – die Konsumenten müssen damit rechnen, dass Beimischungen von weiteren illegalen Substanzen wie beispielsweise Kokain oder LSD enthalten sind.



Amphetamine: Amphetamine werden in der Regel in Pulverform gehandelt; zu diesem Zweck werden sie häufig in sog. Apothekerbriefchen abgefüllt (Bild: B. Ringewaldt).



Ecstasy: Ecstasy wird meist in Tablettenform verkauft. Die meisten werden mit verharmlosenden Zeichen geprägt. Im Bild eine Rarität aus den frühen Anfangszeiten: „Eva“ – die Mutter aller Ecstasy-Tabletten (Bild: B. Ringewaldt).

Ecstasy und seine Modifikationen sind also keine harmlosen Partydrogen – auch wenn die Hersteller dies durch aufgedruckte Motive in Form von Herzen, Comic-Figuren oder Kleeblättern gern vermitteln wollen.

• Antidote kaum verfügbar

Die prinzipielle Möglichkeit von Beimischungen sowie die häufige Unge-wissheit, welche Substanzen genau eingenommen wurden, erschweren die Maßnahmen der Ersten Hilfe im Falle des Zusammenbruchs eines Konsumenten. Da sich anhand der Symptome oft nur sehr schwer nachvollziehen lässt, was eingenommen wurde, kann häufig kein Antidot eingesetzt werden. Die Erste-Hilfe-Maßnahmen vor Eintreffen des Notarztes müssen sich daher in den meisten Fällen darauf beschränken, die betreffende Person zu beobachten und notwendige lebenserhaltende Maßnahmen durchzuführen. Bei Ecstasy und chemisch verwandten Substanzen ist die Wasser- und Elektrolytzufuhr besonders wichtig. Sinnvoll sind außerdem beruhigende Gespräche („talking down“). Zur medikamentösen Sedierung können Doxepin, Diazepam oder Lorazepam empfohlen werden. Pallenbach: „Im Vergleich zu früher sind ansprechbare Konsumenten heute eher bereit anzugeben, was sie eingenommen haben. Auch wenn noch mit Verunreinigungen gerechnet werden muss, so ist es für den behandelnden Arzt unter Umständen dadurch leichter, rechtzeitig die notwendigen Maßnahmen einzuleiten.“

• Medikamentenabhängigkeit – die unterschätzte Gefahr

Pallenbach verweist außerdem auf die heute verbreitete missbräuchliche Anwendung von Medikamenten, die oft unterschätzt wird. „Dazu zählen beispielsweise Methylphenidat (Ritalin®) und Modafinil (Vigil®), die als Aufputzmittel missbraucht werden. Auch Schmerzmittel können missbraucht werden – sowohl Opioi-

de wie beispielsweise Tilidin oder Tramadol als auch nicht-opioide Analgetika, insbesondere koffeinhaltige Kombinationspräparate. Sehr häufig werden auch Benzodiazepine und gelegentlich Carbamazepin missbräuchlich angewendet. Neben verschreibungspflichtigen oder sogar Btm-rezeptpflichtigen Medikamenten werden zunehmend auch Arzneimittel, die ohne Rezept in Apotheken oder über das Internet gekauft werden können, missbraucht. Hervorzuheben sind hier „Grippemittel“ mit dem Wirkstoff Dextrometorphan sowie sedierende Antihistaminika, für die es in einschlägigen Internetforen zahlreiche Erfahrungsberichte von Konsumenten gibt. Apotheker und Ärzte sind daher gemeinsam aufgefordert, dem Problem des Missbrauchs und der Abhängigkeit von Medikamenten entgegenzuwirken.“

• „Spice“ – die neue Modedroge

Zum Jahresende 2008 sorgte „Spice“ für Aufmerksamkeit in den Medien. Dabei handelt es sich um eine in handlichen Verpackungen angebotene Mischung aus verschiedenen Kräutern, die nicht im Betäubungsmittelgesetz aufgeführt und daher legal sind. Ursprünglich als Räucher-mischung im Internet und in sogenannten Headshops angeboten, wird „Spice“ vielfach als Cannabis-Ersatz verwendet, das heißt in Form von „Joints“ geraucht. Zu den enthaltenen Pflanzenteilen zählen beispielsweise der Indische Lotus (Nelumbo nucifera), das Löwenohr (Leonotis leonorus) und die Meeresbohne (Canavalia maritima) – Pflanzen also, die schon seit langem in der Volksmedizin oder bei rituellen Handlungen zur Bewusstseins-erweiterung eingesetzt werden. So ist vom Löwenohr bekannt, dass es in Afrika traditionell wegen seiner berauschenden Wirkung geraucht wird. Auch die Blätter der Meeresbohne werden als Marihuana-Ersatz geraucht. Der Indische Lotus wird in der chinesischen Volksmedizin beispielsweise gegen Blutungen angewendet. Zu den Wirkungen von „Spice“ zählen z.B. Tachykardie und Augenrötung. Daher wird angenommen, dass die Kräutermischung die Fähigkeit zum Führen von Kraftfahrzeugen und Bedienen von Maschinen einschränkt, das heißt, die Konsumenten setzen sich nicht nur selbst einem gesundheitlichen Risiko aus, sondern gefährden auch andere Menschen.

• Verbot von „Spice“

Das Bundesgesundheitsministerium bezog zu „Spice“ eine eindeutige Position, insbesondere, nachdem bei Analysen der Kräutermischung zwei synthetische Cannabinoide – zuerst die Substanz JWH-018 und kurze Zeit später CP-47,497 – identifiziert werden konnten. Am 30. Dezember 2008 hatte die Drogenbeauftragte der Bundesregierung, Sabine Bätzing, in einer Pressemitteilung dazu erklärt: „Nun ist bestätigt, dass die Modedroge „Spice“ keine harmlose

Kräutermischung für den Raumduft ist, wie es der Hersteller glauben machen wollte. Tatsächlich handelt es sich bei der zugesetzten Substanz um einen nicht zugelassenen Stoff, der psychotrope Wirkungen erzeugt. Wer diese Substanz konsumiert, gefährdet seine Gesundheit. Jeder Handel mit „Spice“ und auch der Erwerb dieser Substanz werden verboten. Wer es trotzdem tut, macht



S. Bätzing

sich strafbar!“ Am 22. Januar 2009 wurden die synthetischen Cannabinoide JWH-018 und CP-47,497 durch eine Eilunterstellung im Rahmen des § 1 Abs. 3 des Betäubungsmittelgesetzes¹ als nicht verkehrsfähige Substanzen verboten. Herstellung, Handel und Besitz können nun strafrechtlich verfolgt werden. Außerdem stufte man zwei „Spice“-Mischungen als zulassungspflichtige Arzneimittel ein, wodurch das Inverkehrbringen auch nach dem Arzneimittelgesetz verboten ist. Bundestag und Bundesrat müssen nun innerhalb eines Jahres entscheiden, ob die „Spice“-Substanzen dauerhaft in das Betäubungsmittelgesetz aufgenommen werden sollen.

Dr. Claudia Bruhn

¹Auszug aus dem Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln, § 1 Abs. 3: „Das Bundesministerium für Gesundheit wird ermächtigt, in dringenden Fällen für die Sicherheit oder zur Kontrolle des Betäubungsmittelverkehrs durch Rechtsverordnung ohne Zustimmung des Bundesrates Stoffe und Zubereitungen, die nicht Arzneimittel sind, in die Anlagen I bis III aufzunehmen, wenn dies wegen des Ausmaßes der mißbräuchlichen Verwendung und wegen der unmittelbaren oder mittelbaren Gefährdung der Gesundheit erforderlich ist. Eine auf der Grundlage dieser Vorschrift erlassene Verordnung tritt nach Ablauf eines Jahres außer Kraft.“

Weitere Informationen

Website der Drogenbeauftragten der Bundesregierung, Sabine Bätzing: www.drogenbeauftragte.de

Pallenbach, E., Ditzel, P.: Drogen und Sucht. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (2003)

Website der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen e.V., www.dhs.de

Der Artikel ist erstmals erschienen in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 388–389). Alle Rechte vorbehalten.



Diesen Beitrag hören: www.thieme.de/dmw