

Hauner Journal

Zeitschrift des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals der Ludwig-Maximilians-Universität München

- 
- **Osteomyelitis**
 - **Rheuma**

Mehr Luft bei Anstrengung.



- **Reproterol**
löst den Bronchospasmus
- **DNCG**
dämpft die bronchiale Überreaktion



Minzgeschmack
für gute
Compliance

 **AARANE[®] N**
Reproterol plus Wirkverstärker DNCG

AARANE[®]N

Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung: Ein Sprühstoß zu 70 mg enthält 1 mg Natriumcromoglicat und 0,5 mg Reproterolhydrochlorid. **Sonstige Bestandteile:** Apaflluran, Poly(oxyethylen)-25-glyceroltrioleat, Ethanol (96 %), Saccharin-Natrium 2 H₂O, Dentomint PH/799959 Haarmann & Reimer (Aroma). **Anwendungsgebiete:** Verhütung und Behandlung von Atemnot bei Asthma, d.h. bei allergischen, nicht-allergischem Asthma sowie endogenen Asthmaformen, ausgelöst durch Belastung, Streß oder Infekt bei Patienten, die zusätzlich zu einer antiinflammatorischen Basistherapie eine bronchialerweiternde Therapie benötigen. **Gegenanzeigen:** Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Natrium Cromoglicat, Reproterolhydrochlorid oder einem sonstigen Bestandteil von AARANE[®]N. Beim Auftreten eosinophiler Pneumonien unter Therapie sollte diese abgebrochen werden. Bei frischem Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, hypertropher obstruktiver Kardiomyopathie, schwerer KHK, Phäochromozytom und schwerer Schilddrüsenüberfunktion keine Anwendung oder sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung. Schwangerschaft: Anwendung nur in schweren Krankheitsfällen unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung. Altersgemäße Unterrichtung von Kindern über die einzuhaltende Dosierung sowie mögliche Nebenwirkungen notwendig. **Nebenwirkungen: Reproterolhydrochlorid:** Gelegentlich, insbesondere bei besonderer Empfindlichkeit und/oder höherer Dosierung feinschlägiger Tremor, Herzklopfen, Unruhegefühl oder Kopfdruck (meist Abklingen nach 1–2 Wochen Behandlung). Ein verstärktes Auftreten solcher Symptome sowie Herzjagen sind Zeichen einer Überdosierung. Absinken des Serumkaliums, Anstieg des Blutzuckerwertes möglich. **Natrium Cromoglicat:** Nach Inhalation Husten bei Reizung des Rachens und der Luftröhre möglich, in Einzelfällen mit Reflexbronchokonstriktion, in sehr seltenen Fällen Behandlungsunterbrechung notwendig. In etwa 2 % der Fälle bei Asthmatikern Dermatitis, Myositis sowie Gastroenteritis. Selten Hautexantheme, sehr selten eosinophile Pneumonien, in Einzelfällen schwere generalisierte anaphylaktische Reaktionen mit Bronchialkrämpfen. Weiterhin in Einzelfällen: Larynxödem, Heiserkeit, Angioödem, Schwindel, Brechreiz, Parotisschwellung, Gelenkschmerzen, Hämoptysen, Muskelschmerzen, periphere Neuritis, Arteriitis, Pericarditis, Dysurie und Nephrotoxizität. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Aventis Pharma Deutschland GmbH, Frankfurt (Main). **Stand:** März 2005. AVS 102 04 019a. Gekürzte Angaben, vollständige Information siehe Fach- und Gebrauchsinformation, die wir Ihnen auf Wunsch gern zur Verfügung stellen. **Postanschrift:** Aventis Pharma Deutschland GmbH • Ein Unternehmen der sanofi-aventis Gruppe, Postfach 1109, D-65796 Bad Soden am Taunus.

INHALT

Editorial

Im Sauseschritt.....	5
----------------------	---

Titelthema:

Knochenentzündung

Osteomyelitis im Kindesalter.....	9
Chronische Osteomyelitis im Kindesalter – nicht immer eine Infektion!	14
Rheumatische Erkrankungen im Kindesalter.....	19
Wachstum und Wachstumsstörungen – essentieller Bestandteil der Pädiatrie.....	26
Das Dr. von Haunersche Kinderspital – ein notfallmedizinisches Zentrum.....	28
Spezialsprechstunden im Dr. von Haunerschen Kinderspital.....	34
Die Stationen des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals der Universität München.....	37
Tumorforschung: Die Rolle des Hedgehog-Signaltransduktionswegs bei der Entstehung von kindlichen Tumoren.....	38

● PRESSEMITTEILUNGEN

Habilitation – Maximilian Stehr.....	41
---	----

Habilitation – Irmela Jeremias.....	42
--	----

Kreta 2005 (36), Zöliakie (39) Mykosen (44),

Spenden und Spender (46), Personalia (46),

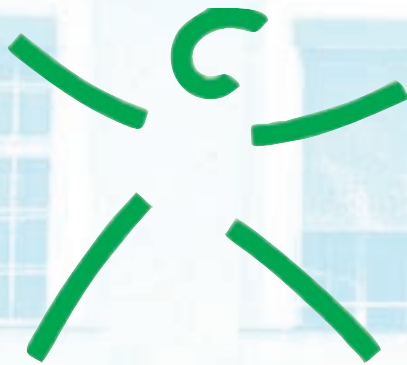
Thromboembolien (48), Hämophilie (50),

Down-Sportlervestival (54), **Live Music Now (54),**

Belastungsasthma (55), **(Er)-bauliches (56),**

PROF. DR. H.B. HADORN SINGT ZU EHREN DES 85. GEBURTSTAGES VON PROF. H. SPIESS.....	58
---	----

(...drum singe wem Gesang gegeben)



LMU



Verantwortlich für Herausgabe und Inhalt:

Prof. Dr. Rainer Grantzow
Prof. Dr. Dietrich Reinhardt
Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz
Chefredakteur: Volker Witthoff (V.i.S.d.P.)

Redaktion:

Prof. Dr. Rainer Grantzow,
PD Dr. Thomas Lang
Prof. Dr. Dietrich Reinhardt
Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz
Dr. von Haunersches Kinderspital der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Lindwurmstraße 4, 80337 München
Tel. (0 89) 51 60 - 28 11

Anzeigen:

Verlag Volker Witthoff
Postfach 1306, 86346 Neusäss
Tel. 08 21/54 10 - 75
Fax 08 21/54 10 - 93
E-Mail: info@haunerjournal-lmu.de

Art-Direktion und Herstellung:

Volker Witthoff

Alle im Hauner-Journal vertretenen Auffassungen und Meinungen können nicht als offizielle Stellungnahme des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals interpretiert werden.

Vertrieb und Abonnentenbetreuung:

Verlag Volker Witthoff
Postfach 1306, 86346 Neusäss
Tel. 08 21/54 10-75, Fax 08 21/54 10-93
Das Hauner-Journal erscheint 4 Mal im Jahr.
Einzelpreis: 4,- Euro zzgl. Versandkosten
Abonnements können jederzeit zum
Jahresende gekündigt werden.

Bildnachweise:

Sofern nicht anders vermerkt: von den Autoren
Klinikarchiv: Michael Woelke, Bert Woodward

Titelbild: *Idee von Prof. Grantzow*

<<http://www.haunerjournal-lmu.de>>



SYMBICORT® 80/4,5 bei Kindern ab 6 Jahren

Maßgeschneiderte Asthmatherapie

- Entzündungshemmung
und Bronchialerweiterung
- schnell im Wirkeintritt



SYMBICORT®

Budesonid/Formoterol

Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation

Wirkstoffe: Budesonid, Formoterolhemifumarat 1 H₂O. Verschreibungspflichtig

Zusammensetzung: Arzneilich wirksame Bestandteile: 1 Einzeldosis Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis Pulver zur Inhalation enthält eine über das Mundstück abgegebene Menge von 80 Mikrogramm Budesonid und 4,5 Mikrogramm Formoterolhemifumarat 1 H₂O (entspricht 100 Mikrogramm Budesonid und 6 Mikrogramm Formoterolhemifumarat 1 H₂O der im Verhältnis abgemessenen Dosis). **Sonstige Bestandteile:** Laktosemonohydrat. **Anwendungsgebiete:** Regelmäßige Behandlung von Asthma, bei der die Anwendung von inhalativem Kortikosteroid und langwirksamen Beta₂-Agonisten in Kombination angezeigt ist. Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und kurzwirksamen Beta₂-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind oder Patienten, die mit inhalativen Kortikosteroiden und langwirksamen Beta₂-Agonisten in Kombination ausreichend eingestellt sind. **Gegenanzeigen:** Bei Überempfindlichkeit gegenüber Budesonid, Formoterolhemifumarat oder inhalierter Laktose. Es liegen keine Daten zu Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis oder der gleichzeitigen Behandlung mit Formoterol und Budesonid in der Schwangerschaft vor. Die Anwendung von Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis bei schwangeren und stillenden Müttern sollte nur in Betracht gezogen werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter größer ist als das mögliche Risiko für das Kind. Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis wird für Kinder unter 6 Jahren nicht empfohlen. **Nebenwirkungen:** Da Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis sowohl Budesonid als auch Formoterol enthält, können die für diese Substanzen bekannten Nebenwirkungen in gleicher Art und Weise auftreten. Häufig: Kopfschmerzen, Palpitationen, Tremor, Candida-Infektionen der Mund- und Rachenschleimhaut, leichte Reizung des Rachens, Husten, Heiserkeit. Gelegentlich: Tachykardie, Muskelkrämpfe, Erregung, Unruhe, Nervosität, Übelkeit, Schwindel, Schlafstörungen, Blutergüsse. Selten: Exantheme, Urtikaria, Juckreiz, Überempfindlichkeitsreaktionen wie Dermatitis und Angioödem, Bronchospasmus, Hypokaliämie, Herzrhythmusstörungen in Form von Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie, Extrasystolen. Sehr selten: Hyperglykämie, Anzeichen oder Symptome systemischer Glukokortikoidwirkungen (mit Störungen der Nebennierenrindenfunktion), Depression, Verhaltensstörungen (hauptsächlich Kinder), Störung des Geschmackssinns, Angina pectoris, Blutdruckschwankungen. Wie bei anderen Inhalationstherapien könne in seltenen Fällen paradoxe Bronchospasmen auftreten. Die Behandlung mit Beta₂-Agonisten kann zu einer Erhöhung der Blutzuckerwerte von Insulin, freien Fettsäuren, Glycerin und Ketonkörpern im Blut führen. Weitere Angaben siehe Fachinformation. **Handelsformen:** Symbicort® Turbohaler® 80/4,5 Mikrogramm/Dosis: 120 Hübe = N1 (PZN 3199634), 2 x120 Hübe = N2 (PZN 3199841). Pharmazeutischer Unternehmer: AstraZeneca GmbH. Mitvertrieb: pharma-stern GmbH, Promed Arzneimittel GmbH, 22876 Wedel. Stand November 2003.

AstraZeneca 

ATEMWEESLINIE

22876 Wedel
www.astrazeneca.de

Editorial



***E**ins, zwei, drei im Sauseschritt....! Der Sommer steuert mit den bereits schon in vielen Bundesländern eingetretenen Sommerferien dem Höhepunkt entgegen.*

In Bayern, als dem letzten Bundesland, beginnen die großen Ferien Ende Juli. Zeit zurückzublicken auf die vergangenen Monate, die seit Erscheinen des letzten Hauner-Journals ins Land gegangen sind, aber auch den Blick in die nächste Zukunft zu richten.



Es gibt erfreuliches zu berichten, was in dieser Zeit, wo alle jammern, nicht allzu häufig ist. Zunächst die Forschung im Haunerschen:

- *Dr. Carsten Rudolph, aus der Arbeitsgruppe von Herrn PD Dr. J. Rosenecker, erhielt den mit 1,5 Mio. Euro am höchsten dotierten Nachwuchspreis in Deutschland (BMBF) zu seinen Arbeiten auf dem Gebiet des Gentransfers. Diese Summe dient dem weiteren Aufbau der Arbeitsgruppe zu Projekten, die die Forschung auf dem Anwendungsgebiet nicht-viraler Genvektoren betreffen.*
- *Frau Priv. Doz. Dr. Ania Muntau konnte ebenfalls in einem hochkompetitiven Wettbewerb eine auf 5 Jahre begrenzte Unterstützung (2,4 Mio. Euro) für ein Projekt zur Therapie genetischer Erkrankungen mit defekter Proteinfaltung im Rahmen des Bayerischen Genomprojektes „BayGene“ in die Kinderklinik einwerben.*
- *Frau Prof. Dr. Erika von Mutius und ihr Mitarbeiter, Herr Dr. Michael Kabesch, erreichten zusammen mit Arbeitsgruppen aus Marburg, Borstel und der TU München eine Bewilligung des SFB Transregio TR 22 „Immunologie der Lunge“.*
- *Im Rahmen weiterer Antragsverfahren wurde eine Reihe neuer DFG-Einzelprojekte bewilligt, so dass gegenwärtig insgesamt 12 DFG-Projekte am „Haunerschen“ bearbeitet werden.*

- *An der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital wurden 2 W2-Professuren für Klinische Allergologie und Molekulare Pädiatrie ausgeschrieben. Mit einer Besetzung ist noch im Laufe d. J. zu rechnen.*

- *Ab 1. August wird Herr Dr. Lutz Weber aus der bekannten nephrologischen Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Mehls, Heidelberg, die Leitung des nephrologischen Bereichs am Dr. von Haunerschen Kinderspital übernehmen und den weiteren Aufbau der Nephrologie, klinisch wie wissenschaftlich, betreiben.*

- *Die Kinderchirurgie konnte im Forschungskubus des Dr. von Haunerschen Kinderspitals neue Laborräume beziehen. Herr PD Dr. Kappler übernahm zum 1. Juni die Leitung dieser Labors, so dass in der Kinderchirurgie mit einem Ausbau weiterer wissenschaftlicher Schwerpunkte, insbesondere auf dem Gebiet der Tumorforschung, zu rechnen ist.*

- *Auch in dieser Klinik konnte eine W2-Professur für Kinderchirurgie – speziell Forschung – ausgeschrieben werden. In den nächsten Wochen wird die Auswahl der Bewerber stattfinden. Die Besetzung soll dann einen weiteren Schub der Forschungsaktivität im experimentellen und klinischen Gebiet und deren Vernetzung mit Klinik und Lehre gewährleisten.*

Was nun die bauliche Situation des Haunerschen angeht, so sind, unabhängig davon, dass immer wieder die mittelfristige Verlagerung der Kinderklinik nach Großhadern diskutiert wird, eine Reihe von Bauvorhaben realisiert worden, andere stehen vor Realisierungsbeginn bzw. sind in der Planung.

- *Am 1. März d. J. wurde die Radiologie mit ihrer Sonographieeinheit in dem wunderschön restaurierten Erdgeschoss des Altbautrakts fertiggestellt.*

- *Zum 16. Juli konnte die neue Knochenmarkstransplantationsstation mit 4 Life Islands die sich auf der gleichen Ebene wie die onkologisch-hämatologische Tagesklinik befindet, eingeweiht werden. Funktionalität wie gleichermaßen die Gestaltung eines kindgerechten ansprechenden Ambiente beruhen auf einer vorbildlichen Zusammenarbeit zwischen*

dem freien Architekten Herrn Waterloo und dem Universitäts-Bauamt. Ein Großteil der Baukosten wurde im übrigen von der Elterninitiative Intern 3 übernommen.

Zukünftige Bauprojekte betreffen

- den Bau einer großen gemischten Station im teilweise schon sanierten Altbau der Klinik sowie den Ausbau der Station Intern 5, auf der vor allen Dingen gastroenterologische Patienten sowie CF-Patienten betreut werden. Auch hier werden weitestgehend Drittmittelgelder aus Spenden und Stiftungen zur Verwendung kommen.
- Ermöglicht durch die Großzügigkeit der Stiftung „OMNIBUS“ kann die Station Chirurgie 2 bald im Bereich von Räumen für Eltern und Kinder neu gestaltet werden. Eine Spende der ReIntra / Swiss-Re Versicherung legte einen ersten Grundstein für eine spätere Erneuerung der Kinderchirurgischen Ambulanz.
- Schließlich und endlich sollte erwähnt werden, dass der Linksunterzeichner für 2 Jahre zum Dekan der Medizinischen Fakultät der LMU gewählt wurde. Sicherlich wird das Amt dazu beitragen können, das Dr. von Haunersche Kinderspital auch weiterhin im positiven Sinne zu entwickeln.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern, die ohne großes Murren und Jammern die nicht immer bequemen Veränderungen und Entwicklung im „Haunerschen“ mittragen, sei an dieser Stelle ausdrücklich und nachhaltig gedankt.

Wir wünschen allen einen noch schönen Sommer, erholsame Sommerferien und einen guten und energiegeladenen Start in den Herbst.

Dietrich Reinhardt

Dietrich von Schweinitz



Für unsere kleinen Empfindlinge

*Etwas zu klein, etwas zu schwach, etwas zu früh geboren.
Manche Ihrer kleinen Patienten brauchen von allem ein bisschen extra: extra Hinwendung, extra Fürsorge, extra Impfung.*

Geben Sie den kleinen Empfindlingen die Extra-Impfung gegen Pneumokokken. Mit Prevenar®.

Prevenar®

Die Pneumokokken-Extra-Impfung
für die kleinen Empfindlinge

www.prevenar.de

Prevenar®, Injektions suspension. Pneumokokkensächarid-Konjugatimpfstoff, adsorbiert. **Zusammensetzung:** 1 Dosis (0,5 ml) enth.: Pneumokokkenpolysaccharid, Serotypen 4, 9V, 14, 19F, 23F: je 2 µg; Serotyp 6B: 4 µg; Pneumokokkenpolysaccharid Serotyp 18C 2 µg; jeweils konjugiert an CRM197-Trägerprotein und adsorbiert an Aluminiumphosphat. Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Aktive Immunisierung gegen durch Streptococcus pneumoniae-Serotypen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F und 23F verursachte invasive Erkrankungen (einschließlich Sepsis, Meningitis, bakteriämische Pneumonie, Bakteriämie) bei: Säuglingen und Kleinkindern im Alter von 2 Monaten bis 2 Jahren; zuvor nicht geimpften Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren (bezüglich Hochrisiko-Kindern siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen). Die Anwendung von Prevenar sollte auf der Basis öffentlicher Empfehlungen erfolgen, die die Variabilität der Epidemiologie der Serotypen in unterschiedlichen geographischen Gebieten sowie das Ausmaß einer invasiven Erkrankung in den verschiedenen Altersgruppen berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, einen der Hilfsstoffe oder gegen das Diphtherie-Toxoid. Nicht intravenös injizieren. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:** Bei Pat. mit akuter mäßiger bis schwerer fieberiger Erkrankung Impfung verschieben. Bes. Vorsicht bei i.m. Injektionen bei Pat. mit Thrombozytopenie oder anderen Koagulationsstörungen. Für Kinder aus bestimmten Hochrisikogruppen sind Daten zu Sicherheit und Immunogenität entweder begrenzt (wie Sichelzellanämie) oder nicht verfügbar (wie z.B. bei angeborener oder erworbener Milzfunktionsstörung, HIV-Infektion, Krebserkrankung, nephrotischem Syndrom), somit individuelle Entscheidung über Impfung. Im Vergleich zu Säuglingen und jüngeren Kleinkindern wurde bei Kindern, die älter als 24 Monate waren, eine höhere Rate lokaler Reaktionen beobachtet. Kinder mit eingeschränkter Immunantwort, sei es aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defektes, einer HIV-Infektion oder anderer Ursachen, können auf die aktive Immunisierung mit einer verringerten Antikörper-Antwort reagieren. Bei gleichz. Gabe von Impfstoffen mit Ganzkeim-*Pertussis*-Komponente o. Kindern mit Anfallsleiden oder Fieberkrämpfen in der Anamnese prophylaktische Gabe von Antipyretika empfohlen. Anteil der Fieberreaktionen höher bei gleichzeitiger Gabe mit hexavalenten Impfstoffen. Die antipyretische Behandlung soll nach nationalen Behandlungsstandards erfolgen. Kinder unter 2 Jahren (einschließlich solcher mit hohem Risiko) sollten die altersgerechte Prevenar-Grundimmunisierung erhalten. Überwachung und geeignete med. Versorgung gewährleisten für seltene Fälle einer anaphylaktischen Reaktion. Die vorherige Anwendung von Prevenar ersetzt nicht die Impfung mit 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffen bei Kindern ab 24 Monaten, die ein erhöhtes Risiko einer invasiven Erkrankung durch Streptococcus pneumoniae haben; wenn diese empfohlen ist, sollte diese Impfung mindestens im 8-wöchigen Abstand erfolgen. Zur Anwendung kombinierter Impfschemata von Prevenar und 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharidimpfstoffen bei zuvor nicht immunisierten Hochrisikokindern im Alter von 2 – 5 Jahren sind nur begrenzt Daten verfügbar. Die Anwendung solcher Impfschemata kann unter Berücksichtigung gegenwärtiger nationaler Empfehlungen im Einzelfall erwogen werden. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Lokalreaktionen (wie z.B. Erythem, Verhärtung/Schwellung, Schmerz/Druckempfindlichkeit), Fieber über 38 °C, Reizbarkeit, Schläfrigkeit, unruhiger Schlaf, verminderter Appetit, Erbrechen, Durchfall. Häufig: Schwellung/Verhärtung und Erythem >2,4 cm an der Injektionsstelle, Druckempfindlichkeit, die die Bewegung stört, Fieber >39 °C. Gelegentlich: Ausschlag/Urlikaria. Selten: Krampfanfälle einschl. Fieberkrämpfe, hypotonisch hyporesponsive Episoden, Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. Gesichtsoedem, angioneurotisches Ödem, Atemnot, Bronchospasmus, sowie an der Injektionsstelle z.B. Dermatitis, Pruritus, Urlikaria, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen einschl. Schock. Sehr selten: Erythema multiforme, in der Region der Impfstelle lokalisierte Lymphadenopathie. Bei gleichzeitiger Gabe mit Ganzkeim-*Pertussis*-Impfstoffen o. mit hexavalenten Impfstoffen Fieberreaktionen über 38° C oder auch 39° C. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer EU:** Wyeth Lederle Vaccines S.A., Rue du Bosquet, 15, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgien. **Lokaler Repräsentant:** Wyeth Pharma GmbH, Wienburgstr. 207, D-48159 Münster. **Stand:** August 2004.

Wyeth

Hans-Georg Dietz

Osteomyelitis im Kindesalter

Die akute hämatogene Osteomyelitis ist eine typische Erkrankung des Kindesalters mit einem Häufigkeitsgipfel zwischen dem 3. und 15. Lebensjahr und einer Bevorzugung des männlichen Geschlechts. Die Erkrankung beginnt in der Metaphyse der langen Röhrenknochen.

Die Arteriae nutriciae in den Wachstumszonen sind Endarterien und gehen in sinusidale Venengeflechte über. Hier kann durch Stase und Thrombenbildung und fehlende Phagozytose bei Bakteriämie eine starke Vermehrung der Erreger vorkommen.

Beim Säugling und Neugeborenen durchziehen Kapillaren die Epiphysenfuge und durch die enge Beziehung von Periost und Gelenkkapsel kann es im Säuglingsalter dann zu einer eitrigen Arthritis kommen.

Jenseits des 1. Lebensjahres hingegen stellt die Epiphysenfuge eine Barriere dar und der in der Metaphyse sich bildende Eiter findet durch die dünne Kortikalis und die Havers'schen und Volkmann'schen Kanäle Anschluss an den subperiostalen Raum, hier entstehen Abszesse.

Formen der Osteomyelitis

Neben der akuten hämatogenen Osteomyelitis existieren als weitere Krankheitsbilder die „primär chronischen Osteomyelitiden“ wie Brodie-Abszess, plasmazelluläre Osteomyelitis und sklerosierende Osteomyelitis sowie die sekundär chronisch hämatogene Osteomyelitis, die exogen chronische Osteomyelitis, die posttraumatische Osteomyelitis sowie die postoperative Osteomyelitis.

Klinische Zeichen

Die klinische Präsentation der akuten Osteomyelitis ist durch die klassischen Entzündungszeichen - Schmerz, Rötung, Überwärmung, Schwellung und Funktionseinbuße - charakterisiert. Eine Temperaturerhöhung zwischen 38°C und 39°C ist für das Kindesalter typisch. Die Osteomyelitis im Säuglingsalter kann hingegen durch einen blanden Verlauf mit geringen Schmerzen, allerdings Bewegungsarmut und fehlendem Fieber gekennzeichnet sein.

Das klinische Erscheinungsbild der chronischen Osteomyelitis und deren Unterformen kann auch ohne dramatische Symptomatik auftreten, da die akute Entzündung fehlt. Chronische Schmerzen und Funktionseinbußen können hier diagnoseweisend sein.

Diagnostik

Die Diagnose erhärtet sich durch die Einbeziehung der klinischen Untersuchung, der Erregergewinnung aus Abszessmaterial und Blutkulturen und den bildgebenden Verfahren. Bei der Blutuntersuchung ist BKS, CRP, Leukozyten, Differentialblutbild und die Blutkultur unverzichtbar.

Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist regelmäßig beschleunigt, oft bis weit über 100 mm in der ersten Stunde. Sie steht auch trotz moderneren Untersuchungsmöglichkeiten noch für die Verlaufsuntersuchung und für die Überprüfung der Effektivität der Therapie mit an erster Stelle. Die CRP-Erhöhung ist zwar initial verwertbar aber im Laufe der Therapie rasch normalisiert.

Die Leukozytose über die Altersnorm hinweg tritt bei der akuten hämatogenen Osteomyelitis nur in 40% der Fälle

auf und ist nicht so aussagekräftig wie eine regelhaft vorhandene Linksverschiebung. Von herausragender Bedeutung ist die Keimgewinnung. Anhand der vorliegenden Bildgebung (siehe unten) kann gezielt eine Punktion bzw. Biopsie angestrebt werden. Die Erfolgsquote der positiven Befunde durch Punktion liegen bei 60% bis 70%, in der Blutkultur nur bei 40% bis 50%. Als Hilfestellung kann versucht werden in die verdächtige Region mit Kochsalz anzuspritzen und dann zu aspirieren, um bakteriologische Befunde zu erhalten.

Bildgebende Diagnostik

In der bildgebenden Diagnostik stehen uns die Sonografie, das konventionelle Röntgen, die Szintigrafie, das CT und die Kernspinuntersuchung zur Verfügung. Trotz der modernen bildgebenden Verfahren ist das Nativröntgen in 2 Ebenen ein wesentlicher Baustein in der Diagnostik und sollte immer durchgeführt werden, auch wenn bekannt ist, dass erst nach 7 bis 10 Tagen radiologische Veränderungen nachweisbar sind (**Abb.1**). Weitere wichtige Informationen, wie Traumafolgen, können hier initial bereits diagnostiziert werden. Knöcherne Veränderungen am Röntgenbild sind auch um so eher zu erkennen je jünger das Kind ist.

Die Ultraschalluntersuchung kann in den Weichteilen Abszesse bzw. Gelenkergüsse nachweisen, die dann punktiert oder eröffnet werden können. Die 3-Phasenszintigrafie ist eine obligate Komplementäruntersuchung im Kindesalter, da ca. 10% der Osteomyelitiden multifokal auftreten können und ggf. durch eine eingeleitete Therapie hier „maskeerte“ Verläufe zu befürchten wären (**Abb.2**).

Die CT-Untersuchung hat in der akuten hämatogenen Osteomyelitis einen geringeren Stellenwert, bei chronischen Verläufen wie auch dann bei Knochensequestrierung ist das CT eine wichtige Untersuchungstechnik (**Abb.3**). Die Kernspinuntersuchung stellt heute die sensitivste Untersuchung im Frühstadium bei der hämatogenen Osteomyelitis dar. Abhängig von apparativer Ausrüstung, Standard der Untersucher und Alter des Patienten kann das Kernspin bereits

Zulassung bei
FUO
Fever of Unknown Origin

LEUKOS:
< 500/mm³

Ihre Vermutung:
Mykose

Ihre Therapie:
**flexibel dosierbar
und fungizid**

Ihre Wahl...

AmBisome[®]
Liposomales Amphotericin B

AmBisome[®] Wirkstoff: Amphotericin B **Zusammensetzung:** 1 Durchstechflasche mit 1,326 g Trockensubstanz enthält 50 mg in Liposomen verkapseltes Amphotericin B. Liposomen: Hydriertes (3-sn-Phosphatidyl)cholin aus Sojabohnen, 1,2-Distearoyl-sn-glycero(3)phospho(3)-sn-glycerol, Natriumsalz, Cholesterol, α -Tocopherol. Weitere Bestandteile: Saccharose, Natriumsuccinat 6 H₂O, Salzsäure, Natriumhydroxid. **Anwendungsgebiete:** Behandlung von schweren systemischen und/oder tiefen Mykosen bei Patienten, bei denen konventionelles Amphotericin B wegen einer Nierenschädigung oder aus Unverträglichkeitsgründen nicht angewendet werden darf. Empirische Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten mit Fieber. Sekundärtherapie der viszeralen Leishmaniose bei immunkompetenten Patienten. Bei Patienten mit geschädigtem Immunsystem kann AmBisome[®] ebenfalls bis zum Vorliegen ausreichender Studiendaten als Sekundärtherapie der VL (*Leishmania donovani*) angewendet werden. Bei diesen Patienten ist mit dem Auftreten von Rezidiven zu rechnen. Es liegen keine Erfahrungen zur Rezidivprophylaxe vor. **Gegenanzeigen:** Nicht verabreichen bei nachgewiesener Überempfindlichkeit gegenüber einem der Bestandteile. Eine Ausnahme sind vitale Indikationen. **Nebenwirkungen:** Fieber und Schüttelfrost sind die häufigsten Reaktionen nach einer Infusion, die bei Verabreichung der ersten Dosis AmBisome[®] zu erwarten sind, sofern diese nicht durch entsprechende vorab verabreichte Arzneimittel verhindert werden. Seltene Infusionsreaktionen: Rückenschmerzen und/oder Engegefühl in der Brust oder Brustschmerzen, Atembeschwerden, Bronchospasmus, gestörtes Wärmeempfinden, Herzrasen und niedriger Blutdruck. All diese Nebenwirkungen klingen nach Absetzen der Infusion rasch ab. Die genannten Reaktionen treten möglicherweise nicht bei jeder weiteren Dosis erneut auf und können ausbleiben, wenn das Arzneimittel langsamer (über zwei Stunden) verabreicht wird. Nephrotoxizität (definiert als Serumkreatinin-Anstieg um mehr als das zweifache des Ausgangswerts) trat unter AmBisome[®] in zwei doppelblinden Studien etwa halb so oft auf wie unter konventionellem Amphotericin B oder Amphotericin-B-Lipidkomplex. Folgende Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit AmBisome[®] beobachtet: **Sehr häufig** ($\geq 10\%$): Fieber, erhöhte Muskelspannung, Schüttelfrost, verringerte Kaliumkonzentration im Blut, Übelkeit, Erbrechen. **Häufig** ($< 10\%$, $\geq 1\%$): Erhöhung des Kreatininwerts und des Blutharnstoffs, verringerte Blutwerte von Magnesium, Calcium, und Natrium, erhöhte Blutzuckerwerte, Anstieg der alkalischen Phosphatase, erhöhte Bilirubinwerte (erhöhte Gallenfarbstoffwerte, Bilirubinämie), auffällige Leberwerte, Durchfall, Bauchschmerzen, Atembeschwerden, gestörtes Wärmeempfinden, Gefäßerweiterung, Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Herzrasen, niedriger Blutdruck, Hautausschlag. **Gelegentlich** ($< 1\%$, $\geq 0,1\%$): Krämpfe, Bronchospasmus, Blutplättchen-Mangel, allergieartige (anaphylaktoide) Reaktionen. Im Zusammenhang mit Infusionen von AmBisome[®] sehr selten anaphylaktische Reaktionen und Überempfindlichkeit: sehr selten Angiodeme. Sehr seltene Fälle von Nierenversagen und Niereninsuffizienz. Nierenfunktionsstörungen sind unter konventionellem Amphotericin B häufig. Zu Beginn der Therapie fällt fast stets die glomeruläre Filtrationsrate ab (um bis zu 40%). Bei der Mehrzahl der Behandelten bleibt sie über die gesamte Therapiedauer erniedrigt. Es kommt zum Anstieg harnpflichtiger Substanzen wie Kreatinin und Harnstoff im Blut. Gelegentlich werden bleibende Nierenfunktionsstörungen über das Therapieende hinaus beobachtet. Bei ca. 20% der Patienten kann es zu einer Erniedrigung der Kaliumkonzentration im Blut (Hypokaliämie) infolge einer renalen Azidose kommen. Eine Verminderung der Zahl und/oder des Hämoglobingehaltes der roten Blutkörperchen (Anämie) ist unter konventionellem Amphotericin B häufig. In der Regel bilden sich die Blutbildveränderungen nach Beendigung der Therapie von selbst zurück. Unter der Therapie mit konventionellem Amphotericin B wurden in seltenen Fällen vorübergehender Hörverlust, Ohrgeräusche (Tinnitus), Sehstörungen und Doppelsehen beobachtet. Nach Infusion von konventionellem Amphotericin B traten in Einzelfällen erhöhter Blutdruck, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand auf. **Aufbewahrungshinweis:** Nicht über 25 °C lagern. Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren. (Stand: 05/04) **Verschreibungspflichtig.**

GILEAD Sciences GmbH • Fraunhoferstr. 17 • 82152 Martinsried b. München

 **GILEAD**
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

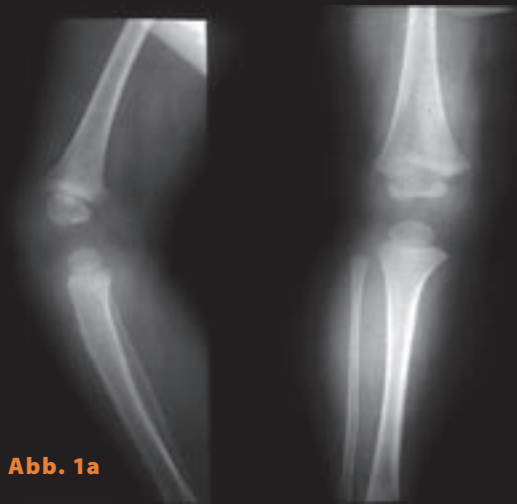


Abb. 1a

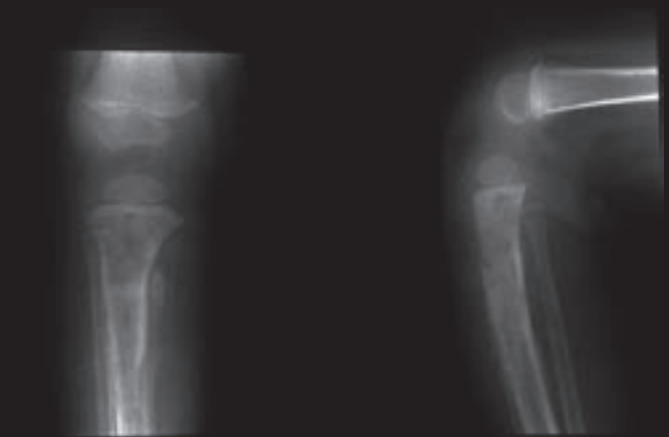


Abb. 1b

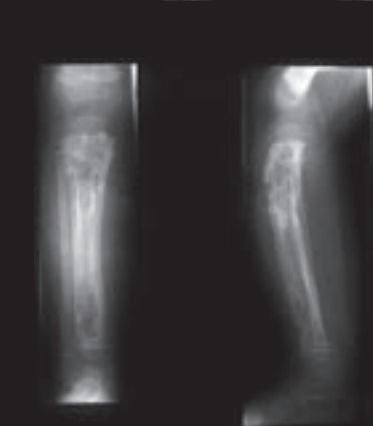


Abb. 1c

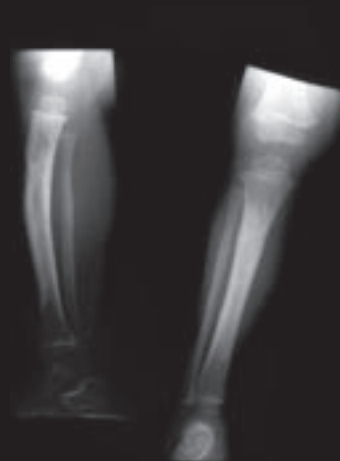


Abb. 1d



Abb. 1e

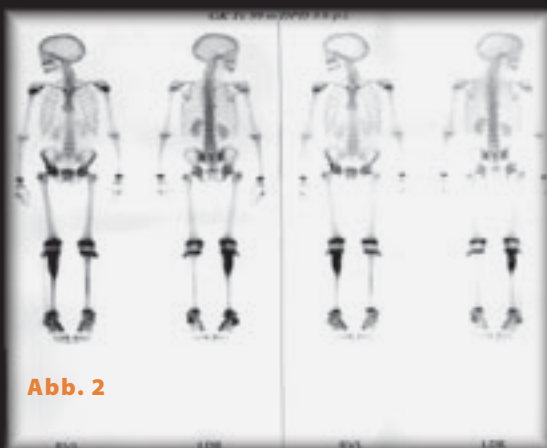


Abb. 2

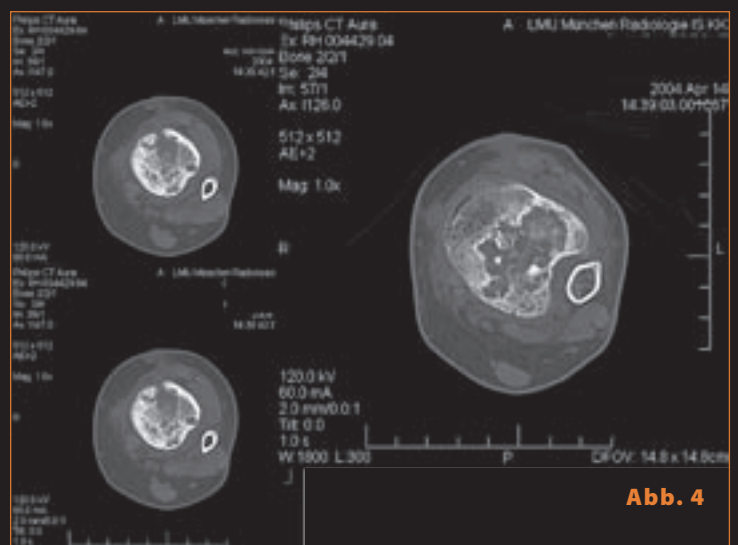


Abb. 4



Abb. 3

Abb. 1 Radiologische Darstellung Osteomyelitis der Tibia bei einem 1 Jahr alten Knaben.

- a) 4 Wochen nach Behandlungsbeginn
- b) Verlauf nach insuffizienter Antibiotikatherapie
- c) Vor chirurgischer Therapie
- d) Ein Jahr postoperativ
- e) 3 Jahre nach Krankheitsbeginn

Abb. 2 Osteomyelitis prox. Tibia rechts in der 3 Phasen-Szintigrafie

Abb. 3 CT Unterschenkel vor Sequestrektomie

Abb. 4 MRI Osteomyelitis distale Tibia



Abb. 5a

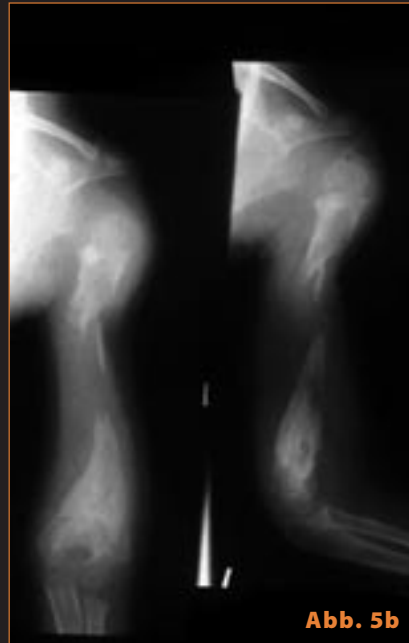


Abb. 5b



Abb. 5c

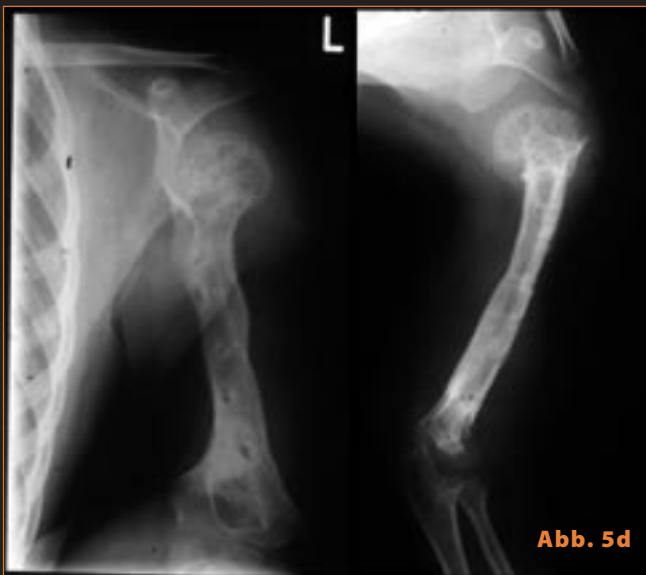


Abb. 5d



Abb. 5e

Abb. 5 Chronische Osteomyelitis aus hämatogener Osteomyelitis bei insuffizienter Vorbehandlung

- a) klinisches Bild, li Arm gebrauchsunfähig
- b) Röntgenbild des Humerus
- c) Nach Plattenosteosynthese und Spongiosaplastik
- d) Nach 6 Monaten nach Metallentfernung
- e) Klinischer Aspekt vor Heimreise

frühzeitig die Diagnose ergeben (**Abb.4**). In Synopsis lässt sich feststellen, dass nach dem konventionellen Röntgen, Sonografie bzw. Kernspinuntersuchung folgen und die Nuklearmedizin zum Nachweis oder Ausschluss des multifokalen Auftretens sinnvoll eingesetzt werden kann.

Erregerspektrum

In der akuten hämatogenen Osteomyelitis im Kindesalter stehen grampositive Erreger wie Staphylococcus aureus und Streptokokken der Gruppe A (Säugling) an erster Stelle. Bei Neugeborenen können aber auch Streptokokken der Gruppe B die Osteomyelitis auslösen wie auch Candida albicans.

Bei den Kleinkindern und Säuglingen ist dann Haemophilus influenzae häufiger als zu einem späteren Zeitpunkt. Weitere Keime, die hier eine wesentliche Rolle spielen sind Pseudomonaden und auch Salmonellen.

Therapie

Die Therapie der akuten hämatogenen Osteomyelitis im Kindesalter wird entscheidend geprägt durch die sofortige erregerspezifische gezielte antibiotische Therapie. Entscheidend ist in der akuten Entzündungsphase der hämatogenen Osteomyelitis, dass das Antibiotikum ausreichend lange an den Ort der Infektion in der Konzentration gebracht wird, die den Erreger abtötet.

Wichtig ist die bestmögliche Resistenztestung eines isolierten Erregers und hier sollte nicht der Blättchentest Verwendung finden sondern die Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration. Die Therapie mit Clindamycin in einer Dosierung von 40mg/kgKG/d in 3 Einzeldosen hat sich als vorteilhaft erwiesen, es sind dadurch effektive Knochenspiegel erreichbar und eine Heilung mit Restitutio ad integrum kann erreicht werden. Alternativen sind penicillinase-stabile Penizilline wie Oxacillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin oder auch Cephalosporine. Bei Säuglingen und Kleinkindern bzw. bei stammnahem Sitz der Osteomyelitis muss Clindamycin mit dem gegen gramnegative Keime wirksamen Cefotaxim in einer Dosis von z. B. 150mg/kgKG/d in 3 Einzeldosen kombiniert werden. Auch Rifampicin sollte wegen seiner guten Wirkung gegen Staphylokokken und seiner guten Diffusion in Abszesse bei der Therapie in Betracht gezogen werden. Nach empirischen Daten (prospektive randomisierte Studien fehlen) sollte die intravenöse Antibiotikumtherapie mindestens für 3 Wochen durchgeführt werden.

Mit sich normalisierender Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und bei Beschwerdefreiheit kann die Therapie beendet werden. Eine weitere orale Antibiotikumtherapie kann nicht empfohlen werden. Wichtig in der Behandlung der akuten hämatogenen Osteomyelitis ist die chirurgische Therapie und hier müssen vor allem Abszesseröffnungen, Entfernung von nekrotischem Material, Sequestrektomien und Fistelresektionen durchgeführt werden. Bei entsprechenden Befunden müssen Entlastung, Freilegung und Drainagen erfolgen. Das exakte chirurgische Vorgehen hängt von den lokalen Gegebenheiten ab, auch Spül-Saug-Drainagen können von Vorteil sein.

Eine Ruhigstellung der betroffenen Extremität bei Osteomyelitis, sei es durch Stützverbände oder durch äußere Fixateure, ist über einen Zeitraum von 7 Tagen zur Schmerzbekämpfung in der Regel nicht notwendig und eher kontraproduktiv.

Komplikationen

Eine nicht rechtzeitig und erregergerechte Antibiotikumtherapie führt zu den ernstesten Komplikationen der hämatogenen Osteomyelitis, insbesondere in den Übergang zur chronischen Osteomyelitis. Im Mittelpunkt stehen hier Sequester, Knochennekrosen mit Defekten sowie Weichteildefekte, die sich auf den muskulären und kutanen Bereich ausdehnen können. Bei pathologischen Frakturen stehen stabilisierende Maßnahmen mit dem Fixateure externe im Vordergrund, aber auch die Weichteilsanierung darf nicht vernachlässigt werden. Neben den resezierenden Maßnahmen und dem Knochenersatz durch autologe Spongiosa kommen gefäßgestielte autologe Knochentransplantate (Fibula), Schwenklappen, muskulärer Schwenklappen sowie gefäßgestielte Hautmuskellappen und osteokutane Transplantate in Frage.

Ein außergewöhnlicher Fall stellt der dieses Jungen aus Haiti dar, der mit dieser Knochennekrose nach Osteomyelitis in unsere Behandlung kam. Durch drei Operationen konnte der Arm zwar verkürzt, aber wieder funktionsfähig erhalten werden (**Abb.5**).

Fazit für die Praxis

Bei Schmerzen an den Extremitäten sowie am Stammskelett, bei Rötung und Schwellung in diesen Regionen sowie bei schlechtem Allgemeinzustand bei Säuglingen ist die hämatogene Osteomyelitis in die Differentialdiagnose mit einzubeziehen.

Bei der Verdachtsdiagnose Osteomyelitis muss nach klinischer Untersuchung mittels Bildgebung (Röntgen-Sonografie und Kernspinuntersuchung) in der Frühphase die Osteomyelitis diagnostiziert oder ausgeschlossen werden.

Wichtig ist bei Vorliegen von punktionswürdigen Flüssigkeitsansammlungen und Abszessen die Erregergewinnung wie auch die Blutkulturuntersuchung, um erregerspezifisch unverzüglich intravenös antibiotisch behandeln zu können. Im Blutbild sind CRP, BKS und Leukozytose mit Differentialblutbild für die Diagnosen und die Verlaufsbeobachtung von großem Wert.

Nur die gezielte intravenöse antibiotische Therapie verhindert Übergänge zur chronischen Osteomyelitis. Die chronische Osteomyelitis hingegen entweder in Sonderform oder als Übergang aus der hämatogenen Osteomyelitis bedarf in der Regel einer initialen chirurgischen Sanierung.

Annette Jansson

Chronische Osteomyelitis im Kindesalter – nicht immer eine Infektion!

In den letzten 10 Jahren haben wir in zunehmender Häufigkeit Kinder (und auch erwachsene Patienten) kennengelernt, die unter einer Osteomyelitis leiden. Osteomyelitis heißt wörtlich übersetzt „Knochenmarkentzündung“. Weil aber häufig nicht nur das Knochenmark im Inneren des Knochens entzündet ist, sondern auch die Knochenbälkchen, der kompakte Knochen und manchmal auch die Knochenhaut mitbetroffen sein können, sprechen wir im Folgenden auch von einer Osteitis (Knochenentzündung).

Aufgrund der verbesserten diagnostischen Möglichkeiten (z.B. Magnetresonanztomographie) kann man Knochenläsionen heute früher finden und genauer darstellen. Früher ist man davon ausgegangen, dass eine Osteomyelitis immer eine bakterielle Ursache hat, auch wenn man einen Erreger nur in etwa 50% der Fälle finden konnte. Jede Osteomyelitis wurde über Wochen antibiotisch behandelt, chirurgische Sanierungen wurden häufig zusätzlich durchgeführt. Es hat sich gezeigt, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Knochenentzündungen - ähnlich wie bei Gelenkentzündungen - keine bakterielle Ursache hat. Aufgrund der Parallelen zur rheumatischen Gelenkentzündung (rheumatoiden Arthritis) nehmen wir an, dass es sich bei der nicht-bakteriellen Osteitis (NBO) ebenfalls um eine Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis handelt.

Klinisches Bild bei der NBO

Die Patienten präsentieren sich immer in gutem Allgemeinzustand. Vorstellungsgrund sind lokale Schmerzen, häufig mit Schwellung und Überwärmung (**Abb.1**). Subfebrile Temperaturen können auftreten, jedoch kein anhaltendes Fieber oder septische Verläufe. Dies ist wichtig für die Abgrenzung zur bakteriellen Osteomyelitis.



Abb. 1



Abb. 2

Etwa 20% der Patienten zeigen Veränderungen an Handflächen und/oder Fußsohlen, die palmoplantare Pustulose (PPP). Es handelt sich im Akutstadium (**Abb. 2**) um Bläschen, die rasch eintrüben und dann zu Pusteln werden. Im chronifizierten Stadium zeigen sich keratotische Veränderungen mit lamellärer Schuppung, die langsam abheilen. Die PPP bei einer nicht-bakteriellen Osteitis (NBO) kann ebenfalls schubweise verlaufen, unabhängig vom Verlauf der Knochenkrankung.

Diagnostisches Vorgehen

A) Anamneseerhebung

Alter des Kindes?

Im Säuglingsalter ist eher mit einer bakteriellen Osteomyelitis zu rechnen als mit einer NBO. Bei der bakteriellen Osteomyelitis im Säuglingsalter handelt es sich um einen Notfall und eine entsprechende antibiotische/chirurgische Therapie muss schnellstmöglich eingeleitet werden. (Die bakterielle Osteomyelitis ist zunächst in jedem Lebensalter die wichtigste Differenzialdiagnose). Kleinkinder können von der NBO betroffen sein, am häufigsten liegt das Manifestationsalter bei Kindern aber zwischen 7 und 12 Jahren.

Schmerzen seit wann?/wo?

Ist ein Trauma vorausgegangen? – auch eine Verletzung kann Ursache für die Schmerzen sein. Ist der aktuelle Schmerz der erste, oder hat es früher schon ähnliche Ereignisse gegeben? Möglicherweise handelt es sich um ein multifokales, bereits chronisch-rezidivierendes Geschehen, was eine nicht-bakterielle Ursache wahrscheinlich macht.

Häufig ist das Schienbein (Tibia) betroffen, nicht selten auch Wirbelkörper oder Schlüsselbein. Jeder Knochen kann eine Entzündung zeigen.

Wie ist der Schmerz?

Typischerweise ist der Schmerz abends schlimmer (belastungsabhängig).

Gibt es Allgemeinsymptome?

Länger anhaltendes oder hohes Fieber gehören nicht zu einer NBO. Der Patient fühlt sich, abgesehen von den Schmerzen, nicht krank. Auch Lymphknotenschwellungen oder Gewichtverlust sollten Anlass für weitere Diagnostik sein.

Assoziierte Erkrankungen

5 von etwa 95 Patienten, die in unserer Abteilung betreut werden, haben eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (M.Crohn, Colitis ulcerosa) entwickelt. Auch die Psoriasis (Schuppenflechte), die eine andere Form der PPP ist, kann bei Patienten mit nicht-bakterieller Osteomyelitis auftreten. Auffällig ist, dass auch nahe Verwandte der Patienten mit NBO besonders häufig rheumatische Erkrankungen aufweisen, und dass sogar in 4 Familien unserer Patienten mehrere Familienmitglieder an einer Osteomyelitis erkrankt sind. Aus diesem Grund suchen wir genetische Ursachen für die Erkrankung.

B) Körperliche Untersuchung (von Kopf bis Fuß)

Laboruntersuchungen

- Blutbild und Differenzialblutbild, Entzündungsparameter, Blutkulturen, Autoantikörper, ev. Serologien für mikrobielle Erreger
- Tuberkulintest
- Stuhluntersuchungen

Bildgebung

Röntgen der schmerzhaften Region

Fakultativ: Skelettszintigraphie, MRT, CT, Lungenröntgen

Histologie

Sollte es sich um einen einzigen Knochenherd handeln ohne assoziierte PPP, wird in der Regel eine offene Biopsie und eine histologische Untersuchung durchgeführt, um einen bösartigen Prozess auszuschließen.

C) Beurteilung

Sollte sich – z.B. durch eine Skelettszintigraphie - der Hinweis auf mehrere Knochenherde ergeben, ist das Vorliegen einer nicht-bakteriellen Osteomyelitis noch wahrscheinlicher. Sollten zusätzlich eine PPP oder eine Psoriasis bestehen, ist auch ein einzelner Knochenherd verdächtig auf eine NBO. Im Gegensatz zur bakteriellen Osteomyelitis ist eine antibiotische Behandlung nicht notwendig. Im Zweifelsfall muss eine Knochenentnahme durchgeführt werden. Eine bakteriologische Untersuchung kann Aufschluss geben. Da die Histologie der NBO keine krankheitstypischen Befunde zeigt, darf von der Biopsie keine Diagnosesicherung erhofft werden. Bei der NBO handelt es sich um eine unspezifische Entzündung, die – in Analogie zu anderen unspezifischen Entzündungen – im Akutstadium eher eine Anreicherung von neutrophilen Granulozyten und im chronischen Stadium vermehrt Lymphozyten oder Plasmazellen zeigt. Auch fibrotische und sklerotische Veränderungen finden sich bei chronischen Formen der NBO.

D) Therapie

Die medikamentöse Behandlung ist derzeit nicht-steroidal antiphlogistisch. (Entzündungshemmer ohne Cortison).

Nur in besonders schweren Krankheitsschüben kann eine kurzfristige Cortisongabe notwendig sein. Andere Medikamente wie Immunsuppressiva, die in der Rheumatologie etabliert sind, sind bei Kindern nur vereinzelt eingesetzt worden. Der Erfolg bleibt fraglich. Möglicherweise könnten „Biologica“ (Infliximab, Etanercept) für Patienten mit Komplikationen hilfreich sein, hierfür fehlen aber noch ausreichende Daten.

Sollten sich Fehlstellungen der Wirbelsäule, Bewegungseinschränkungen oder Muskelumfangsdifferenzen entwickelt haben, ist eine (Kinder)orthopädische Mitbehandlung sowie eine krankengymnastische Therapie notwendig. Beinlängendifferenzen sind meist vorübergehend und werden durch Sohlenerhöhungen ausgeglichen.

E) Betreuung

Die Patienten werden engmaschig betreut. Bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme werden 4-6-wöchentliche Laborkontrollen durchgeführt, die in Absprache auch der behandelnde Kinderarzt durchführen kann. Regelmäßige Vorstellungen beim Kinderrheumatologen dienen der klinischen Verlaufskontrolle. Insbesondere auf die Wirbelsäule muss hier geachtet werden, um Komplikationen und Fehlbelastungen möglichst entgegenzuwirken.

F) Krankheitsverlauf und Prognose

Die mittlere Erkrankungsdauer bei unserer Patientengruppe beträgt 5 Jahre, allerdings sehen wir in unserer Ambulanz viele zugewiesene Patienten, die einen besonders langwierigen, schweren Krankheitsverlauf haben. Es entwickeln sich durchschnittlich 3 Knochenherde pro Patient. Der Krankheitsverlauf kann akut sein, das heißt es gibt nur einen Erkrankungsschub, der weniger als 6 Monate dauert. Häufiger aber gibt es einen chronischen Verlauf mit mehreren Erkrankungsschüben (wie bei dem Gelenkrheuma), bei vielen Patienten mit beschwerdefreien Intervallen, bei anderen mit eher anhaltenden Beschwerden. Bei etwa 80% aller



Abb. 3



Abb. 4

Patienten heilt die Erkrankung ohne Residuen vollständig aus, bei Kindern dürfte diese Zahl höher liegen.

G) Komplikationen

(1) Die häufigste Komplikation ist das Zusammensintern von Wirbelkörpern. Dies kann zu Fehlstellungen der Wirbelsäule führen (**Abb.3**).

(2) Bei manchen Patienten, die einen chronisch-rezidivierenden Krankheitsverlauf zeigen, kommt es zu hyperostotischen Veränderungen an dem betroffenen Knochen, das heißt zu gutartigen Knochenneubildungen. Dies hat oft keine oder nur geringfügige kosmetische Folgen, kann aber auch so massiv ausgeprägt sein, dass es zu funktionellen Beeinträchtigungen kommt (**Abb. 4**).

Fazit

Eine Osteomyelitis muss nicht immer infektiös bedingt sein. Die nicht-bakterielle Osteomyelitis (NBO) kann – in Analogie zum Gelenkrheuma – als Knochenrheuma oder inflammatorischer Prozess betrachtet werden. Sie kann im Kindes- und Erwachsenenalter auftreten. Unter antiphlogistischer Therapie kommt es in mindestens 80% der Fälle zur vollständigen Ausheilung. Um aber Komplikationen vorzubeugen, ist eine gemeinsame Betreuung durch Kinderreumatologen und Kinderorthopäden anzustreben.

Über die Ursachen für die Erkrankung besteht, wie bei dem Gelenkrheuma auch, noch Unklarheit. Vermutet wird, dass es sich um eine multifaktorielle Entstehung handelt, bei der Erbanlagen wohl eine Rolle spielen. Hierfür fanden sich Hinweise bei einer multizentrischen genetischen Studie, die in unserer Abteilung durchgeführt wird.

Dr. med. Annette Jansson

Zyvoxid 600 mg Filmtabletten
Zyvoxid 100 mg / 5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Zyvoxid 2 mg / ml Infusionslösung
 Wirkstoff: Linezolid

Zusammensetzung: Zyvoxid 600 mg Filmtabletten: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Fimtablette enthält 600 mg Linezolid. Sonstige Bestandteile: Mikrokristalline Cellulose (E 460), Maisstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hyprolose (E 463), Magnesiumstearat (E 572), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Carnaubawachs (E 903), Rote Tinte, Eisen (III)-oxid (E 172). Zyvoxid 100 mg / 5 ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: Arzneilich wirksamer Bestandteil: Nach Herstellung mit 123 ml Wasser enthalten 5 ml Suspension (= 1 Messlöffel) 100 mg Linezolid. Sonstige Bestandteile: Sacrose (Saccharose), Mannitol (Ph.Eur.) (E 421), Mikrokristalline Cellulose (E 460), Carmellose-Natrium (E 466), Aspartam (E 951), Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551), Natriumcitrat (E 331), Xanthangummi (E 415), Natriumbenzoat (E 221), Citronensäure (E 330), Natriumchlorid, Süßstoffe (Fructose, Maltodextrin, Monoammonium-glycyrrhizinat, Sorbitol), Orangenaroma, Orangencremearoma, Pfefferminzaroma und Vanillearoma. Zyvoxid 2 mg / ml Infusionslösung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 ml enthält 2 mg Linezolid. Der 300 ml-Infusionsbeutel enthält entsprechend 600 mg Linezolid. Sonstige Bestandteile: Glucose-Monohydrat, Natriumcitrat (E 331), Citronensäure (E 330), Salzsäure 10 % (E 507), Natriumhydroxid (E 524), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Infektionen, wenn bekannt ist oder vermutet wird, dass sie durch empfindliche grampositive Erreger verursacht sind: nosokomiale Pneumonie, ambulant erworbene Pneumonie, schwere Haut- und Weichteilinfektionen. Behandlung mit Linezolid nur im Klinikumfeld beginnen unter Berücksichtigung der Empfehlungen eines Experten. Bei gleichzeitigem Nachweis oder Verdacht eines gramnegativen Krankheitserregers ist eine Kombinationstherapie erforderlich. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika berücksichtigen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Linezolid oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Patienten, die einen Hemmstoff der Monoaminoxidase A oder B einnehmen (z. B. Phenelzin, Isocarboxazid, Selegilin, Moclobemid), oder innerhalb der letzten 2 Wochen eingenommen haben. Patienten mit folgender zu Grunde liegender klinischer Symptomatik oder unter folgenden Begleitmedikationen, es sei denn es liegen Möglichkeiten zur genauen Beobachtung und Kontrolle des Blutdrucks vor: Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, Phäochromozytom, Karzinoid, Thyreotoxikose, bipolarer Depression, schizoaffektiver Psychose, akuten Verwirrheitszuständen. Patienten, die eines der folgenden Medikamente einnehmen: Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, trizyklische Antidepressiva, Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Triptane), direkt oder indirekt wirkende Sympathomimetika (einschließlich adrenerger Bronchodilatoren, Pseudoephedrin oder Phenylpropanolamin), vasopressorische Mittel (z. B. Adrenalin, Noradrenalin), dopaminerge Mittel (z. B. Dopamin, Dobutamin), Pethidin oder Buspiron. Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre). **Nebenwirkungen:** In klinischen Studien: Häufig: Kopfschmerzen, Candidiasis (insbesondere oral und vaginal) oder Mykose; veränderte Leberfunktionstests; Geschmacksstörungen (metallischer Geschmack); Diarrhoe (bei Verdacht auf pseudomembranöse Kolitis kann das Absetzen von Linezolid erforderlich sein!); Übelkeit, Erbrechen; erhöhte AST, ALT, LDH, alkalische Phosphatase, BUN, Kreatinkinase, Lipase, Amylase oder Glukose (nicht nüchtern bestimmen), vermindertes Gesamteiweiß, Albumin, Natrium oder Calcium, erhöhtes oder reduziertes Kalium oder Bicarbonat; erhöhte Neutrophile oder Eosinophile, reduziertes Hämoglobin, Hämatokrit oder reduzierte Erythrozytenzahl, erhöhte oder reduzierte Thrombozyten- oder Leukozytenzahlen. Gelegentlich: Lokalisierte oder allgemeine Abdominalschmerzen, Schüttelfrost, Müdigkeit, Fieber, Schmerz an der Injektionsstelle, Phlebitis / Thrombophlebitis, lokalisierte Schmerzen; Eosinophilie, Leukopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie; Schwindel, Hypästhesie, Schlaflosigkeit, Parästhesie; verschwommenes Sehen, Tinnitus; Hypertonie; Obstipation, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Gastritis, Glossitis, vermehrter Durst, weicher Stuhl, Pankreatitis, Stomatitis, Zungenverfärbung oder -veränderung; Dermatitis, Diaphoresis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria; vulvovaginale Störung, Polyurie, Vaginitis; erhöhtes Gesamtbilirubin, Kreatinin, Natrium oder Calcium, reduzierter Glukosespiegel (im nüchternen Zustand), erhöhtes oder reduziertes Chlorid; erhöhte Retikulozytenzahl, reduzierte Neutrophile. In Einzelfällen als schwerwiegend betrachtet: lokalisierte Abdominalschmerzen, transiente ischämische Attacken, Hypertonie, Pankreatitis und Nierenversagen. Während der klinischen Studien wurde ein Fall einer Arrhythmie (Tachykardie) im Zusammenhang mit der Linezolid-Einnahme berichtet. Nach Markteinführung: Anämie, Leukozytopenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Panzytopenie und Myelosuppression. Selten wurde über eine Neuropathie (peripher, optisch) berichtet (überwiegend bei Behandlungsdauer > 28 Tage). **Vorsichtsmaßnahmen:** Nicht anwenden bei Patienten, die auf Grund einer Grunderkrankung oder Begleitmedikation durch eine MAO-Hemmung einem Risiko ausgesetzt sein können, es sei denn, eine genaue Beobachtung und Kontrolle des Patienten ist möglich. Wöchentlich großes Blutbild bestimmen. Bei Patienten mit vorbestehender Anämie, Granulozytopenie oder Thrombozytopenie, Patienten unter Begleitmedikationen, die den Hämoglobinspiegel, die Blutzellzahl, Thrombozytenzahl oder -funktion mindern können, Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder mit einer Linezolid-Therapie von mehr als 10 – 14 Tagen Blutbild genau kontrollieren. Bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz nur wenn der zu erwartende Nutzen das theoretische Risiko überwiegt. Auftreten von Superinfektionen möglich. Infusionslösung: Jeder ml der Lösung enthält 45,7 mg Glucose (entspricht 13,7 g / 300 ml) und 0,13 mg Natrium (entspricht 39 mg / 300 ml). Granulat: Enthält Sacrose, Mannitol und 8,5 mg Natrium pro 5 ml der Dosis. Nicht anwenden bei Patienten mit den seltenen erblich bedingten Formen der Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption und Sucrase-Isomaltase-Mangel. Die zubereitete Suspension enthält eine Phenylalanin-Quelle (Aspartam) mit einer Äquivalenz-Dosis von 20 mg / 5 ml. Bei Patienten mit Phenylketonurie sind Zyvoxid Infusionslösung und -Filmtabletten empfohlen. Schwangerschaft: Strenge Nutzen-Risiko-Abwägung. Stillzeit: Vor und während der Behandlung abstillen. **Warnhinweise:** Zyvoxid Infusionslösung zeigt physikalische Inkompatibilität mit den folgenden Substanzen: Amphotericin B, Chlorpromazinhydrochlorid, Diazepam, Pentamidin, Isothionat, Erythromycinlaktobionat, Natriumphenytoin und Sulfamethoxazol / Trimethoprim. Zusätzlich besteht eine chemische Inkompatibilität mit Ceftriaxonatrium. Möglicherweise kann Schwindel auftreten; in solchen Fällen nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** PHARMACIA GmbH, ein Unternehmen der PFIZER-Gruppe, 76139 Karlsruhe. **Stand:** November 2004.

b-4vZzy-0-0



www.pfizer.de

First Line statt letzte Chance



Hagen Leditschke, DLRG-Rettungsschwimmer,
Mitglied der Rettungsschwimmer-Nationalmannschaft.

Zyvoxid[®] gegen
MRSA-Infektionen*

*- bei nosokomialen Pneumonien
- bei schweren Haut- und Weichteilinfektionen

Frühzeitig • adäquat • agieren

ZYVOXID[®]
Linezolid







Vfend[®] candida

Neu: First-line Zulassung Candidämie



Jetzt mit erweitertem Zulassungsspektrum¹⁾

-  Neu zur Primärtherapie bei Candidämien bei nicht-neutropenischen Patienten
-  Zur Behandlung Fluconazol-resistenter invasiver Candidosen
-  First-line²⁾ bei invasiven Aspergillosen³⁾
-  First-line bei Fusariosen und Scedosporiosen

Überlebensvorteil* als Maßstab für Erfolg

 **VFEND**[®]
Voriconazol iv/oral

*in der Therapie invasiver Aspergillosen im Vergleich zu Amphotericin B; Herbrecht R. et al., NEJM 347 (6), 2002

VFEND® 50 mg, 200 mg Filmtabletten
VFEND® 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
VFEND® 40 mg / ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
 Wirkstoff: Voriconazol

Zusammensetzung: Arzneilich wirksamer Bestandteil: Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 50 mg / 200 mg Voriconazol. Pulver (Infusionslösung): 1 Durchstechflasche enthält 200 mg Voriconazol. Pulver (Suspension): Eine Flasche enthält 45 g Pulver entsprechend 40 mg / ml Voriconazol nach Rekonstitution mit Wasser. **Sonstige Bestandteile:** Filmtabletten: Lactose-Monohydrat, vorverkleisterte Stärke aus Mais, Croscarmellose-Natrium, Povidon K 30, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Triacetin. Pulver (Infusionslösung): Natrium-beta-cyclodextrin-sulfobutylether (SBCE), Wasser für Injektionszwecke. Pulver (Suspension): Sucrose (0,54 g / ml Suspension), hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171), Xanthan-Gummi, Natriumcitrat, Natriumbenzoat (E 211), Citronensäure, natürlicher Orangengeschmack. **Anwendungsgebiete:** invasive Aspergillose; Candidämie bei nicht-neutropenischen Patienten; Fluconazol-resistente, schwere invasive Candida-Infektionen (einschl. C. krusei); schwere Pilzinfektionen durch Scedosporium spp. und Fusarium spp. In erster Linie für Patienten mit progressiven, möglicherweise lebensbedrohlichen Infektionen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Voriconazol oder einen der sonst. Bestandteile; gleichzeitige Behandlung mit Terfenadin, Astemizol, Cisaprid, Pimozid, Chinidin, Rifampicin, Carbamazepin, Phenobarbital, Efavirenz, Ritonavir, Ergot-Alkaloiden (wie Ergotamin u. Dihydroergotamin), Sirolimus. In der Schwangerschaft nur bei zwingender Indikation, ggf. wirksame Verhütungsmaßnahmen; bei zwingender Indikation in der Stillzeit: abstillen. Kinder unter 2 Jahren. **Anwendungsbeschränkungen:** Vorsicht bei Patienten mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung (nach kardiotoxischer Chemotherapie, Kardiomyopathie, Hypokaliämie, best. Begleitmedikation) und Prädisposition für Herzrhythmusstörungen (kongenitale oder erworbene QT-Verlängerung, Kardiomyopathie (speziell bei bestehender Herzinsuffizienz), Sinusbradykardie, bestehende symptomatische Arrhythmien, Komedikation, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängert); Störungen des Elektrolythaushaltes vor und während der Behandlung kontrollieren und ggf. ausgleichen. Leber- und Nierenfunktionsparameter überwachen. Sonnenlicht meiden. Bei Hautausschlag engmaschig überwachen. Gleichzeitige Anwendung mit Phenytoin oder Rifabutin vermeiden. Filmtabletten zusätzl.: Patienten mit Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel, gestörter Glukose- / Galaktoseresorption. Pulver (Suspension) zusätzl.: Patienten mit Fruktose-Intoleranz, Sukrase-Isomaltase-Mangel, gestörter Glukose- / Galaktoseresorption. **Warnhinweis:** Bei Auftreten von vorübergehenden Sehstörungen Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienen von Maschinen meiden. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Fieber, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen; Übelkeit, Erbrechen, Durchfall; periphere Ödeme; Hautausschlag; Sehstörungen (veränderte / verstärkte visuelle Wahrnehmung, abgeflachte Amplitude im Elektroretinogramm, verschwommenes Sehen, Veränderung des Farbsehens, Photophobie), Geschmacksveränderung (nur Suspension). Häufig: Schüttelfrost, Asthenie, Rückenschmerzen, Brustschmerzen, Reaktionen u. Entzündungen an d. Injektionsstelle, Gesichtsoedem, Grippe-symptome; Hypotonie, (Thrombo-)phlebitis; erhöhte Leberwerte (einschl. ASAT, ALAT, aP, GGT, LDH, Bilirubin), (cholestatische) Gelbsucht, Cheilitis, Gastroenteritis; Thrombozytopenie, Anämie (einschl. makrozyt., mikrozyt., normozyt., megaloblast., aplastischer Anämie), Leukopenie, Pancytopenie, Purpura; Hypokaliämie, Erhöhung der Kreatininspiegel, Hypoglykämie; Benommenheit, Halluzinationen, Verwirrtheit, Depressionen, Angstlichkeit, Tremor, Unruhe, Parästhesie; Atemnotsyndrom, Lungenödem, Sinusitis; Pruritus, maculopapulöser Hautausschlag, vermehrte Lichtempfindlichkeit d. Haut (bes. bei Langzeitbehandlung), Alopecie, exfoliative Dermatitis; akutes Nierenversagen, Hämaturie. Gelegentlich: allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktion, Quincke-Ödem, Peritonitis; Vorhoffarrhythmien, Bradykardie, Synkope, (supraventrikuläre) Tachykardie, ventrikuläre Arrhythmien, Kammerflimmern, QT-Verlängerung; Choleocystitis, Gallensteine, Verstopfung, Duodenitis, Dyspepsie, Lebervergrößerung, Gingivitis, Glossitis, Hepatitis, Leberversagen, Pankreatitis, Zungenödem; Nebennierenrindensuffizienz; Lymphadenopathie, Agranulozytose, Eosinophilie, Verbrauchskoagulopathie, Myelosuppression; Erhöhung d. Harnstoff- / Stickstoffwerte im Blut, Albuminurie, Hypercholesterinämie; Arthritis; Ataxie, Hirnödem, Doppeltsehen, Hypoästhesie, Nystagmus, Schwindel; Arzneimittel-exanthem, Ekzem, Psoriasis, Stevens-Johnson-Syndrom, Urticaria; Blepharitis, optische Neuritis, Papillenödem, Skleritis, Geschmacksstörungen; Nephritis. Selten: kompletter AV-Block, Überleitungsstörungen, Knotenarrhythmie, Torsade de Pointes; pseudomembranöse Colitis, hepatisches Koma; Lymphangitis; Hyperthyreose, Hypothyreose; Guillain-Barre-Syndrom, okulogyre Krisen, Hypertonus, extrapyramidal-motorisches Syndrom, Schlaflosigkeit, Enzephalopathie, Schlaflosigkeit während der Infusion; diskoider Lupus erythematoses, Erythema multiforme, toxische epidermale Nekrolyse; Netzhautblutungen, Hornhauttrübungen, N. opticus-Atrophie, Hypoakusis, Tinnitus; Nierentubulusnekrose. In seltenen Fällen und in Zusammenhang mit schweren Grunderkrankungen: schwere Lebertoxizität, Gelbsucht, Hepatitis und Leberversagen mit Todesfolge. Bitte beachten Sie außerdem die Fachinformation. **Abgabestatus:** Verschreibungspflichtig. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. Repräsentant in Deutschland: PFIZER PHARMA GmbH, 76139 Karlsruhe. **Stand:** Januar 2005.

Quellen:

- 1) Fachinformation Vfend®, Stand Januar 2005
- 2) Böhme. A. et al.: Ann. Haematol. 2003; 82 (Suppl. 2), 133-140.
- 3) Herbrecht, R. et al.: N. Eng. J. Med. 2002; 347, 6, 408-415.



www.pfizer.de

Susanne Bechtold-Dalla Pozza

Rheumatische Erkrankungen im Kindesalter

Einleitung:

Unter dem Begriff Rheuma fasst man verschiedene schmerzhafte Erkrankungen des Bewegungsapparates zusammen. Die Beschwerden können von Gelenken, Sehnen, Bändern, Knochen und Muskeln oder anderen Weichteilstrukturen ausgehen. Die Krankheiten, die dahinterstecken, können unterschiedlicher Natur sein. Der Begriff „Rheuma“ stellt also einen Sammelbegriff für verschiedene Erkrankungen dar. Die meisten rheumatischen Erkrankungen treten erst im Erwachsenenalter auf. Manche Rheumaformen sind aber typisch für das Kindesalter.

Etwa jedes 10. Kind klagt im Laufe seiner Entwicklung über Gelenk- oder Gliederschmerzen. Neben Infektionen der oberen Luftwege und Durchfallserkrankungen sind Gelenkschmerzen der dritthäufigste Grund für eine Vorstellung beim Kinderarzt. Gelenkentzündungen nach oder im Laufe einer Infektion machen dabei den größten Anteil aus und zählen zu den häufigsten Ursachen rheumatischer Erkrankungen im Kindesalter. Daneben gibt es eine Gruppe von Gelenkentzündungen, die man früher als juvenile chronische Arthritis oder als chronisches Rheuma bezeichnet hat, und neuerdings international juvenile idiopathische Arthritis nennt, deren Ursache weitgehend unbekannt (idiopathisch) ist. Diese Form der Gelenkentzündung dauert länger als 6 Wochen an und tritt vor dem 16. Lebensjahr auf. Als Auslöser der Erkrankung wird angenommen, dass eine Störung des körpereigenen Abwehrsystems vorliegt. Dieses richtet sich dann nicht nur gegen von außen in den Körper gelangte Fremdstoffe und Krankheitserreger, sondern auch gegen körpereigenes Gewebe in Gelenken, Sehnen, Bändern, Muskeln oder inneren Organen.

„Arthritis“ bedeutet Gelenkentzündung. Diese Entzündung führt zu einer vermehrten Durchblutung und einem Anschwellen der Gelenkkapsel (Synovia), welche außerdem vermehrt Gelenkflüssigkeit, den sogenannten Erguss produziert. Das Gelenk schwillt äußerlich sichtbar an und ist meist auch überwärmt. Gleichzeitig treten Schmerzen auf und es kommt fast immer zu einer Einschränkung der Beweglichkeit des betroffenen Gelenks. Je nach Sitz der Entzündung fallen ein Hinken oder Schwierigkeiten beim Schreiben bzw. Greifen auf. Vor allem, wenn mehrere Gelenke betroffen sind werden die Kinder in ihrem natürlichen Bewegungsdrang eingeschränkt.

Welche Formen der Gelenkentzündung gibt es?

-Akute Gelenkentzündung:

Die bei Kindern am häufigsten vorkommende Gelenkentzündung ist der sogenannte Hüftschnupfen (Coxitis fugax). Diese Diagnose wird jedes Jahr bei ungefähr 21.000 Kindern in Deutschland gestellt. Vorausgehend oder begleitend ist oftmals eine Infektion der oberen Luftwege (Husten, Schnupfen). Es handelt sich um eine vorübergehende Entzündung des Hüftgelenks, die vorwiegend Kinder zwischen 3 und 10 Jahren betrifft. Die Kinder fangen plötzlich an zu Hinken, wollen nicht mehr laufen und klagen oft über Schmerzen. Der Hüftschnupfen ist zwar unangenehm, heilt aber in der Regel ohne bleibende Schäden ab. Um diese gutartige Erkrankung von ernsteren zu unterscheiden, sind oft verschiedene Untersuchungen erforderlich, wie beispielsweise eine Ultraschalluntersuchung der Hüfte, die einen Erguss erkennen lässt.

Viele Gelenkentzündungen entstehen als Reaktion des körpereigenen Abwehrsystems auf vorausgegangene Infektionen mit Bakterien

(z.B. Yersinien und Salmonellen) oder Viren (z.B. Röteln). Diese reaktiven Gelenkentzündungen, reaktive Arthritiden, können ein oder mehrere Gelenke betreffen und treten nach mehreren Tagen oder Wochen nach einer gelenkfernen Infektionserkrankung auf. Die Infektion ist zwar der Auslöser, aber der Erreger lässt sich in der Gelenkflüssigkeit nicht nachweisen. Besonders oft sind es Magen-Darminfektionen mit Durchfall. Ähnlich häufig wie der Hüftschnupfen tritt auch diese reaktive Gelenkentzündung bei ca. 21.000 Kindern pro Jahr in Deutschland auf. Diese akute Rheumaform kann oftmals langwierig verlaufen (Tage, Wochen, Monate) und schmerzhaft sein. Die reaktive Arthritis heilt fast immer vollständig aus und hinterlässt an den Gelenken keine Schäden (**Bild Ellenbogen**).



Eine besondere Form stellt die Arthritis nach Infektion mit Borrelien dar. Borrelien sind Bakterien, die durch Zeckenstiche übertragen werden und verschiedene Erkrankungen hervorrufen können, u.a. auch Gelenkentzündungen. Dabei kommt es oft zu starken Schwellungen einzelner Gelenke, besonders häufig des Knie- und Sprunggelenks. Im Blut betroffener Kinder und Jugendlicher lassen sich verschiedene Abwehrstoffe (Anti-

körper) gegen Borrelien nachweisen. Dieser Nachweis ist deshalb wichtig, da die Borrelien-Arthritis mit Antibiotika wirksam behandelt werden kann.

-Chronische Gelenkentzündung:

Die chronischen rheumatischen Gelenkentzündungen können zwar manchmal auch durch eine Infektion ausgelöst werden, sie beginnen aber meistens ohne erkennbare äußere Ursache. Gelegentlich entwickelt sich die Erkrankung so schleichend, dass genaue Angaben zum Zeitpunkt des Beginns nicht gemacht werden können. Der chronische Erkrankungsprozess schreitet bei den meisten kindlichen Rheumaformen nur langsam voran, so dass erste Gelenkschädigungen erst nach mehreren Monaten oder Jahren auftreten bzw. durch eine frühzeitige Therapie verhindert werden können.

Zur Unterscheidung von den akuten Gelenkentzündungen, hält die juvenile (kindliche) idiopathische oder chronische Arthritis länger an. Durch die mögliche Gelenkschädigung kann es zur Zerstörung des Gelenkknorpels und Fehlstellungen der Gelenke kommen.

Weitere rheumatische Erkrankungsformen: Neben den beiden Gruppen der akuten und chronischen Gelenkentzündung kommen noch weitere zahlreiche Rheumaformen vor, die aber im Kindesalter weit seltener auftreten. Hierzu gehören die sogenannten Kollagenosen, entzündliche Erkrankungen des Bindegewebes (z. B. Systemischer Lupus erythematodes, Dermatomyositis), oder verschiedene entzündliche Veränderungen des Gefäßsystems, sog. Vasculitiden (z.B. Purpura Schönlein-Henoch). Auch weichteilrheumatische Erkrankungen mit heftigen Schmerzen im Bereich von Muskeln und Sehnenansätzen (z.B. Fibromyalgiesyndrom) können beim Kind bereits auftreten.

Wie erkennt man Rheuma?

Die Diagnose einer rheumatischen Erkrankung kann sehr schwierig sein, da oftmals spezielle Merkmale bei einer Blutuntersuchung fehlen. Es gibt kaum beweisende Befunde. Zudem gibt es eine Reihe von Erkrankungen, die zusätzlich mit Gelenksbeschwerden einhergehen und somit von einer rheumatischen Erkrankung nur schwer abzugrenzen sind. Bei der Diagnosestellung einer rheumatischen Erkrankung müssen erst andere mögliche Erkrankungen ausgeschlossen werden (Ausschlussdiagnose).

So ist die Befragung der Eltern und der Patienten nach Vorerkrankungen, Beginn der Beschwerden, mögliche kürzlich zurückliegende Infektionen, auch im näheren Umfeld (Kindergarten, Schule), Auslandsaufenthalte und Erkrankungen in der Familie aus dem Formenkreis entzündlicher Erkrankungen ein wichtiger Bestandteil in der Diagnosefindung.

Es kann dann gezielt nach möglichen Erregern gesucht werden (Blut, Rachenabstrich oder Stuhl). Des Weiteren können Röntgenbilder zum Ausschluss anderer Erkrankungen als aus dem rheumatischen Formenkreis wichtige Hinweise geben. Die eigentliche Diagnosestellung und Einteilung in die verschiedenen Unterformen entzündlicher Gelenkerkrankungen kann oftmals erst nach mehreren Monaten erfolgen und muss im weiteren Verlauf neu überdacht werden (Übergangsformen).

Welche Erscheinungsformen der kindlichen chronischen Arthritis (JCA) gibt es (nach neuer Nomenklatur: juvenile idiopathische Arthritis, JIA)?

1. Systemische Arthritis:

Bei dieser sehr schweren Rheumaform ist der gesamte Körper betroffen. Es kommt zu Auftreten von Fieber, Hautausschlag, Vergrößerung von Leber und Milz, sowie von Lymphknoten, auch kann es zu einer Ergussbildung im Herzbeutel, Bauchraum oder in der Lunge kommen.

Ca. 10% der Kinder mit JIA sind von dieser Rheumaform betroffen. Erkrankungsbeginn ist meist das 2. bis 5. Lebensjahr, wobei Jungen und Mädchen gleichermaßen betroffen sind.

Diese JIA-Form verläuft meist in Schüben und betrifft in 60% mehr als 4 Gelenke (polyartikulär, poly = viel), in 40% sind bis zu 4 Gelenke betroffen (oligoartikulär, oligo =



wenig). Zu Beginn der Erkrankung klagen die Kinder über Muskel- und Gelenkschmerzen, ohne dass zu diesem Zeitpunkt eine Gelenkschwellung zu beobachten ist. Bei über der Hälfte der Kinder kommt die

Erkrankung nach unterschiedlicher Verlaufsdauer zur Ruhe. Im Krankheitsverlauf treten die systemischen Zeichen zunehmend in den Hintergrund und die Gelenkentzündung wird zum wichtigen Verlaufsmerkmal (**Bild Knie**).

Verschiedene Asthmapatienten.

Ein Gefühl von Freiheit.

Vollständige Asthmakontrolle nach den GOAL¹-Kriterien bedeutet: Keine Symptome tagsüber, keine Anwendung von Salbutamol, jeden Tag morgendlicher Peakflow im Normbereich, kein nächtliches Aufwachen, keine Exazerbationen, keine Notfälle mit Klinikeinweisung und kein Therapiewechsel wegen Nebenwirkungen. Viani[®] macht das für fast jeden 2. Patienten möglich (44% – nach Doseinstellung: unter Viani[®] mite Diskus[®] 13%, Viani[®] Diskus[®] 12%, Viani[®] forte Diskus[®] 19%).

1. Mod. nach Bateman E et al. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170(8): 836–844 (Patienten mit Asthma, die mit inhalativen Steroiden in Tagesdosen bis zu 500 µg BDP (oder Äquivalent) nicht kontrolliert (symptomatisch) waren).



Viani[®] mite 50 µg/100 µg Diskus[®], Viani[®] 50 µg/250 µg Diskus[®], Viani[®] forte 50 µg/500 µg Diskus[®]. Wirkstoffe: Salmeterolxinafoat, Fluticason-17-propionat. Verschreibungspflichtig. Zusammensetzung: 1 Einzeldosis Viani[®] mite 50 µg/100 µg Diskus[®] bzw. 50 µg/250 µg Diskus[®] bzw. forte 50 µg/500 µg Diskus[®] enthält in 12,5 mg Pulver jeweils 0,0725 mg Salmeterolxinafoat, entsprechend 0,050 mg Salmeterol und 0,100 mg bzw. 0,250 mg bzw. 0,500 mg Fluticason-17-propionat. Weitere Bestandteile: Lactose 1H₂O (enthält Milchprotein). Anwendungsgebiete: Regelmäßige Behandlung von Asthma bronchiale, bei der die Anwendung von langwirksamem Beta₂-Agonisten und inhalativem Kortikoid in Kombination für eine optimale Asthmakontrolle angezeigt ist; Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und kurzwirksamen Beta₂-Agonisten zur bedarfsweisen Inhalation nicht ausreichend eingestellt sind, sowie Patienten, die mit inhalativen Kortikoiden und mit langwirksamen Beta₂-Agonisten ausreichend eingestellt sind. Nicht zur Akutbehandlung eines Asthmaanfalles anwenden. Viani[®] mite 50 µg/100 µg Diskus[®] ist nicht angezeigt bei Erwachsenen und Kindern mit schwerem Asthma bronchiale. Zudem ist Viani[®] forte 50 µg/500 µg Diskus[®] angezeigt zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit schwerer chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD; FEV₁ < 50% des Normwertes) und wiederholten Exazerbationen,

die trotz regelmäßiger bronchienweiternder Therapie symptomatisch bleiben. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit (Allergie) gegen einen der Bestandteile. Für die Anwendung von Viani[®] bei Kindern unter 4 Jahren liegen keine Daten vor. Da bisher keine ausreichenden Erfahrungen in der Schwangerschaft und in der Stillzeit am Menschen vorliegen, sollte eine Behandlung während dieses Zeitraumes nur erfolgen, wenn der zu erwartende Nutzen für die Mutter größer ist als ein mögliches Risiko für das Kind. Nebenwirkungen: Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Salmeterol oder Fluticason-17-propionat auftraten, sind nachfolgend aufgeführt. Hinweise auf zusätzliche Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung beider Wirkstoffe liegen nicht vor. Sehr häufig: Kopfschmerzen. Häufig: Soorbefall im Mund- und Rachenraum, Tremor, Palpitationen, Irritation der Rachenschleimhaut, Heiserkeit/Dysphonie, Muskelkrämpfe. Gelegentlich: Überempfindlichkeitsreaktionen mit Hautbeteiligung, Tachykardie. Sehr selten: Angioödem (überwiegend faciales und oropharyngeales Ödem), Atembeschwerden (Dyspnoe und/oder Bronchospasmus), anaphylaktische Reaktionen, Cushing-Syndrom, cushingöide Erscheinungen, adrenale Suppression, Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen, Verminderung der Knochendichte, Katarakt, Glaukom, Hyperglykämie, Angst, Schlafstörungen und Verhaltensänderungen, einschließlich Hyperaktivität und Reizbarkeit

(überwiegend bei Kindern), kardiale Arrhythmien (einschließlich Vorhofflimmern, supraventrikuläre Tachykardie und Extrasystolie), paradoxer Bronchospasmus, Arthralgien, Myalgien. Weitere Angaben siehe Fachinformation. Stand: Januar 2005. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, 80700 München.

Hinweis: Für die Behandlung plötzlich auftretender Atemnotanfälle sollten zusätzlich schnellwirksame Beta₂-Mimetika mit kurzer Wirkdauer verwendet werden.

Viani[®] im Internet: www.viani.com
Patienteninformationen: www.luft-zum-leben.de
Unser Service Team erreichen Sie
montags bis freitags von 8.00 bis 20.00 Uhr
Telefon: 0800/1 22 33 55
Fax: 0800/1 22 33 66
E-Mail: service.info@gsk.com

 GlaxoSmithKline



2. Frühkindliche Oligoarthritis, „Kleinmädchenform“ (Typ I):

Sie ist definiert als Entzündung von 1-4 Gelenken. Die häufigste chronisch entzündliche Gelenkerkrankung ist die frühkindliche Oligoarthritis mit 60-80% aller von einer chronischen Gelenkentzündung betroffenen Kinder. Die Erkrankung beginnt meist im 2. oder 3. Lebensjahr und trifft nicht selten bei Befall von Knie oder Sprunggelenk mit dem Lauffernalter zusammen. 80% der betroffenen Kinder sind Mädchen. Weitet sich die Erkrankung nach den ersten 6 Monaten auf weitere, mehr als 4 Gelenke aus, spricht man von einer ausgedehnten oder extended Oligoarthritis. Das Befallsmuster der Gelenke ist asymmetrisch (z.B. Knie der einen Seite und Handgelenk der anderen Körperseite). Bei entsprechender Behandlung kann auf weite Sicht hin die Erkrankung zur Ruhe gebracht werden. Kinder mit einer frühkindlichen Oligoarthritis haben ein hohes Risiko an einer besonderen Form einer Augenentzündung zu erkranken, der sog. chronischen Iridozyklitis. Tückisch dabei ist, dass das betroffene Kind keinerlei Beschwerden am Anfang hat und sich auch keine Rötung des Auges zeigt. Daher ist es unerlässlich, dass Kinder mit dieser Rheumaform regelmäßig (mindestens alle 6 Wochen) vom Augenarzt mit einer Spaltlampe untersucht werden, damit die Iridozyklitis rechtzeitig erkannt und behandelt werden kann. Hilfreich bei der Zuordnung zu diesem Rheumatyp ist ein Laborwert, die sog. antinukleären Antikörper (ANA's). Bei ca. 70-80% der Kinder lässt sich dieser Faktor nachweisen. Mit der Höhe dieses Faktors lässt sich das Risiko an einer Iridozyklitis zu erkranken abschätzen. Einschränkend sei erwähnt, dass auch bei anderen Rheumaformen dieser Faktor nachweisbar und erhöht sein kann (*Bild, Knie*).

3. Oligoarthritis, „Großjungenform“ (Typ II):

In der neuen Nomenklatur wird diese Rheumaform als Arthritis mir Enthesiopathie (Sehnenansatzentzündung) bezeichnet. Überwiegend erkranken Jungen ab dem Schulalter. Das Befallsmuster ist asymmetrisch. Neben dem Befall der Gelenke zeigen die Ansatzstellen der Sehnen am Knochen entzündliche Veränderungen, was erhebliche Schmer-

zen verursachen kann. Häufig betroffen ist der Ansatz der Achillessehnen an der Ferse. Neben der sog. Enthesitis kann es auch zu einer akuten Iridozyklitis kommen. Diese Form der Augenentzündung bereitet heftig Schmerzen und das Auge ist deutlich gerötet. Kinder und Jugendliche mit dieser Rheumaform klagen zudem über häufige Rückenschmerzen vor allem nach längerem Sitzen oder Liegen. Ursächlich hierfür ist eine Entzündung der Kreuz-Darmbeingelenke (Sacroiliitis). Die Sakroiliitis tritt meist erst in späteren Jahren der Erkrankung auf und stellt ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium dar. Man spricht dann nicht mehr von der Oligoarthritis Typ II sondern von der juvenilen Spondylarthritis. Wenn die Erkrankung noch weiter fortschreitet kann sich im Erwachsenenalter ein Morbus Bechterew (sog. ankylosierende Spondylitis oder Spondylarthritis) entwickeln. Zumeist kommt die Erkrankung bereits im Kindesalter zur Ruhe, so dass nur etwa 10-15% der Patienten die Spätform eines Morbus Bechterew entwickeln. Typische Labormarker für diese Erkrankung fehlen, aber es findet sich ein genetisches Merkmal, das HLA-B27 bei 70-80% der betroffenen Patienten, während es in der Normalbevölkerung bei ca. 7% zu finden ist.

4. Chronische Polyarthritis, kindlicher Typ (Rheumafaktor negativ):

Betroffen sind definitionsgemäß mehr als 4 Gelenke, in der Regel 6-8 Gelenke. Im Befallsmuster überwiegt der symmetrische Typ, d.h. beide Körperhälften sind gleichermaßen betroffen. Meist erkranken große und kleine Gelenke. Auch die Kiefergelenke sind häufig betroffen und es kann dadurch zu einem lokalen Minderwachstum kommen (*Bild Kiefer*).



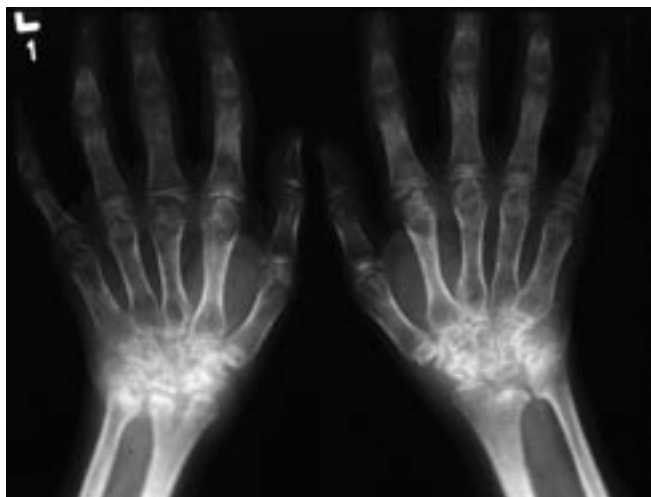
Außerdem kann es zu entzündlichen Reaktionen der Sehnencheiden kommen, sog. Tendosynovitis, die dann durch Verklebungen zu einer bleibenden Bewegungseinschränkung führen können.

Die kindliche Polyarthritis kann in jedem Lebensalter auftreten, Mädchen sind etwas häufiger betroffen als Jungen. Sie geht ohne den sogenannten Rheumafaktor

im Blut einher und zeigt auch keine systemischen Zeichen wie Fieber und Hautausschlag. Die kindliche Verlaufsform der Polyarthritis verläuft im allgemeinen gutartiger als die Erwachsenenform, sie verursacht weniger bleibende Gelenkschäden und heilt bei vielen Kindern aus.

5. Chronische Polyarthritis, Erwachsenentyp (Rheumafaktor positiv):

Diese Form befällt am ehesten Mädchen ab dem 11. Lebensjahr mit beginnender Pubertät und stellt gewissermaßen den frühesten Beginn der Erwachsenenform dar. Es sind symmetrisch große und kleine Gelenke betroffen. Auch die Sehnencheiden erkranken mit. Im Blutserum kann der Rheumafaktor nachgewiesen werden. Neben betroffenen Gelenken können auch sog. Rheumaknoten nachgewiesen



werden. Sie sind schmerzhaft, treten im Weichteilbereich oft in der Nähe von betroffenen Gelenken und Sehenscheiden auf und können unterschiedlich groß sein. Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, da bereits nach wenigen Monaten Gelenkschäden auftreten können. Durch heutige Behandlungsmethoden lässt sich auch diese Erkrankungsform zumeist zum Stillstand bringen (*Bild Röntgen Hand*).

6. Psoriasisarthritis:

Die Psoriasis, besser bekannt als Schuppenflechte, kann bei ca. 1/3 der Patienten mit einer Gelenkentzündung einhergehen. Beim Kind, anders als beim Erwachsenen, geht die Gelenkentzündung zumeist der Hautbeteiligung voraus. So kann meist nur bei positiver Familiengeschichte für eine Schuppenflechte die Diagnose vermutet werden. Die Psoriasisarthritis verläuft meist als Oligoarthritis, wobei typischerweise einzelne Finger und Zehen im Strahl befallen sind. Die Arthritis verläuft meist gutartig, kann sich aber auch auf viele Gelenke ausbreiten.

Welche Behandlungsmaßnahmen sind angezeigt?

So vielfältig die einzelnen Formen der Gelenkentzündung sind, so unterschiedlich ist auch das Vorgehen bei der Behandlung. Wichtig ist ein möglichst früher Behandlungsbeginn und eine regelmäßige Behandlung. Die Behandlung setzt sich zusammen aus Entlastung des betroffenen Gelenks (z. B. Roller, Fahrrad, Krücken, Einlagen), Medikamenten, Krankengymnastik, Ergotherapie, physikalische Maßnahmen, wie Kälte- oder Wärmebehandlung und die psychologische Betreuung der Patienten und ihrer Eltern.

Es gibt eine ganze Reihe von unterschiedlichen Medikamenten, die in der Kinderrheumatologie zum Einsatz kommen. Grob kann man sie einteilen in sogenannte nichtsteroidale Antirheumatika (z.B. Ibuprofen, Naproxen, Indometazin), sie wirken entzündungshemmend, fiebersenkend und schmerzstillend, und Basismedikamente, die nicht in der ersten Linie schmerzstillend wirken, sondern auf die Krankheitsursache einwirken und somit den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen (z.B. Sulfasalazin, Hydroxychloroquin). Letztere kommen bei chronischen Rheumaformen zur Anwendung und werden meist in Kombination mit den nichtsteroidalen Antirheumatika verwendet. Ihre Wirkung

setzt erst mit zeitlicher Verzögerung ein, deshalb müssen sie meist über längere Zeit eingenommen werden. Wenn unter diesem Therapieregime keine Besserung erzielt werden kann, können sogenannte Immunsuppressiva, Immunmodulatoren oder Zytostatika zum Einsatz kommen. Diese dämpfen das körpereigene Abwehrsystem (z.B. Azathioprin, Methotrexat). Neuere Medikamente, wie Etanercept, ein Immunmodulator, haben besonders in der Behandlung der kindlichen Polyarthrit und Psoriasisarthritis zu einer Verbesserung der Therapiemöglichkeiten beigetragen, sie werden auch als „Biologicals“ bezeichnet und greifen sehr früh in das Entzündungssystem ein.

Kortison, oder besser als Glukokortikoide bezeichnet, werden nur noch bei besonderer Indikation systemisch (d.h. in Tablettenform oder als Infusion) eingesetzt. Eine Kortisoninjektion in ein betroffenes Gelenk kann eine langdauernde Kombinationsbehandlung vermeiden und zu einer raschen Besserung der Krankheitsbeschwerden führen. Welches Präparat und welche Therapieform ist individuell zu entscheiden. Häufig müssen die Medikamente über einen längeren Zeitraum eingenommen werden, auch über das Abklingen der Beschwerden hinaus. Ein zu frühes Absetzen kann zu einem erneuten Krankheitsschub führen.

Genauso wichtig wie die regelmäßige Einnahme der Medikamente ist eine konsequente Krankengymnastik. Sie soll Bewegungseinschränkungen und Gelenkfehlstellungen vermeiden helfen. Durch gezielte Übungen kann auch die Funktion solcher Gelenke entscheidend verbessert werden, die bereits in ihrer Beweglichkeit eingeschränkt sind. Krankengymnastik sollte ein- bis zweimal wöchentlich durch geschulte Krankengymnasten erfolgen, die auch die Eltern anleiten zwischenzeitlich täglich Übungen durchzuführen.

Kälteanwendung über einen Zeitraum von ca. 10 Minuten hilft den Schmerz an entzündeten Gelenken zu lindern und reduziert die Entzündungsaktivität. Wärme wird dann besonders gerne eingesetzt, wenn Gelenke durch zurückliegende Entzündungen an Beweglichkeit eingebüßt haben.

Eine ergotherapeutische Behandlung hilft den Patienten, schwierige Alltagssituationen durch Hilfsmittel zu meistern und ist besonders mit der Funktion der Hände befasst (z.B. Stiftverdickung, Handschienen).

Wie sieht die Prognose für Kinder mit einer chronischen Arthritis aus?

Der Verlauf der JIA oder JCA kann nach Subtyp und Schweregrad sehr unterschiedlich sein. Insgesamt ist jedoch die Prognose für die kindliche Arthritis deutlich günstiger als im Erwachsenenalter. Bei den meisten Kindern gelingt es die Erkrankung auf Dauer zur Ruhe zu bringen. Je früher und konsequenter die Therapie durchgeführt wird, desto günstiger sind die Ergebnisse. Ziel der Therapie ist es, die Gelenkfunktion wieder völlig herzustellen, hierzu ist eine medikamentöse Therapie zur Hemmung des Entzündungsgeschehens und eine intensive krankengymnastische Behandlung erforderlich. Die Ergebnisse sind um so besser, je konsequenter die Behandlung auch Zuhause weitergeführt wird.

Die Rheumatologie im Dr. von Haunerschen Kinderspital wird im Rahmen der Abteilung für Infektionsimmunologie angeboten.

Leitung: Prof. Dr. B.H. Belohradsky



v. links: PD Dr. Wintergerst, Dr. Notheis, Dr. Jansson, Dr. Bechtold

Bei einer Erstvorstellung im Rahmen der Rheumasprechstunde wird die Krankengeschichte erfragt, eine ausführliche körperliche Untersuchung durchgeführt sowie meistens eine Blutentnahme vorgenommen. Unter Umständen wird eine stationäre Abklärung für weitergehende Organdiagnostik empfohlen. Sollte eine rheumatische Erkrankung vorliegen, wird eine entsprechende Therapie eingeleitet werden. Diese wird in Zusammenarbeit mit dem betreuenden Kinderarzt überwacht. Eine enge Kooperation besteht mit der Rheuma-Kinderklinik in Garmisch-Partenkirchen. Patienten mit Gelenksbeschwerden, die intensiviertere Physiotherapie und weitere Lokalmaßnahmen benötigen, können dort stationär behandelt werden.

Termine für die Rheumaambulanz können über die Immunologische Tagesklinik vereinbart werden: Tel.: 089-5160-3931, Terminvereinbarung 10h bis 12h.

Mitarbeiter der Rheumaambulanz:

- Dr. Annette Jansson (Leiterin der Rheumaambulanz)
- Dr. Susanne Bechtold (Stellvertretende Leiterin; erreichbar über Pforte: 5160 -2811)
- Dr. Gundula Notheis
- PD Dr. Uwe Wintergerst
- Dr. Jan Ramakers

Wollen Sie es sofort wissen?

Schnelltests für Ihre Praxis

- CRP
- Mikroalbumin
- Adeno-/Rotaviren
- H. pylori



Biologische
Analysensystem
GmbH

Antsgerichtsstr. 1 - 5 · D -35423 Lich
Tel.: 0 64 04 /925 -0 · Fax: 0 64 04 /6 25 54
<http://www.bag-germany.com>



SINGULAIR®

SINGULAIR® mini 4mg Granulat
SINGULAIR® mini 4mg Kautabletten
SINGULAIR junior® 5mg Kautabletten
SINGULAIR® 10mg Filmtabletten

Wirkstoff: Montelukast-Natrium. **Zusammensetzung:**

Arzneilich wirksame Bestandteile: SINGULAIR® mini 4mg Granulat: 1 Beutel Granulat enthält Montelukast-Natrium, entsprechend 4mg Montelukast. 1 SINGULAIR® mini 4mg Kautablette enthält Montelukast-Natrium entsprechend 4mg Montelukast; 1 SINGULAIR junior® 5mg Kautablette enthält Montelukast-Natrium entsprechend 5mg Montelukast; 1 SINGULAIR® 10mg Filmtablette enthält Montelukast-Natrium entsprechend 10mg Montelukast. **Sonstige Bestandteile:** SINGULAIR® mini 4mg Granulat: Mannitol, Hypromellose und Magnesiumstearat. SINGULAIR® mini 4mg Kautabletten: Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Eisen(III)-oxid (E 172), Croscarmellose-Natrium, Kirsch-Aroma, Aspartam und Magnesiumstearat. SINGULAIR junior® 5mg Kautabletten: Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Eisen(III)-oxid (E 172), Croscarmellose-Natrium, Kirsch-Aroma, Aspartam, Magnesiumstearat. SINGULAIR® 10mg Filmtabletten: Mikrokristalline Cellulose, Lactose Monohydrat (89,3mg), Croscarmellose-Natrium, Hypromellose, Magnesiumstearat. Filmüberzug: Hypromellose, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisen (III)-oxid (E 172), Eisenoxidhydrat (E 172), Carnaubawachs. **Anwendungsgebiete:** Als Zusatzbehandlung bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem chronischem Asthma, das mit einem inhalativen Kortikoid nicht ausreichend behandelt und das durch die bedarfsweise Anwendung von kurzwirksamen β -Sympathomimetika nicht ausreichend unter Kontrolle gebracht werden kann. Zur Prophylaxe der belastungsinduzierten Bronchokonstriktion (Belastungsasthma). Bei den Patienten ab 15 Jahren, für die SINGULAIR® bei Asthma angezeigt ist, können SINGULAIR® 10mg Filmtabletten auch die Symptome einer saisonalen allergischen Rhinitis lindern. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile dieser Arzneimittel. **Warnhinweis:** Die 10-mg-Filmtabletten enthalten Laktose. Die 4-mg-Kautabletten und die 5-mg-Kautabletten enthalten Aspartam. **Nebenwirkungen:** Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien bei Asthma-Patienten häufig (>1/100, <1/10) und häufiger als unter Placebo berichtet: *Kinder 6 Monate – 2 Jahre:* Durchfall, Hyperaktivität, Asthma, ekzematöse Dermatitis, Hautausschlag. *Kinder 2–5 Jahre:* Durst. *Kinder 6–14 Jahre:* Kopfschmerzen. *Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahren:* Kopfschmerzen und Bauchschmerzen. Folgende Nebenwirkungen wurden nach Markteinführung sehr selten berichtet: **Allgemein:** Schwäche/Erschöpfung, Unwohlsein, Ödeme, Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie, Angioödem, Urtikaria, Juckreiz, Exanthem und ein Einzelfall mit eosinophilen Leberinfiltraten). **Nervensystem:** Schwindel, verändertes Träumen einschließlich Alpträume, Halluzinationen, Benommenheit, Schlaflosigkeit, Parästhesie/Hypoästhesie, Reizbarkeit, Agitation einschließlich aggressives Verhalten, Ruhelosigkeit, Krampfanfälle. **Muskeln/Skelett:** Arthralgie, Myalgie einschließlich Muskelkrämpfe. **Verdauungssystem:** Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen. **Leber und Gallenblase:** Erhöhung von ALT (GPT) und AST (GOT), cholestatische Hepatitis. **Herz/Kreislauf:** erhöhte Blutungsneigung, Bluterguss, Palpitationen. Sehr selten wurde bei Asthmatikern während der Behandlung mit Montelukast über das Auftreten eines Churg-Strauss-Syndroms berichtet. **Hinweis für Verkehrsteilnehmer:** Es ist nicht zu erwarten, dass SINGULAIR® die Fahrtüchtigkeit eines Patienten bzw. seine Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Allerdings wurde sehr selten von einzelnen Patienten über Benommenheit berichtet. **Dosierung: Kinder 6 Monate – 5 Jahre:** 1 Beutelinhalt 4mg Granulat täglich am Abend. *Kinder 2–5 Jahre:* 1 Kautablette SINGULAIR® mini 4mg tgl. am Abend. *Kinder 6–14 Jahre:* 1 Kautablette SINGULAIR junior® 5mg tgl. am Abend. *Erwachsene und Jugendliche ab 15 Jahre mit Asthma oder mit saisonaler allergischer Rhinitis und Asthma:* 1 Filmtablette SINGULAIR® 10mg tgl. am Abend. Die Erfahrungen mit pädiatrischen Patienten zwischen 6 und 12 Monaten sind begrenzt. Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Säuglingen unter 6 Monaten wurden bislang nicht untersucht. **Verschreibungspflichtig.** Stand: 11/2004

Weitere Informationen enthalten die Fach- und die Gebrauchsinformationen, deren aufmerksame Durchsicht wir empfehlen. DIECKMANN ARZNEIMITTEL GMBH
Lindenplatz 1; 85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202, 85530 Haar
Mitvertrieb:
MSD SHARP & DOHME GMBH, 85530 Haar
MSD CHIBROPHARM GMBH, 85530 Haar
CHIBRET PHARMAZEUTISCHE GMBH, 85530 Haar
VARIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH, 85530 Haar

12-05-SSA-04-D-7475-J

MSD
Infocenter

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
e-mail: infocenter@msd.de

univadis.de
medical and more

Tel.: 0800/673 0 673 e-mail: info@univadis.de



SINGULAIR[®] **Antientzündlich** **von Anfang an!**



Für Kinder zwischen
6 Monaten und 5 Jahren



Für Kinder von
2-5 Jahren



Für Kinder von
6-14 Jahren



Otfrid Butenandt

Wachstum und Wachstumsstörungen – essentieller Bestandteil der Pädiatrie

Wachstum und Entwicklung des Menschen sind die entscheidenden Merkmale, die der Pädiatrie die Berechtigung geben, sich von der inneren Medizin der Erwachsenen abzugrenzen. Ein Kind ist keinesfalls nur ein kleinerer Mensch als ein Erwachsener; auf grund der sich ändernden Merkmale wie Größe, Organreifung und Entwicklung - insbesondere der neuromotorischen Entwicklung - sind auch die Bedürfnisse anders.

Der Arzt, der sich um die heranwachsenden Kinder und Jugendlichen kümmert, muss besondere Kenntnisse aufweisen, um diesen Bedürfnissen der ihm anvertrauten Patienten gerecht zu werden. Diese Kenntnisse eignet er sich während der Weiterbildungszeit zum Pädiater an. Während der Kindheit werden die Entwicklungsschritte während der gesetzlichen vorgeschriebenen Vorsorgeuntersuchungen überprüft. Störungen der neuromotorischen Entwicklung sollen erkannt und einer erweiterten Diagnostik sowie einer adäquaten Therapie zugeführt werden, um bleibenden Schäden vorzubeugen oder diese soweit wie möglich zu mindern. Dem Kind soll auf lange Sicht eine Behinderung erspart werden, oder eine nicht völlig ausgleichbare Belastung doch zum mindesten soweit gemildert werden, dass eine Integration in das soziale Leben (Schule; Beruf etc) gewährleistet werden kann.

Ganz ähnlich ist es mit dem Wachstum: ein Kind, welches sich wohl fühlt und geliebt wird, welches normal ernährt werden kann und gesund ist, das wächst auch normal und entwickelt sich schließlich zu einem gesunden Erwachsenen. Störungen des Wachstums aber müssen frühzeitig erkannt werden, da sie Ausdruck einer tiefgreifenden Störung des Organismus sein können. Man muss also nach möglichen Ursachen einer Wachstumsstörung - sei es vermindertes oder überschießendes Wachstum - fahnden, damit baldmöglichst eine Ursache gefunden werden und die entsprechende Therapie ausgesucht und durchgeführt werden kann.

Auch das Wachstum wird anlässlich der Vorsorgeuntersuchungen überprüft; eine Kontrolle der Größenzunahme sollte aber auch außerhalb der Vorsorgetermine überprüft werden, wenn die Termine in längerem Abstand als ein Jahr anfallen. Messungen der Länge bzw. Körperhöhe sollten wenigstens einmal jährlich erfolgen.

Die erhobenen Messungen der Körperlänge (im Liegen gemessen) oder der Körperhöhe (im Stehen gemessen) werden an Hand von Normkurven überprüft. In den Vorsorgeheften sind bereits normative Kurven vorgegeben. Sollte die individuelle Wachstumskurve eines Kindes nicht parallel zu den vorgegebenen Perzentilenkurven verlaufen, so muss nach den Ursachen geforscht werden. In den **Abbildungen 1 und 4** sind die Messwerte von gesunden Kindern in Form der sogenannten Perzentilenkurven für die Körperhöhe dargestellt.

Nun besitzen Kinder ja nicht die gleiche Länge bzw. Höhe, auch wenn sie gleich alt sind. Kinder von Eltern mit geringerer Körperhöhe sind kleiner als Kinder von Eltern großer Körperhöhe. Sie wachsen aber normal, die Wachstumskurve verläuft parallel zum Standard. Aber schon dann, wenn in der Familie Frühreifung oder Spätentwicklung vorkommt, kann das Wachstum von den erwarteten Werten abweichen.

Im ersten Fall wachsen die Kinder schneller, im anderen Fall langsamer als ihre Altersgenossen, sie sind dann als Kinder zu groß oder zu klein. Durch ein frühzeitiges Ende bei der Frühentwicklung oder ein verspätetes Ende beim entwicklungsverzögerten Kind gleicht sich diese Abweichung aber wieder aus, sodass die Kinder als Erwachsene so groß sein werden wie es den Höhen der Familienmitglieder entspricht. Kann dies durch entsprechende Untersuchungen festgestellt werden, so kann man die Eltern und Patienten beruhigen; eine Therapie ist nicht erforderlich. Es handelt sich um eine genetisch verankerte, aber normale Abweichung.

Anders ist dies bei chronischen Erkrankungen oder auch bei Vernachlässigung und Misshandlung! Schwere konsumierende Erkrankungen wie chronische rheumatische Arthritiden, eine Niereninsuffizienz, oder schwerstes Asthma bronchiale lassen dem Organismus oft nicht die Möglichkeit normal zu wachsen und zu reifen. Natürlich stehen hier die Erkrankungen ganz im Vordergrund, sodass man sie nicht als „versteckte“ Ursachen eines Minderwuchses suchen muss.

Die Kontrolle des Wachstums aber ist unverzichtbar: steigt die Wachstumsgeschwindigkeit unter der gewählten Therapie wieder an, so beweist dies, dass man dem Kind entscheidend geholfen hat.

Die psychosozial bedingte Wachstumsstörung kann besonders bei Kleinkindern vorkommen. An eine Vernachlässigung des Kindes denkt man vielleicht eher, wenn dieses aus einer zerrütteten Ehe stammt, Arbeitslosigkeit herrscht oder Trunksucht.

Eine derartige Störung kann aber auch gelegentlich in gut-situierten Familien auftreten, wenn sich niemand liebevoll um das Kind kümmert. Es muss dabei keinesfalls an Kleidung oder Nahrung fehlen! Und möglicherweise wird eine physiologische Verzögerung von Wachstum und Entwicklung durch einen psychischen Leidensdruck des Patienten noch verstärkt.

Wachsen und gedeihen Kinder nicht gut, so könnte die Ursache auch in einer intestinalen Störung, wie sie bei einer Zöliakie oder einer chronischen Darmerkrankung vorkommt, liegen; vorgetäuscht wird das Bild der familiären Entwicklungsverzögerung.

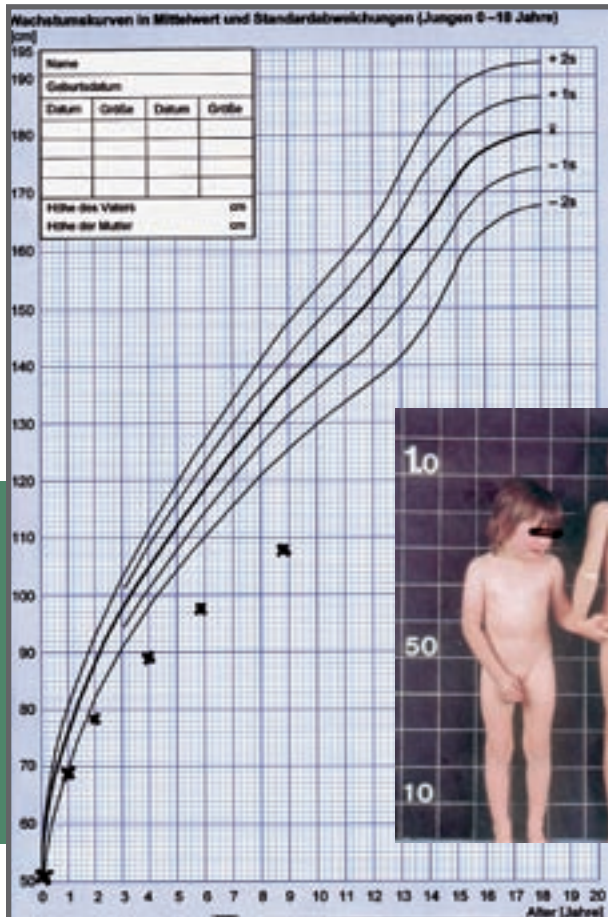


Abb. 1

Abb. 4

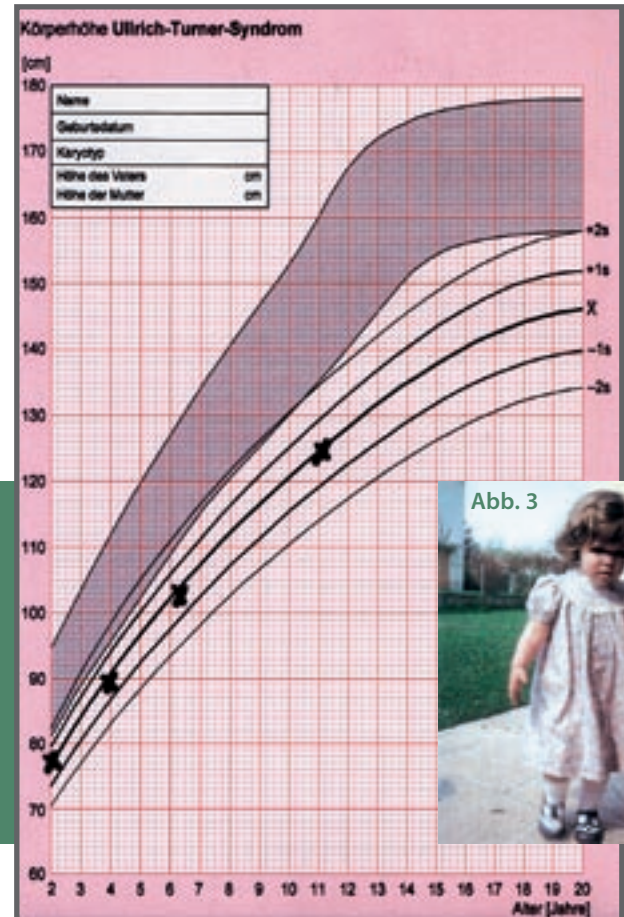


Abb. 2

Abb. 3

Und schließlich gibt es hormonelle Störungen, welche zu einer Verlangsamung oder Beschleunigung von Wachstum und Entwicklung führen. Die Wachstumskurve eines Jungen zeigt, dass ein Mangel an Wachstumshormon dazu führt, dass die Größe weit unterhalb der Norm zu liegen kommt (Abb. 1). Auch beim Mangel an Schilddrüsenhormon kommt es zur Mindergröße (Abb. 2).

Bei Mädchen mit einem Kleinwuchs muss auch daran gedacht werden, dass der Kleinwuchs nur ein Symptom unter mehreren Auffälligkeiten ist.

In München wurde 1929 von O. Ullrich erstmals darauf hingewiesen, dass hier ein typisches Syndrom mit unterschiedlichen, bereits bei Geburt vorhandenen Dismorphien vorliegt. Die Abb 3 zeigt eine Patientin mit einem Ullrich-Turner-Syndrom.

10 Jahre später wurde das Syndrom auch in Amerika bei Jugendlichen mit ausbleibender Pubertät von H. Turner beschrieben. Eine hormonelle Insuffizienz als Ursache des Minderwachstums liegt nicht vor. Zu Ehren der beiden Ärzte spricht man vom Ullrich-Turner-Syndrom, bei welchem die Ursache im Verlust von gonosomalem Material im Karyogramm zu suchen ist (Abbildung 4: Wachstumskurve eines Mädchens mit Ullrich-Turner-Syndrom). Andere Störungen der Chromosomen oder Chromosomenabschnit-

te oder einzelner Gene können ebenfalls zur Mindergröße, aber auch zu überschießendem Wachstum führen.

Die Ursachen für eine Abweichung des Wachstums vom Normalen sind vielfältig. Bei einer Reihe von Störungen ist ärztliche Hilfe möglich, bei manchen anderen Formen ist es bisher nicht möglich, die Wachstumsstörung zu beseitigen. Hier muss die Integration der durch die Wachstumsstörung behinderten Kinder und Jugendlichen in die Gesellschaft im Vordergrund stehen. Den Ärzten und ihren Mitarbeitern stehen dazu Elterninitiativen und Vereine zur Seite.

Um die Betreuung von wachstumsgestörten Kindern sowohl in der Diagnostik als auch bei der Wahl von therapeutischen Möglichkeiten zu verbessern, hat sich eine Gruppe von Kinderärzten zum „Münchner auxologischen Programm“ (MAP) zusammengeschlossen. Die auxologisch tätigen Ärzte der Universitätskinderkliniken und niedergelassene Pädiater arbeiten zusammen: die Daten der Kinder werden präzise erfasst und dokumentiert, gesammelt und ausgetauscht. Vorschläge zur weiteren Diagnostik oder Entscheidungen zu einer notwendigen Therapie können dann gemacht werden. Selbstverständlich ist der Datenschutz voll berücksichtigt. Federführend für das Münchener Auxologie Programm ist zur Zeit Prof. D. Kunze (Kinderambulanz Großhadern des Dr. von Haunerschen Kinderspitals).

Prof. Dr. med. Otfried Butenandt

H.-G. Dietz, Th. Nicolai

Das Dr. von Haunersche Kinderspital – ein notfallmedizinisches Zentrum



Abb. 1 München, die Metropole Bayerns

Das Dr. von Haunersche Kinderspital ist ein notfallmedizinisches Zentrum für alle chirurgischen und pädiatrischen Notfälle bis zum Adoleszentenalter. Neben der Metropole Bayerns, der Stadt München, und dann des Landes Bayerns kann auch überregional dieses Notfallzentrum genutzt werden. Entscheidend für ein notfallmedizinisches Zentrum für Kinder ist die uneingeschränkte Verfügung aller operativen und konservativen Maßnahmen eines Notfallteams. In dieser Übersicht werden neben den prinzipiellen und strukturellen Gegebenheiten einige ausgewählte kinderchirurgische Krankheitsbilder vorgestellt.

Die Stadt München hat als Metropole Bayerns eine Einwohnerzahl von 1,26 Millionen und als drittgrößte Stadt Deutschlands eine Fläche von 31.041 Hektar. Bayern ist das flächengrößte Land der Bundesrepublik Deutschland und auf den 70.550km² leben 12,3 Millionen Menschen (Abb. 1). Bis zum 14. Lebensjahr sind dies 15,1% der Gesamtbevölkerung. Das Dr. von Haunersche Kinderspital als universitäre Kinderklinik der LMU ist von wesentlicher Bedeutung für die Versorgung der Patienten Münchens, Bayerns, aber auch aufgrund hochspezialisierter Abteilungen überregional.

Ein derartiges überregionales kinderspezifisches Notfallzentrum muß folgende Spezialgebiete uneingeschränkt vorhalten können: Kinderchirurgie, Kindertraumatologie, Kinderneurotraumatologie, Kinderradiologie, Kinderanästhesie, Kinderintensivmedizin und alle Spezialdisziplinen der Pädiatrie (Abb. 2).

Nur wenn alle genannten Spezialisten im Team 24 Stunden am Tag verfügbar sind, kann ein Zentrum dann den Status eines kindermedizinischen Notfallzentrums erhalten. Neben der großen Zahl von Patienten mit Traumafolgen müssen sämtliche pädiatrische notfall- und intensivmedizinische Krankheiten wie kardiozirkulatorische Erkrankungen, respiratorische Erkrankungen, hepatische Erkrankungen, Gerinnungsstörungen, renale Erkrankungen, Stoffwechselstörungen, neurologische Erkrankungen, infektiologische Notfälle und Vergiftungen, behandelt wer-



Abb. 2 „Rund um die Uhr: Chirurgische Ambulanz, Bronchoskopie, OP“

den können. Das Dr. von Haunersche Kinderspital erfüllt die Forderung eines notfallmedizinischen Zentrums für Kinder. Die Kinderklinik umfasst 194 Betten und die Kinderchirurgische Klinik 64 Betten. Integriert sind eine kinderchirurgische Intensivstation mit 10 Betten, eine pädiatrische Intensivstation mit 12 Betten und 2 Plätze für Schwerstbrandverletzte sowie eine neonatologische Intensivstation (Abb. 3).

Ausgelagert sind 2 weitere neonatologische Intensivstationen in unmittelbarer räumlicher Nähe zu den Geburtskliniken und die kinder-kardiologische Intensivstation im Kontakt zur Herzchirurgischen Klinik. Die Kinderchirurgische Klinik versorgt pro Jahr 3000 stationäre Patienten und ein Drittel dieser Patienten sind aufgrund eines Traumas



Abb. 3 3 Intensivstationen im Dr. von Haunerschen Kinderspital: Neonatologisch, Chirurgisch und Pädiatrisch

Neue Studie

Chirurgische
Tumorpatienten
-79%
Proximale Thrombosen*



Die Fakten sprechen Fragmin®

Fragmin®
Dalteparin Natrium

Subanalyse FAME-Studie:
prolongierte Gabe von Fragmin®
(28 statt 7 Tage) bei chirurgischen
Tumorpatienten*

Perioperative Thromboseprophylaxe

- Risikoadaptiert mit besonderer Kompetenz im Hochrisikobereich
- Breite Einsatzmöglichkeiten in allgemeiner, onkologischer und orthopädischer Chirurgie
- Zukunftsweisendes Studienprogramm

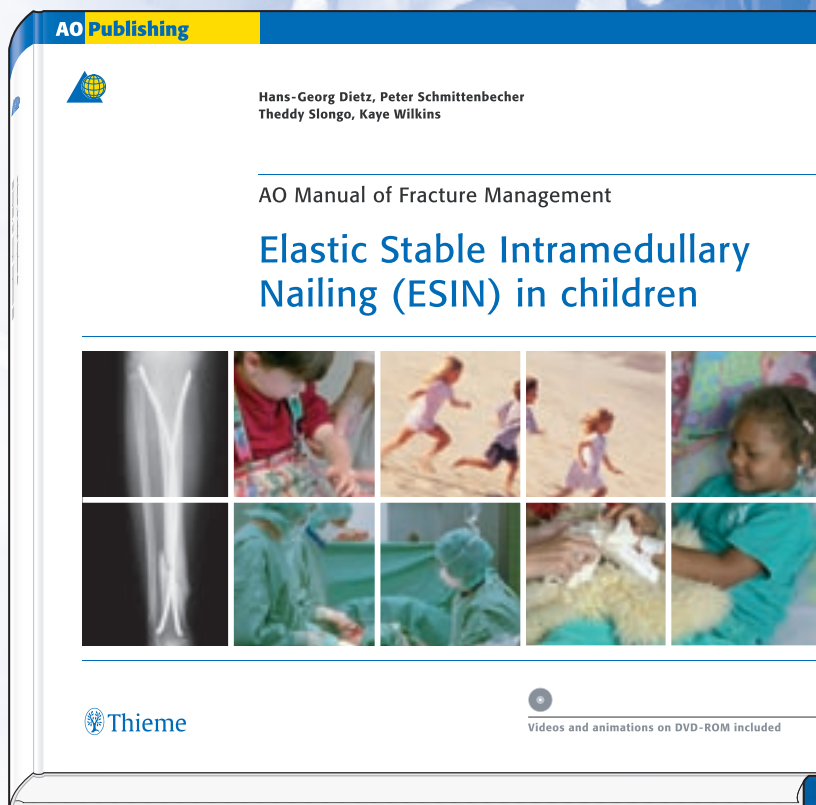
*Rasmussen MS et al. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (dalteparin) following major abdominal surgery for malignancy: FAME Subanalysis. Blood 2003; 102(11): Abstract 186

Fragmin® P/-Forte, 2.500/5.000 I.E.* Wirkstoff: Dalteparin-Natrium. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** 1 Fertigspritze Fragmin® P mit 0,2 ml Injektionslösung enthält Dalteparin-Natrium 2.500 I.E.* anti-Faktor Xa. 1 Fertigspritze Fragmin® P Forte mit 0,2 ml Injektionslösung enthält Dalteparin-Natrium 5.000 I.E.* anti-Faktor Xa. Sonstige Bestandteile: Wasser für Injektionszwecke. Zusätzlich bei Fragmin® P: Natriumchlorid. **Anwendungsgebiete:** Fragmin® P: Zur peri- und postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei niedrigem oder mittlerem thromboembolischem Risiko, am OP-Tag auch bei hohem Risiko. Fragmin® P Forte: Zur postoperativen Primärprophylaxe tiefer Venenthrombosen bei hohem thromboembolischem Risiko (z. B. orthopädische Chirurgie). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Dalteparin-Natrium, andere niedermolekulare Heparine oder Heparin. Aktueller oder aus der Vorgeschichte bekannter allergisch bedingter Abfall der Blutplättchen (Thrombozytopenie Typ II) auf Heparin oder Dalteparin-Natrium. Verletzungen oder Operationen am Zentralnervensystem, Augenoperationen. Aktuelle aktive Blutungsprozesse. Erkrankungen, die mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergehen. Erkrankungen bei denen der Verdacht einer Verletzung des Gefäßsystems besteht. Fragmin® P/-Forte sollte nicht angewendet werden bei: Verdacht auf Malignom mit Blutungsneigung, Nieren- und Harnleitersteinen, chronischem Alkoholismus. Nur unter Vorsicht anwenden bei Leber- und Nierenschäden, Magen-Darmgeschwüren in der Krankengeschichte, bei gleichzeitiger Behandlung mit den Serum-Kalium-Spiegel erhöhenden Arzneimitteln, oralen Antikoagulanzen und/oder Acetylsalicylsäure. Unter der Geburt ist die rückenmarksnähe Narkose bei Schwangeren, die mit gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt werden, absolut kontraindiziert. Klinische Erfahrungen mit Kindern liegen nicht vor. **Nebenwirkungen:** Dosisabhängig und häufiger bei Patienten mit zusätzlichen Risikofaktoren können vermehrt Blutungen auftreten. Einzelfälle von schwerwiegenden Blutungen sind berichtet worden. Häufig wird ein Anstieg der Leberenzyme (GOT, GPT, Gamma-GT), sowie der LDL und Lipase beobachtet, der zumeist nach Absetzen der Behandlung reversibel und klinisch nicht bedeutsam ist. Ein Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration ist nicht auszuschließen. Gelegentlich tritt zu Beginn der Behandlung mit Heparin eine leichte vorübergehende Verminderung der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie Typ I) mit Werten zwischen 100.000/µl und 150.000/µl auf. Komplikationen kommen im allgemeinen nicht vor. Die Behandlung kann daher fortgeführt werden. Selten wird ein allergisch bedingter schneller Abfall der Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie Typ II) mit Werten deutlich unter 100.000/µl oder weniger als 50% des Ausgangswertes beobachtet. Bei Patienten ohne vorbestehende Überempfindlichkeit gegen Heparin beginnt der Abfall der Blutplättchen in der Regel 6-14 Tage nach Behandlungsbeginn. Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Heparin tritt dieser Abfall unter Umständen innerhalb von Stunden auf. Diese schwere Form der Verminderung der Blutplättchenzahl kann verbunden sein mit arteriellen und venösen Thrombosen/Thromboembolien, Verbrauchskoagulopathie, Hautnekrosen an der Injektionsstelle, Haut- und Schleimhautblutungen, flohstichartigen Blutungen und Teerstuhl. Dabei kann die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins vermindert sein (Heparin-Toleranz). Bei Patienten, bei denen die genannten allergischen Reaktionen auftreten, muß Fragmin® P/-Forte sofort abgesetzt werden. Bei ihnen darf auch in Zukunft kein heparinhaltiges Arzneimittel mehr angewendet werden. Wegen der genannten gelegentlich auftretenden ungünstigen Wirkung des Heparins auf die Thrombozyten muß deren Zahl, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit diesem Arzneimittel, engmaschig kontrolliert werden. Eine Überempfindlichkeit gegenüber Dalteparin sowie anaphylaktische Reaktionen sind selten. Allergische Erscheinungen beinhalten Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen, Temperaturanstieg, Gliederschmerzen, Nesselsucht, Erbrechen, Pruritus, Dyspnoe, Bronchospasmen und Blutdruckabfall. Nebenwirkungen wie Haarausfall in seltenen Fällen, Osteoporose nach längerer Anwendung, Priapismus und Vasospasmen in Einzelfällen, Hypotonie und Bradykardie, Hypoadosteronismus mit Hyperkalämie und metabolischer Azidose, besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Diabetes mellitus in sehr seltenen Fällen, sind nicht auszuschließen. Lokale Gewebsreaktionen an der Injektionsstelle werden gelegentlich beobachtet. Absterben von Hautgewebe (Hautnekrosen) und Blutungen an der Injektionsstelle sind selten.*
1 I.E. = 1 Einheit des 1. internationalen Standards für niedermolekulares Heparin. Nicht zu verwechseln mit Heparin I.E.! Stand: 04.2000. **Darreichungsform und Packungsgrößen:** Fragmin® P: 5 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N1) AVP: 30,91 EUR. 10 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N1) AVP: 52,48 EUR. 20 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N2) AVP: 94,89 EUR. 35 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N3) AVP: 156,33 EUR. 100 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N3) AVP: 364,09 EUR. 25 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (Klinikpackung). Fragmin® P Forte: 5 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N1) AVP: 50,26 EUR. 10 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N1) AVP: 90,29 EUR. 20 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N2) AVP: 170,59 EUR. 35 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N3) AVP: 277,12 EUR. 100 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (N3) AVP: 604,04 EUR. 25 Fertigspritzen à 0,2 ml Injektionslösung (Klinikpackung).
Stand: Januar 2004.



Pharmacia GmbH, ein Unternehmen der Pfizer-Gruppe, 76139 Karlsruhe

www.pfizer.de



AO Manual of Fracture Management

Elastic Stable Intramedullary Nailing (ESIN) in children

Hans-Georg Dietz, Peter Schmittenbecher, Theddy Slongo, Kaye Wilkins

This publication is intended to be a "How-To Manual" for the use of elastic stable intramedullary nailing (ESIN) in children. ESIN is the standard minimally invasive treatment in pediatric fractures and explained in more than 30 illustrated cases with detailed step-by-step descriptions.

The publication is primarily intended for:

- Orthopedic and trauma surgeons who are performing pediatric fracture treatment.
- Pediatric and orthopedic surgeons.

The book contains the AO Teaching Video "Special Edition-ESIN" and animations on DVD-ROM.

RELEASE FALL 2005



hospitalisiert. Während pro Jahr ca. 200 Osteosynthesen bei Frakturen durchgeführt werden, betrifft die Zahl der Polytraumatisierten 15 Patienten und epi- und subdurale Hämatome müsse bei ca. 15 Patienten versorgt werden. Auf der pädiatrischen Intensivstation sind alle Möglichkeiten der Organersatztherapie mit Akut-Dialyse, Hämofiltration, MARS und alle Beatmungstechniken ab dem frühen Kindesalter einschließlich oszillierender Beatmung, Hochfrequenzbeatmung und NO-Beatmung möglich und im Einsatz. Die ca. 500 Bronchoskopien pro Jahr beinhalten in ca. 10% notfallmäßige Fremdkörperextraktionen.

Traumen und Traumafolgen im Kindesalter

43% aller Todesfälle bei Patienten unter 16 Jahren sind durch Unfälle verursacht. Bei Kindern zwischen dem 5. und dem 14. Lebensjahr sind 17% aller Krankenhausaufenthalte aufgrund von Verletzungen notwendig.

Spezielle Aspekte bei den Verletzungen im Kindesalter sind durch anatomische und physiologische Fakten bedingt. So liegt eine Kopf- / Körperrelation mit Bevorzugung des Kopfes vor, wobei auch das Gehirn im Kindesalter ein hohes Flüssigkeitsvolumen beansprucht. Der Körper hat eine deutlich größere Oberfläche bei geringem Volumen und vor allem weniger Fettgehalt, die Muskelmasse und die Körpermasse sind noch nicht entsprechend vorhanden. Das geringe Blutvolumen und die späte Dekompensation des Herz-Kreislaufsystems stellen weitere Besonderheiten bei Kindern dar (**Tab. 1**).

Trauma – Kinderspezielle Aspekte

- Kopf > Körper
- Gehirn hohes Flüssigkeitsvolumen, weniger Fett
- große Oberfläche ./ Volumen, weniger Fett,
- weniger Muskelmasse
- weniger Körpermasse
- Weniger Blutvolumen
- Späte Dekompensation des Herzkreislaufsystems

Tab. 1 Bei Kindern sind spezielle Gesichtspunkte zu beachten

Transport – Hospitalisation

Verletzte Kinder sollten unbedingt in ein pädiatrisches Notfallzentrum eingeliefert werden, da nur hier die höheren Überlebenschancen beim schweren Schädelhirntrauma vorliegen, da nur hier die geringere Mortalität bei Polytraumapatienten zu erreichen ist und vor allem da auch die besseren Ergebnisse bei Patienten mit stumpfem Bauchtrauma vorliegen. Wesentliche Eckpfeiler in der Hospitalisierung im pädiatrischen Traumacenter sind die adäquate Diagnostik, die entsprechende Bildgebung, die kindgerechte Behandlung der Stamm- und Extremitätenfrakturen und die entsprechenden Intensivstationen. Ein wesentlicher Punkt ist auch, dass die Eltern stets bei ihren Kindern sein können.

Notfalldiagnostik

Die Notfalldiagnostik muß in einem Zeitraum von unter 30 bis 60 Minuten abgeschlossen sein. Bei Polytrauma-

patienten ist das CCT unverzichtbar, bei Säuglingen evtl. die Schädelsonographie, dann der Röntgenthorax auch hier zunehmend CT, die Abdomensonographie sowie Abdomenleeraufnahme und zum Frakturausschluß die Wirbelsäule in 2 Ebenen, Beckenübersicht, Wirbelsäulen-CT, Ganzkörper-CT und röntgen der Extremitäten zum Frakturausschluss (**Abb. 4**).

Notfalldiagnostik

- Dauer <30–60 min
- CT, bei Sgl Schädelsonographie
- Abd. Sonographie,
- Röntgen: Thorax, Abdomenleeraufnahme (linke Seitenlage), Beckenübersicht, (evtl. CT) Wirbelsäule in 2 Ebenen
- Wirbelsäulen-CT nach Befund
- Ganz-Körper-CT



Abb. 4 Die rasche Notfalldiagnostik ist unabdingbar

SHT

Das Schädelhirntrauma steht an erster Stelle in der Sterblichkeit bei Patienten im Kindesalter. Die optimale zeitgerechte Diagnostik und Therapie verbessert hingegen die Prognose wesentlich. Die klinische Klassifikation erfolgt mit dem 'Pediatric Glasgow Coma Scale', unabdingbar ist ein CCT bzw. bei offener Fontanelle kann auch die Sonografie zunächst ausreichend sein. Ein GCS < 10 fordert die Intubation und ein Hirndruckmonitoring (**Abb. 5**). Hirndrucksonden können intraventrikulär, parenchymatös oder epidural gelegt werden. Optimal ist die Lage der intraventrikulären Hirndrucksonden, da hierdurch bereits ein therapeutischer Zugang zur Hirndrucktherapie besteht. Diagnostizierte epi- oder subdurale Blutungen müssen nach Trepanation ggf. auch osteoklastisch entlastet werden. Eine Hirndrucktherapie muß auf einem zerebralem Perfusionsdruck von über 50mmHg ausgerichtet sein und steht auf den Säulen der Hyperventilation, der antiödematösen medikamentösen Therapie und der antikonvulsiven Prophylaxe. In konservativ nicht zu beherrschenden Fällen sollte die fronto-temporo-parietale Kraniotomie mit Duraplastik immer mit in die Überlegung einbezogen werden (**Abb. 6**).

Okuläre	Antwort	Augenöffnung spontan	4	Regelrechte Augenfolgebewegung	4
		auf Ansprache	3	Extraokuläre Muskeln (EOM), Pupillenstatus intakt	3
		auf Schmerz	2	keine Lichtreaktion, EOM beeinträchtigt	
		gar nicht	1	keine Lichtreaktion	1
Motorik		greift selbst nach Gegenständen	6	beugt und streckt	4
		Schmerzabwehr	5	Fluchtreaktion auf Schmerz	3
		ungezielte Flexion	3	hyperton	2
		pathologische Flexion	2	schlaff	1
		Strecken	1		
		keine Reaktion	1		
Verbale	Antwort	fixiert, erkennt Angehörige	5	schreit	3
		fixiert, erkennt Angehörige nicht sicher	4	Spontanatmung	2
		zeitweise weckbar , trinkt nicht	3	Apnoe	1
		unruhig, nicht weckbar	2	Raimondi :	
		keine	1	Kortikale Funktionen	9 - 11
				Subcorticale Funktionen	5 - 8
		Hirnstammfunktionen	3 - 7		

Abb. 5
Der Glasgow-Coma-Scale und der Childrens-Coma-Score nach Raimondi

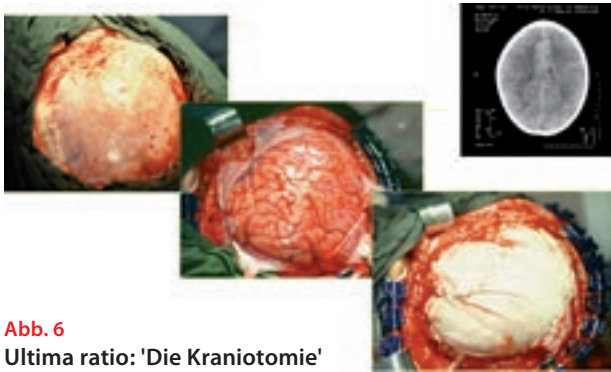


Abb. 6
Ultima ratio: 'Die Kraniotomie'



Abb. 7 Wichtige Informationen beim Thoraxtrauma kommen durch die CT-Diagnostik



Thoraxtrauma

Das Thoraxtrauma isoliert oder begleitend ist im Kindesalter sehr selten, wird aber zumeist initial stark unterschätzt. Lediglich 1% aller Kinder mit Trauma haben auch ein Thoraxtrauma, allerdings liegt bei polytraumatisierten Kindern in 25% der Fälle ein Thoraxtraumen vor. Klinisch imponieren Hämato- und Pneumothoraces, Frakturen und vor allem die Lungenkontusion.

Organverletzungen von Trachea, Ösophagus, Herz und großen Gefäßen wie auch Zwerchfell sind sehr selten und werden meist unschwer diagnostiziert. In der Diagnostik neben dem konventionellen Röntgenbild ist eine CT-Untersuchung von großer Bedeutung, da hier speziell Lungenkontusionen frühzeitig erkannt werden (**Abb. 7**).

Entscheidend für einen positiven Verlauf ist die adäquate und rechtzeitige Therapie, wobei die frühe Intubation, O₂-Gabe und Drainage von Spannungssituationen bzw. Hämatomen wesentlich ist. Das frequenz-, volumen- und gewichtsadaptierte Beatmungsregime mit einer gewissen permissiven Hyperkapnie beim ARDS (nicht beim Schädelhirntrauma) steht im Vordergrund.

Abdominaltrauma

Beim Abdominaltrauma führen an Verletzungen der parenchymatösen Organe die der Niere vor Milz, Leber und Pankreas. Problematisch, da häufig übersehen, sind Perforationen des Magen-Darmtraktes. In der Diagnostik ist die Abfolge die Ultraschalluntersuchung gefolgt von einer Röntgen-Abdomenleeraufnahme bzw. die CT-Untersuchung (**Abb. 8**).

Bei den Verletzungen der parenchymatösen Organe ist die konservative Therapie ganz in den Vordergrund gerückt, die Häufigkeit der Notwendigkeit der Laparotomie bei Milz- und Leberrupturen liegt unter 2%.

Die Laparotomie ist lediglich bei Verletzungen der parenchymatösen Organen bei persistierender Kreislaufinstabilität gegeben. Unumgänglich ist die Laparotomie bei Per-

foration von Magen, Jejunum oder weiteren Darmabschnitten bzw. bei Zwerchfellrupturen mit Ateminsuffizienz und Einklemmungen sowie sekundär bei Ausbildung einer Peritonitis.

Frakturversorgung

Die Frakturversorgung bei Kindern kann in zeitlich 3 Abschnitten erfolgen: Notfälle, dringlich zu versorgende Frakturen und elektive Chirurgie. Notfälle sind die Typ IV supracondylären Humerusfrakturen, proximale Femurfrakturen sowie offene Frakturen mit Gefäßverletzungen oder signifikantem Blutverlust und immer Frakturen mit drohendem Kompartiment-Syndrom.

Als dringlich einzustufen sind die instabilen Schaftfrakturen und dislozierte Gelenkfrakturen, die entweder mit der intramedullären Nagelung oder mit Schrauben und Fixateur-Systemen versorgt werden. Elektive Eingriffe dienen dann der Stabilisierung von Frakturen zur Mobilisierung und ihrer Rehabilitation (**Tab. 2**).

Bei den wirbelsäulen- und stammnahen Frakturen von Rippen und Klavikula ist die konservative Therapie 1. Wahl. Beckenfrakturen, und hier die instabilen Beckenfrakturen müssen operiert werden und schon allein wegen des hohen Blutverlustes stabil versorgt (Fixateur externe) werden.

Tab. 2 Abstufungen in der Frakturbehandlung

Primär definitiv – Übungs- und Belastungsstabil

- | | |
|-------------------|---|
| Notfälle: | <ul style="list-style-type: none"> • Typ IV suprakond. Humerus • prox. Femurfrakturen • offene Frakturen mit Gefäß Verletzungen oder signifikantem Blutverlust • Kompartiment Syndrom |
| dringlich: | <ul style="list-style-type: none"> • instabile Schaftfrakturen • dislozierte Gelenk |
| elektiv: | <ul style="list-style-type: none"> • Stabilisierung zur Mobilisierung • Rehabilitation |

Rehabilitation

Ein weiterer wesentlicher Punkt ist die frühe Eingliederung der Patienten, insbesondere Polytraumapatienten und Schädelhirntraumapatienten, in Reha-Einrichtungen, um die Folgeproblematik zu verringern.

Derzeit beklagen 73% der Patienten (Polytrauma) nach 6 Monaten noch funktionelle Defizite, nach einem Jahr noch 55%. Eine Beeinträchtigung von Polytraumapatienten liegt bei 25% bei Entlassung vor, nach 10 Jahren bei 12% und permanent bei 6%. Soziale Belastungen und finanzielle Probleme treten bei 60% der Familien von Polytrauma-Patienten auf.

Nur die lückenlose Kette beginnend mit kompetenter Erstversorgung am Unfallort bis zur Rehabilitation gewährleistet dann bei den verletzten Kindern eine optimale und akzeptable Rehabilitation.



Abb. 8 CT einer Milzruptur Grad IV

Spezialprechstunden im Dr. von Haunerschen Kinderspital

<u>Kinderchirurgische Klinik:</u> Terminvereinbarungen nach telefonischer Anmeldung		
Allgemeine Privatsprechstunde	Prof. Dr. med. D. v. Schweinitz 089-5160-3101	
Pädiatrisch-Plastische Sprechstunde	Prof. Dr. med. R. Grantzow OA Dr. med. R. Böhm 089-5160-3145	
Kinderurologische Sprechstunde	Prof. Dr. med. H.G. Dietz OA Dr. med. M. Stehr 089-5160-3145	
Frakturprechstunde	Prof. Dr. med. H.G. Dietz, OA Dr. med. R. Böhm 089-5160-3145	
Hydrozephalus/Spina bifida	Dr. med. A. Heger Dr. M. Lehner 089-5160-3145	
<i>prämaturre Nahtsynostosen</i>		
Minimal invasive Kinderchirurgie <i>Viszeralchirurgie</i>	PD Dr. med. H. Till OA Dr. med. R. Böhm 089-5160-3145	
Trichterbrust	PD Dr. med. H. Till OA Dr. med. R. Böhm 089-5160-3145	
Funktionsdiagnostik von Blase und Enddarm	OA Dr. med. M. Stehr PD Dr. med. H. Till 089-5160-3113	
<u>Kinderklinik u. Kinderpoliklinik:</u>		
Allgemeine Privatsprechstunde <i>einschließlich Allergologie und Pneumologie</i> Allgemeine Sprechstunde	Prof. Dr. med. D. Reinhardt 089-5160-7700 Prof. Dr. med. Walther	
Asthma u. Allergie / Christiane Herzog Ambulanz <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Allergietestung, Lungenfunktion, Schulung</i>	Prof. Dr. med. Erika von Mutius 089-5160-2709/7877 Prof. Dr. med. Matthias Griese 089-5160-7870 / 77 / 78	
Pneumologie / Christiane Herzog Ambulanz <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Zilienfunktionsdiagnostik, Spiroergometrie,</i> <i>Impedanzmessung, Refluxdiagnostik, Surfactant</i>	Prof. Dr. med. Matthias Griese 089-5160-7870 / 7871	
Mukoviszidose / Christiane Herzog Ambulanz <i>Stationäre intensivmedizinische Betreuung,</i> <i>Diagnostik, psychosoziale Betreuung</i>	Prof. Dr. med. Matthias Griese 089-5160-7870 / 7878 PD Dr. med. Thomas Lang Dr. M. Kappler	
Bronchopulmonale Dysplasie <i>Ambulanz, Nachsorge Früh- und Neugeborener</i>	PD Dr. med. Joseph Rosenecker 089-5160-3163	
Bronchoskopie und Kanülensprechstunde <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Diagnostik, Therapieplanung</i>	Prof. Dr. med. Thomas Nicolai Dr. K. Reiter 089-5160-5397	
Diabeteszentrum (DDG) <i>Ambulante und stationäre Betreuung, Erst-</i> <i>einstellung, Psychosoziale Betreuung, Schulung</i>	Prof. Dr. med. Hans-Peter Schwarz 089-5160-3820	
Endokrinologie <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Labordiagnostik</i>	Prof. Dr. med. Hans-Peter Schwarz 089-5160-2991	
Familiäre Erkrankungen und Genetik <i>Ambulanz</i>	Prof. Dr. med. J.U. Walther 089-5160-3178	
Gastroenterologie <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Gastroskopie, Biopsien, pH-Metrie,</i> <i>Labordiagnostik</i>	PD Dr. med. Sibylle Koletzko 089-5160-7855 / 7537 PD Dr. med. Thomas Lang 089-5160-7860 / 7871	
Hepatology <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Vor- und Nachbetreuung Lebertrans-</i> <i>plantierter, Biopsien, Labordiagnostik</i>	PD Dr. med. Thomas Lang 089-5160-7860 / 7871 PD Dr. med. Sibylle Koletzko 089-5160-7855 / 7537	
Hämostaseologie (Gerinnung) <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Diagnostik</i>	Dr. med. Karin Kurnik 089-5160-2853	
Homöopathie <i>Ambulante und stationäre Betreuung</i>	Dr. med. Sigi Kruse 089-5160-7724	
Immundefektambulanz, Infektionsimmuno- logie <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Tagesklinik, Labordiagnostik, psychosoziale</i> <i>Betreuung, Infektionshygiene</i>	Prof. Dr. med. Bernd H. Belohradsky 089-5160-3931 Dr. med. G. Notheis, PD Dr. U. Wintergerst Dr. med. K. Hüß, Dr. med. A. Jansson Dr. B. Ganster, PD Dr. J. Liese Dr. F. Hoffmann	
Intensivmedizin <i>Stationäre intensivmedizinische Betreuung,</i> <i>Verbrennungszentrum, Giftnotruf</i>	Prof. Dr. med. Thomas Nicolai 089-5160-2841	
Kardiologie <i>Ambulante und stationäre Betreuung, Herzecho,</i> <i>EKG, Herzkatheter</i> <i>Abt. für Kinderkardiologie-Grosshadern</i>	Prof. Dr. med. Heinrich Netz 089-7095-3940 / 3941	
Klinische Chemie <i>Laborchemische Diagnostik, in</i> <i>Zusammenarbeit mit dem Zentrallabor</i>	Prof. Dr. med. Adelbert Roscher 089-5160-3123	
Monitorsprechstunde <i>Ambulante Betreuung, Nachsorge Früh- und</i> <i>Neugeborener</i>	Dr. med. Angelika Enders Dr. M. Bauer 089-5160-3163	
Neonatalogie <i>Stationäre intensivmedizinische Betreuung,</i> <i>Nachsorge Früh- und Neugeborener</i> Kinderklinik <i>1. Universitätsfrauenklinik Maistraße</i>	Dr. med. Georg Münch 089-5160-2865 PD Dr. med. O. Genzel-Boroviczeny 089-5160-4588	
Nephrologie <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Biopsien, Diagnostik</i>	Prof. Dr. med. Rudolph Eife 089-5160-2854	
Zentrum Pädiatrische Neurologie und Entwicklungsneurologie <i>Ambulante und stationäre Betreuung, EEG,</i> <i>klinische Neurophysiologie, Nachsorge, inter-</i> <i>disziplinäre und psychosoziale Betreuung,</i> <i>Krankengymnastik, Logopädie, Ergotherapie,</i> <i>Musiktherapie</i>	Prof. Dr. med. F. Heinen 089-5160-7851 / 50 Dr. med. Angelika Enders 089-5160-2881 Dr. med. St. Berweck Dr. M. Stehr 089-5160-2882	
Onkologie und Hämatologie <i>Ambulante u. stationäre Betreuung, Tagesklinik,</i> <i>Nachsorge, Diagnostik, Psychosoziale</i> <i>Betreuung</i>	Prof. Dr. med. A. Borkhardt Dr. med. Irene Schmid Dr. med. Ulrike Graubner 089-5160-3689, -2759	
Knochenmarktransplantation <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i>	Dr. med. Monika Führer 089-5160-3704	
Psychosomatik <i>Ambulante und stationäre Betreuung</i>	Dr. med. Karl-Heinz Brisch 089-5160-3709	
Radiologie <i>Röntgen, Angiographie, Ultraschall,</i> <i>Computertomographie</i>	Prof. Dr. med. Karl Schneider 089-5160-7823	
Rheumatologie <i>Ambulante und stationäre Betreuung</i>	Prof. Dr. med. Bernd H. Belohradsky 089-5160-3931 Dr. med. A. Jansson Dr. med. Bechtold	
Stoffwechszentrum <i>Ambulante und stationäre Betreuung,</i> <i>Schulung</i>	Stoffwechsel und Molekularbiologie Prof. Dr. med. Adelbert Roscher 089-5160-3123 Stoffwechsel und Ernährung Prof. Dr. med. Berthold Koletzko 089-5160-3967 Prof. Dr. med. Anja Muntau 089-5160-2746 PD Dr. med. W. Röschinger 089-5160-7714	

Konsequent therapieren bei Mukoviszidose

- ausgezeichnete Wirksamkeit gegen *Pseudomonas aeruginosa*
- speziell zur Inhalation entwickelt
- evidenzbasiert

TOBI® 



TOBI® (Aminoglykosid-Antibiotikum). Arzneilich wirksamer Bestandteil: Tobramycin. Zusammensetzung: Eine Ampulle mit 5 mL enthält 300 mg Tobramycin als Einmaldosis (sterile, konservierungsmittelfreie Lösung, klar bis schwach gelblich). Weitere Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Schwefelsäure und Natriumhydroxid zur pH-Einstellung. Anwendungsgebiete: Langzeitbehandlung von chronischer Infektion der Lunge mit *Pseudomonas aeruginosa* bei Patienten mit Mukoviszidose ab einem Alter von 6 Jahren. Sicherheit und Wirksamkeit sind nicht überprüft worden bei Patienten mit einem FEV1 <25% oder >75% und bei Patienten mit *Burkholderia cepacia*. Wirkungsmechanismus: Translationshemmung, Proteinsynthesehemmung, bakterizid, Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit auf Aminoglykosid-Antibiotika. Warnhinweise: TOBI® sollte bei Patienten mit bekannter oder vermuteter renaler, auditorischer, vestibulärer oder neuromuskulärer Dysfunktion oder mit aktiver schwerer Hämoptysis nicht eingesetzt werden. Bronchialobstruktionen: Da es gelegentlich zu Bronchialobstruktionen kommen kann, sollte die erste TOBI®-Dosis unter Aufsicht verabreicht werden, wobei vor und nach der Inhalation die Einsekundenkapazität (FEV1) bestimmt werden sollte. Neuromuskuläre Störungen: TOBI® sollte bei Patienten mit neuromuskulären Störungen wie Parkinson-Erkrankung oder Myasthenia gravis mit Vorsicht eingesetzt werden. Nephrotoxizität: Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter Nierenfunktionsstörung sollte das Arzneimittel mit Vorsicht eingesetzt werden, und Tobramycin-Serumspiegel sollten überwacht werden. Otokotoxizität: Im Zusammenhang mit parenteraler Applikation von Aminoglykosiden ist über Otokotoxizität auf das Gleichgewichts- und Hörorgan berichtet worden. Hämoptysis: Durch vermehrte Hustenreflexe kann eine Hämoptysis verstärkt werden. Mikrobiologische Resistenz: Es besteht ein theoretisches Risiko, dass Patienten, die mit inhalativ appliziertem Tobramycin behandelt werden, *Pseudomonas aeruginosa* Stämme entwickeln könnten, die sich möglicherweise gegenüber intravenös verabreichtem Tobramycin als resistent erweisen. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln: Gleichzeitige und/oder sequentieller Gebrauch von TOBI® mit anderen Arzneimitteln, die nephrotoxisches oder toxisches Potential (Furosemid, Harnstoff, Mannitol, AmphotericinB, Cefalotin, Ciclosporin, Tacrolimus, Polymyxine, Platinverbindungen) besitzen, sollte vermieden werden. Einige Diuretika können die Toxizität von Aminoglykosiden verstärken. Auf Medikamente, die die Muskelfunktion beeinträchtigen (z.B. Botulinustoxin, Cholinesterasehemmer oder Anästhesie-Medikamente) ist ebenfalls zu achten. Schwangerschaft und Stillzeit: Es besteht ein potentielles theoretisches Otokotoxizitäts- und Nephrotoxizitätspotential. Nebenwirkungen: Es traten in kontrollierten Studien Stimmveränderungen und Tinnitus bei mit TOBI® behandelten Patienten häufiger auf (13% bei TOBI® gegenüber 7% in der Kontrollgruppe bzw. 3% TOBI® gegenüber 0% in der Kontrollgruppe). Tinnitus war vorübergehend und verschwand nach Absetzen der Therapie. Bei weiteren unerwünschten Nebenwirkungen konnte eine kausale Beziehung zu TOBI® nicht ausgeschlossen werden: Änderung der Sputumfarbe, Infektion der Atemwege, Muskelschmerzen, Nasenpolypen und Otitis media. Weitere potentielle Nebenwirkungen nach Häufigkeit des Auftretens (nach der Zulassung): Ungewöhnlich: Stimmveränderungen, Dyspnoe, vermehrtes Husten, Pharyngitis. Selten: Brustschmerz, Asthenie, Fieber, Kopfschmerzen, Schmerz, Übelkeit, Appetitlosigkeit, Ulzeration im Mundbereich, Erbrechen, Schwindelgefühl, Bronchospasmus, Lungenerkrankung, vermehrte Sputumproduktion, Hämoptysen, Verlust an Lungenfunktion, Laryngitis, Nasenbluten, Rhinitis, Asthma, Tinnitus, Geschmacksveränderungen, Hörverlust, Ausschlag. Sehr selten: Bauchschmerzen, Pilzbesiedlung, Krankheitsgefühl, Rückenschmerzen, Durchfall, Pilzbesiedlung im Mundbereich, Lymphadenopathie, Schläfrigkeit, Hyperventilation, Hypoxie, Sinusitis, Ohrerkrankung, Ohrschmerz, Mikrobiologische Resistenz. In klinischen Studien zeigten einige Patienten eine Erhöhung der MHK-Werte für *Pseudomonas aeruginosa*. Dosierung und Anwendung: Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Kinder ab 6 Jahren beträgt 1 Ampulle TOBI® (300mg Tobramycin) zweimal täglich über einen Zeitraum von 28 Tagen. Danach erfolgt eine Behandlungspause von 28 Tagen, nach der sich ein weiterer Behandlungszyklus von 28 Tagen anschließt. Die Dosierung ist für alle Patienten zweimal täglich eine Ampulle TOBI®. Die nach der Anwendung im Vernebler verbleibende Lösung sollte verworfen werden. Der zeitliche Abstand zwischen den Inhalationen sollte 12 Stunden betragen und 6 Stunden nicht unterschreiten. TOBI® wird inhaliert mittels eines PARI LC Plus-Verneblers und eines entsprechenden Kompressors (4-6 L/min; 110-27 kPa). Nicht mit Dornase alfa oder anderen Medikamenten mischen oder verdünnen. Die Reihenfolge der Anwendungen ist: Bronchodilatator, Physiotherapie, andere inhalative Medikamente und schließlich TOBI®. Abgabestatus: Verschreibungspflichtig. Packungsgröße: Packung mit 56 Eindosisampullen mit je 300mg/5mL Tobramycin. Bitte beachten Sie außerdem die Fachinformation. Stand: Mai 2005.

Highlights aus dem Bereich Antibiotika-Inhalation

28. Kongress der European Cystic Fibrosis Society

22. - 25. Juni 2005, Kreta

Die chronische Infektion mit *Pseudomonas aeruginosa* ist nach wie vor der bedeutendste Risikofaktor für ein frühes Versterben der an Mukoviszidose Betroffenen.

Eine Eradikation der als Biofilm vorliegenden Keime gelingt dabei praktisch nicht mehr. In seinem Vortrag "Garlic which blocks the *P. aeruginosa* QS systems, promotes rapid clearing of pulmonary *P. aeruginosa* infections" präsentierte T. Bjarnsholt aus Dänemark Daten von Rasmussen [1] zur Inhibierung des Quorum sensing (QS) mucoider *Pseudomonaden*. QS Systeme steuern bzw. koordinieren die Virulenz und Biofilmbildung dieser Keime. Zwar konnte eine alleinige Knoblauchexposition den Biofilm nicht nennenswert beeinträchtigen, eine kombinierte Gabe von Knoblauch und Tobramycin führte jedoch zur kompletten Zerstörung des Biofilms. Diese *in vitro* Ergebnisse wurden durch ähnliche Ergebnisse bei Untersuchungen an CF-Mäusen gestützt.

Wie P. Farrell (USA) in seinem Vortrag „Mucooid *Pseudomonas aeruginosa* infection, antibiotic resistance, and lung disease progression in children with cystic fibrosis“ darlegte, konnte nicht-mukoider *Pseudomonas aeruginosa* bereits bei sehr kleinen Kindern mit einem mittleren Alter von 1 Jahr nachgewiesen werden. Mukoide Stämme wurden im Mittel nach weiteren 10,9 Jahren beobachtet.

Idealerweise sollte mit einer antipseudomonalen Therapie nicht bis zum Auftreten biofilmbildender Stämme gewartet werden. Wie eine frühe Therapie nach einem *Pseudomonas*-Erstnachweis aussehen kann, zeigte S. Gartner aus Barcelona in ihrem Vortrag zum spanischen Konsensus mit dem Titel „How to effectively treat first infection of *Pseudomonas aeruginosa*: a Spanish perspective“.



Bei erstmaliger Isolation ohne klinische Symptomatik wird nach dieser Richtlinie Ciprofloxacin oral 15-20 mg/kg zweimal täglich über 3-4 Wochen und zusätzlich inhalativ Tobramycin (TOBI 2 x 300 mg, zugelassen für Kinder ab 6 Jahren) oder Colistin für 4 Wochen verabreicht. I.v.-Therapie mit oder ohne inhalative Therapie kommt als Alternative in Frage. Eine akute Infektion sollte mit hohen Dosen von zwei i.v.- Antibiotika behandelt werden. Empfohlen werden Ceftazidim, 50-70 mg/kg 3 x tgl. oder Cefepim 50 mg/kg 3 x tgl. plus Tobramycin 5-10 mg/kg 1 x tgl. oder Amikacin 20-30 mg/kg/d für 2-3 Wochen mit oder ohne inhalative Antibiotikatherapie während oder am Ende der i.v.-Therapie.

Falls nach einem Monat die Kultur negativ ist, wird die inhalative Antibiotikatherapie für weitere 6-12 Monate empfohlen.

First line für die inhalative Erhaltungstherapie in Spanien ist Tobramycin 2 x 300 mg. Warum diese Therapie für eine konsequente Behandlung Sinn macht, belegt eine Posterpräsentation von G.L. Grzincich von der Universität Parma (Italien) „Effect of TOBI continuous therapy on pulmonary function in CF patients“

70 klinisch stabile Patienten im Alter von 7-41 Jahren wechselten von ihrem seither inhalierten Antibioti-

kum auf TOBI (2 x 300 mg Tobramycin 28 Tage on/off).

Verglichen wurden die Mittelwerte des jährlichen Lungenfunktionsverlustes 3 Jahre vor und 2 Jahre nach Wechsel auf die Tobramycin Inhalationslösung. Die Geschwindigkeit des Lungenfunktionsverlustes betrug vor dem Wechsel – 3,3 % (2.-1. Jahr, n=70). Unter der TOBI-Therapie verlangsamte sich der Lungenfunktionsverlust mit – 0,9 % im 2. Jahr deutlich, im ersten Jahr wurde sogar ein signifikanter Anstieg erzielt. Ebenfalls signifikant geringer war während der TOBI-Therapie die Wahrscheinlichkeit einer deutlichen Verschlechterung der Lungenfunktion (DFEV1 < 2 %; 42 % vs. 56 %, p < 0,05)

Die Bedeutung eines um 1 % geringeren jährlichen Verlustes zeigt eine Modellrechnung: Ausgehend von einer Lungenfunktion von 100 % der Norm, erreichen die Betroffenen lebensbedrohliche FEV1-Werte von ca. 20% bereits nach 27 Jahren (-3%/Jahr) oder erst nach 40 Jahren (-2%/Jahr), also 13 wertvolle Lebensjahre später [2,3].

Literatur:

- [1] Rasmussen TB et al, *J Bacteriol.* 2005 187:1799-814
- [2] Corey M, *Pediatr. Pulmonol.* 1996 21:153-8
- [3] Kerem E, *N Engl. J Med.* 1992 326:1187-91

Die Stationen des Dr. v. Haunerschen Kinderspitals der Universität München

Pädiatrische Klinik

I. Allgemeinstationen

Station Intern 1, Tel. 5160-2845

Allgemeine Pädiatrie

Schwerpunkt: *Infektiologie, Immunologie* 12 Betten

Oberärzte: Prof. B. H. Belohradsky, Prof. H. P. Schwarz, PD Dr. U. Wintergerst

Stationsschwestern: 1. Sr.: Margret Kienzle, 2. Sr.: Judith Hül- sen

Station Intern 2, Tel. 5160-2832

Allgemeine Pädiatrie

Schwerpunkt: *Neuropädiatrie, Nephrologie* 12 Betten

Oberärzte: Prof. R. Eife, Prof. F. Heinen, Prof. B. Koletzko

Stationsschwestern: 1. Sr.: Annett Hupfer, 2. Sr.: Heidi Kundler

Station Intern 3, Tel. 5160-2843

Schwerpunkt: *Onkologie/Hämatologie* 18 Betten

Oberärzte: Prof. A. Borkhardt, Fr. Dr. I. Schmid

Stationsschwestern: 1. Sr.: Viola Gerlich, 2. Sr.: Maria Worm

Station Intern 4, Tel. 5160-7770

Schwerpunkt: *Stoffwechsel / Psychosomatik*

16 Betten davon 4 psychosomat. Betten

Oberärzte: Prof. D. Reinhardt, OÄ Fr. Dr. A. Muntau-Heger

Stationsschwestern: 1. Sr.: Sonja Hahner, 2. Sr.: Britta Langer

Station Intern 5, Tel. 5160-2836

Schwerpunkt: *CF, respiratorische und gastrointestinale Erkrankungen* 12 Betten

Oberärzte: Prof. Dr. M. Griese, PD Dr. Th. Lang

Station Intern Sgl., Tel. 5160-2884

Schwerpunkt: *Allgemeine Pädiatrie* 21 Betten

Oberärzte: Prof. Dr. Ch. Döhlemann, OÄ Dr. K. Kurnik, Dr. J. Rosenecker

Stationsschwestern: 1. Sr.: Franziska Wimmer, 2. Sr.: Andrea Thieme

Station Allg. Päd. Kardiologie, GH, G 9 A, Tel. 7095-2493

Schwerpunkt: *Kinderkardiologie, Kardiochirurgie* 20 Betten

Leiter: Prof. Dr. H. Netz

Oberärzte: Dr. R. Kozlik-Feldmann, Dr. U. Römer

Stationsschwestern: 1. Sr.: Sabine Karni, 2. Sr.: Steffi Gstättl

Station Pädiatrische Psychosomatik und Psychotherapie, Tel. 5160-3656

Schwerpunkt: *Psychosomatik/Psychotherapie* 4 Betten

Oberarzt: Dr. med. Karl Heinz Brisch

Stationsschwestern: 1. Sr.: Ute Brunner, 2. Sr.: Beate Dillen

II. Intensivstationen:

Neonatologie, NIPS, Tel. 5160-3130

Oberarzt: Dr. G. Münch 12 Betten

Stationsschwestern: 1. Sr.: Claudia Wiesinger, 2. Sr.: Annette Faulhaber

Neonatologie, Maistr., Tel. 5160-4589

Oberärztin: Fr. PD Dr. O. Genzel-B. 12 Betten

Stationsschwestern: 1. Sr.: Helga Busl 2. Sr.: Johanna Winter

Neonatologie, GH, Tel. 7095-2802

Leiter: Prof. Dr. A. Schulze

Oberarzt: Dr. A. Flemmer 12 Betten

Stationsschwestern: 1. Sr.: Miriam Müller, 2. Sr.: Ute Böhme und Madeleine Kujawa

Intern Intensiv, PIPS, Tel. 5160-2841 und 2874

Leiter: Prof. Dr. T. Nicolai

Oberarzt: OA Dr. K. Reiter 10 Betten

Stationsschwestern: 1. Sr.: Susanne Wey, 2. Sr.: Petra Würth, Tanja Siegert

LAF, Tel. 5160-2852

Knochenmarktransplantation

Oberärztin: Fr. Dr. M. Führer 4 Betten

Stationsschwestern: 1. Sr.: Elsbeth Lorenz, 2. Sr.: Maria Fischer

Päd. Kardiologie, Intensivstation GH, G 9 B, Tel. 7095-2490

Oberärzte: Prof. Dr. H. Netz, Dr. R. Kozlik-Feldmann, Dr. U. Römer 6 Betten

Stationsschwestern: 1. Sr.: Andrea Rentz, 2. Sr.: Michaela Siebenmorgen

Kinderchirurgische Klinik

Kinderchirurgische Stationen:

Station Chirurgie 1 (privat), Tel.: 5160-3129

12 Betten

Oberarzt: Prof. v. Schweinitz, Fr. Dr. Heinrich

Stationsschwestern: Sr. Johanna Nowack, Sr. Elke Schönhofer

Station Chirurgie 2, Telefon: 5160-3112

22 Betten

Oberarzt: Dr. Böhm

Stationsschwester: Sr. Anni Lohmeyer, Sr. Andrea Riedmann

Station Chirurgie 3, Telefon: 5160-3106

20 Betten

Oberarzt: PD Dr. Stehr

Stationsschwestern: Sr. Gabi Gmeiner-Vogt, Sr. Maria Irbitzeder, Sr. Corina Tuch

Chirurgische Intensivstation CHIPS, Telefon: 5160-3174

10 Betten

Oberärzte: Fr. OÄ Dr. Lochbühler, OA Dr. Heger

Stationsschwestern: Sr. Jutta v. Haxthausen, Sr. Beate Kleine

Tageschirurgie, Telefon: 5160-2913

6 Betten

Oberarzt: Dr. Böhm

Stationsschwester: Sr. Klara Senkel

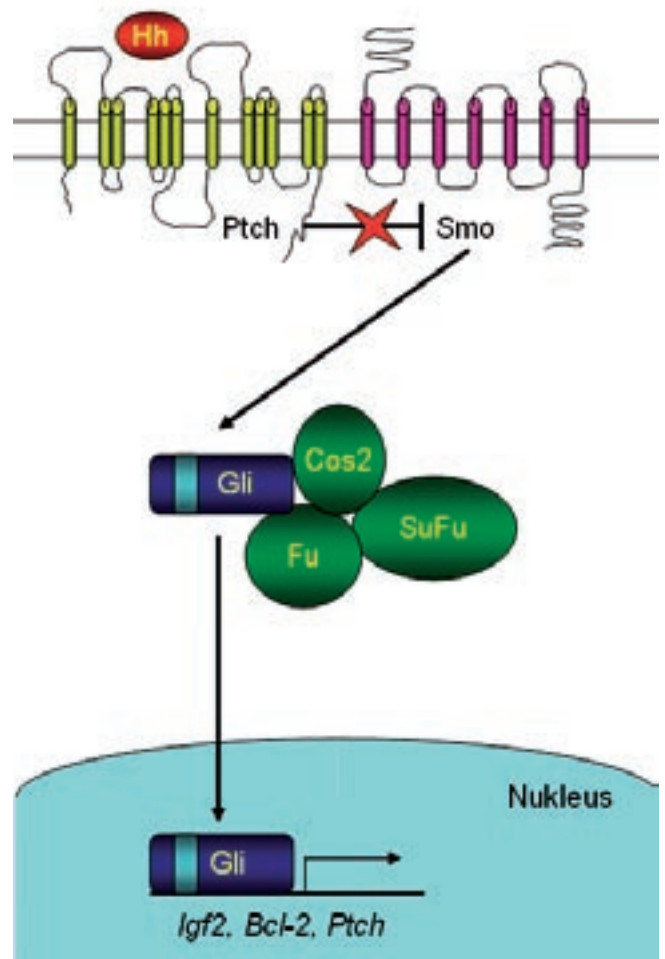
Roland Kappler, Forschungslaboratorien der Kinderchirurgischen Klinik

Tumorforschung: Die Rolle des Hedgehog-Signaltransduktionswegs bei der Entstehung von kindlichen Tumoren

Das Verhalten einer Zelle in einem multizellulären Organismus wird streng kontrolliert durch ein komplexes Netzwerk an Signaltransduktionswegen, wobei Wachstumsfaktoren bzw. Mitogene und deren Rezeptoren eine zentrale Rolle spielen. Diese stellen sicher, dass Zellen sich nur dann teilen, wenn sie vom Körper als Ganzes oder in den einzelnen Geweben benötigt werden, wie z.B. während der Embryonalentwicklung oder der Wundheilung. Krebs hingegen entsteht, wenn die normale Wachstumsregulation unterbrochen wird, normalerweise durch Defekte in diesen Signaltransduktionswegen. Eine Vielzahl an regulatorisch wirkenden Proteinen und Rückkopplungsmechanismen dieses komplexen Netzwerks wurde in den letzten Jahren beschrieben.

Ein gut untersuchtes Beispiel eines solchen Regelsystems stellt der Hedgehog-Signalweg dar. Während die Feinregulierung der Hedgehog-Signalkaskade (s. *Abbildung*) eine wichtige Rolle in der embryonalen Entwicklung verschiedener Organe wie des Gehirns und der Skelettmuskulatur spielt, führt eine Deregulierung derselben beim Menschen zu Krebserkrankungen wie Medulloblastomen und Rhabdomyosarkomen. In den letzten Jahren konnte die Liste der Hedgehog-assoziierten Tumoren stets erweitert werden und umfasst derzeit Gliome, Tumoren der Prostata, des Verdauungstrakts, des Pankreas, der Lunge, der weiblichen Brust und der Harnblase. Darüber hinaus werden eine Vielzahl humaner Erkrankungen, Fehlbildungen und Syndrome wie die Holoprosenzephalie, die postaxiale Polydaktylie, das Greig's Cephalopolysyndaktylie-, Smith-Laemli-Opitz-, Pallister-Hall-, Rubinstein-Taybi- und Gorlin-Syndrom auf Funktionsstörungen verschiedener Komponenten des Hedgehog-Signalwegs zurückgeführt.

In unserer Arbeitsgruppe beschäftigen wir uns seit mehreren Jahren mit der Erforschung von kindlichen Tumoren, die in Abhängigkeit von einer konstitutiven Aktivierung des Hedgehog-Signalwegs entstehen. Hierbei sind wir insbesondere an der Aufklärung der molekularen Ursachen bei der Entstehung und Progression von Medulloblastomen und Rhabdomyosarkomen interessiert. Durch den Einsatz moderner Technologien, wie die der DNA-Chip Analyse, die eine parallele Untersuchung der Expression von Hunderten von Genen eines Gewebes erlaubt, konnten wir bereits erste aberrant regulierte Komponenten des Signalwegs in den Tumoren identifizieren und die Funktion der entsprechenden Gene charakterisieren. Eine wichtige Rolle im aktivierten Hedgehog-Signalweg scheinen die Mitglieder einer den programmierten Zelltod verhindernden Signalkaskade unter Beteiligung der Proteine Igf2, Akt und Bcl-2 zu spielen. In zukünftigen Projekten sollen verschiedene Inhibitoren des Hedgehog-Signalwegs im Tierversuch zur Prävention und Therapie von Medulloblastomen und Rhabdomyosarkomen eingesetzt werden.



In Abwesenheit des Liganden Hedgehog (Hh) verhindert der transmembrane Rezeptor Patched (Ptch) die Aktivierung der Signaltransduktion durch das Protein Smoothend (Smo). Durch die Bindung von Hh an Ptch wird diese Repression aufgehoben, wodurch der Signalweg aktiviert wird. Der Transkriptionsfaktor Gli wandert in den Nukleus und reguliert durch Bindung an die entsprechenden Promotoren die Expression verschiedener Zielgene wie Igf2, Bcl-2 und Ptch selbst, wodurch ein negativer Rückkopplungsmechanismus ausgelöst wird.

Seit dem 1.6. ist unsere Arbeitsgruppe in den im Bau befindlichen Forschungslaboratorien der Kinderchirurgischen Klinik im Forschungszentrum Kubus des Haunerschen Kinderspitals angesiedelt. An neuer Wirkungsstätte gilt es nun, einen Neuaufbau von Labor und Arbeitsgruppe zu starten. Dabei sind wir in besonderem Maße der Horst Muggenburg Stiftung zu Dank verpflichtet, die diesen Neuanfang für drei Jahre finanziell unterstützen wird. In der nächsten Ausgabe des *'Hauner-Journal'* werden wir ausführlich über die dann hoffentlich fertig gestellten Forschungslaboratorien der Kinderchirurgischen Klinik berichten.

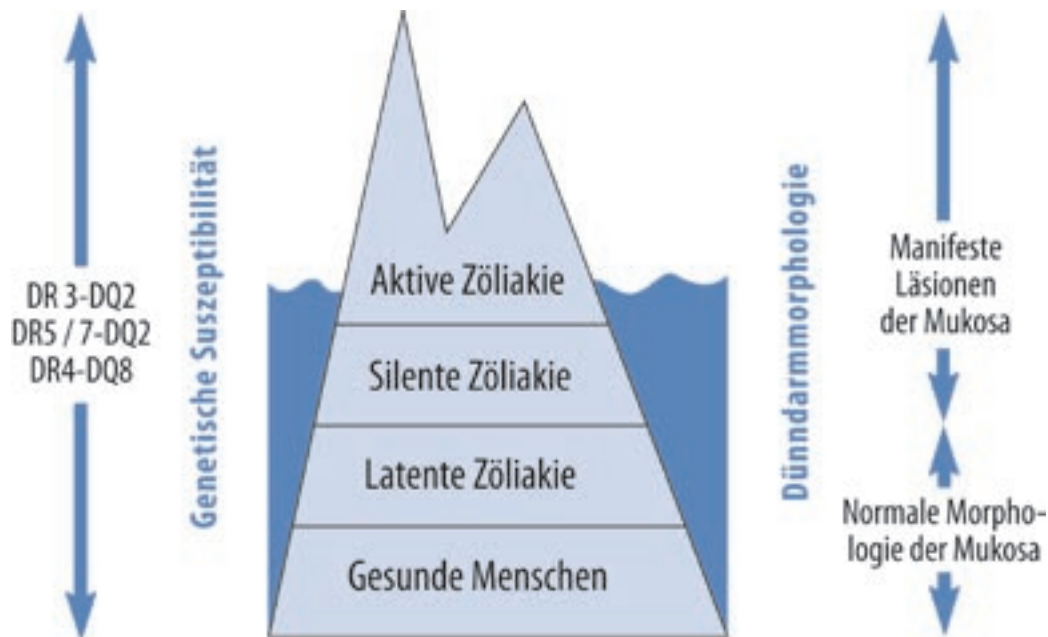
PD Dr. rer. nat. Roland Kappler

Zöliakie – häufiger als bisher angenommen

Die Zöliakie ist eine Nahrungsmittelunverträglichkeit gegen Gliadin, einem Bestandteil des sogenannten Weizenkleber-Eiweißes, der neben Weizen auch in den Getreiden Hafer, Gerste und Roggen vorkommt.

Das Problem dieser Erkrankung ist die Tatsache, dass die Patienten die Nährstoffe dieser wichtigen Grundnahrungsmittel nicht aufnehmen und verwerten können. Daraus resultieren die folgenden Symptome des Vollbildes einer Zöliakie: Erbrechen, Durchfall, Blähungen, Appetitlosigkeit und speziell bei Kindern häufig deutliche Gedeihstörungen. Nicht selten sind diese Kinder an ihrem auffälligen Minderwuchs zu erkennen. Man spricht in diesem Zusammenhang von der aktiven Zöliakie, die in der Regel auch als solche erkannt und diagnostiziert wird. Allerdings ist damit nur die Spitze des Eisbergs sichtbar. Unter der „Oberfläche“ findet man subtotale Anzeichen dieser Erkrankung, die eine Diagnosestellung erschweren. Die Symptomatik ist z.T. vielfältig. Dazu gehören u.a. mangelnde Spielfreude, Müdigkeit, unklare Bauchschmerzen, Schwäche, bei Erwachsenen auch Angstzustände, Depressionen, verminderte Fruchtbarkeit, Anämie und allgemeines Unwohlsein.

Einmal diagnostiziert profitieren diese Patienten, ebenso wie die Patienten mit aktiver Zöliakie, von der einzig möglichen Therapie, einer lebenslangen glutenfreien Diät.



Eisbergphänomen der Zöliakie
(Aus: Keller KM 2003, nach: Mäki M & Collin P 1997, Springer Verlag Berlin)

Wie wird die Zöliakie diagnostiziert?

Der serologische Nachweis umfasst, neben den Gliadin-Antikörpern, vor allem die Auto-Antikörper gegen die Gewebstransglutaminase. Mit dem Test Celikey® steht dem Labor ein sensitiver und hochspezifischer Bluttest zur Verfügung, der die Diagnosestellung Zöliakie sehr vereinfacht, zum Wohle des Patienten.

Eine Karte (s. nachfolgende Abbildung) mit dem Schema einer „Serologischen Zöliakiediagnostik“ liegt dieser Ausgabe des Hauner Journals bei.



Neben der Hilfe bei der Diagnosestellung kann mit den Bluttesten auch ein Monitoring der Diät-Compliance erfolgen, da die Antikörper-Titer sehr schnell auf Änderungen in der Diät reagieren.

Zöliakie ist häufiger als bisher angenommen

Multicenterstudien (Collin P et al.) mit dem Test Celikey® zeigten, dass die Zöliakie bei Kindern und Erwachsenen deutlich häufiger auftritt als bisher angenommen wurde. Mittlerweile wird eine Prävalenz der Zöliakie von bis zu 1% in der Bevölkerung genannt. Bei bestimmten Erkrankungen tritt die Zöliakie gehäuft auf, man spricht von sogenannten Risikogruppen. Dazu gehören u.a. der Diabetes mellitus Typ I (8%), Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Selektiver IgA-Mangel, Autoimmunthyreopathie. Bei Verwandten 1. Grades von Zöliakie-Patienten liegt die Häufigkeit bei 5-10%.

Es lohnt sich also bei unklaren gastrointestinalen Beschwerden oder bei einer generellen unklaren Symptomatik die Frage nach der Zöliakie zu stellen.

Weitere Informationen zu diesem Thema finden Sie in der Broschüre „Nahrungsmittelunverträglichkeit als Ursache gastrointestinaler Symptome - Zöliakie“, die wir Ihnen auf Anfrage gerne zusenden.

Sweden Diagnostics (Germany) GmbH

Dr. Udo Schlosser

Munzinger Str. 7

79111 Freiburg

Tel. (0761) 47 80 5-0

Fax (0761) 47 80 5-397

info@diagnostics.com

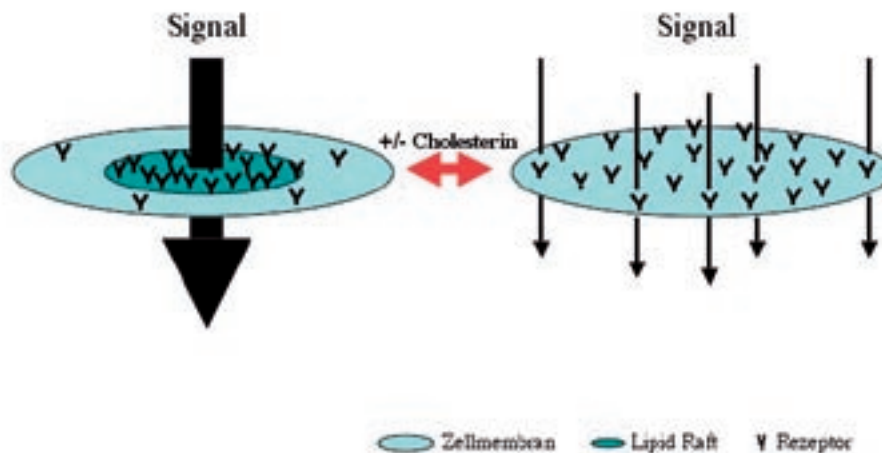
Literatur

- Keller KM 2003. Klinische Symptomatik: „Zöliakie, ein Eisberg“. Monatsschr Kinderheilkd 151: 706-714
- Mäki M & Collin P 1997. Coeliac disease. Lancet 349: 1755-1759
- Collin P et al. 2005. Antiendomysial and antihuman recombinant tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis of coeliac disease: a biopsy-proven European multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 17: 85-91

Maximilian Stehr

Habilitation

Am 27. Juni 2005 hat Herr Dr. Maximilian Stehr das Habilitationsverfahren mit der wissenschaftlichen Aussprache vor der Fakultät mit Erfolg abgeschlossen.



Modulierung der Intensität der Signalübertragung von Wachstumsfaktoren (z.B. PDGF) durch Manipulierung des Gehaltes des Membrancholesterins:

Bei hohem Cholesteringehalt (links) konzentrieren sich die Rezeptoren, über die das Signal in die Zelle gelangt, in bestimmten cholesterinreichen Arealen (sog. Lipid Rafts). Das Signal gelangt ungehindert in die Zelle. Damit kann der Wachstumsfaktor die Zelle maximal stimulieren. Bei niedrigem Cholesteringehalt (rechts) geht die Rezeptorkonzentration verloren und die Rezeptoren verteilen sich. Dadurch gelangt das Signal des Wachstumsfaktors nur noch sehr schwach in die Zelle und die Zelle reagiert nicht mehr auf die Wachstumsfaktorstimulation. Der Cholesteringehalt der Zellmembran lässt sich medikamentös verändern. Dadurch kann die Antwort der Zelle auf einen Wachstumsfaktor reversibel beeinflusst werden.

PD Dr. Maximilian Stehr hat in seiner Habilitationsschrift das Proliferationsverhalten der glatten Muskulatur des Harntraktes und hierbei die Rolle der Wachstumsfaktoren PDGF und TGF- β 1 näher untersucht.

Er züchtete hierfür primäre Zellkulturen des Harntraktes der Ratte, und zwar regional getrennt aus dem Trigonum der Blase, aus dem Blasenkörper (M. detrusor) und aus dem Harnleiter. Im Besonderen wurden neben der Wirkung der Wachstumsfaktoren auf die Zellkulturen die Signalübertragungsmechanismen auf der Ebene der Zellmembran untersucht. Hierbei ergaben sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Proliferationsrate der verschiedenen Zellkulturen wie auch hinsichtlich der Wirkung der Wachstumsfaktoren. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Wirkung der Wachstumsfaktoren durch unterschiedlichen Cholesteringehalt reversibel beeinflusst werden kann.

Für die klinische Praxis ergibt sich daraus ein besseres Verständnis des Proliferationsverhaltens der Muskulatur des Harntraktes, welches ja auch erhebliche regionale

Unterschiede aufweist. Dies fällt insbesondere bei schwerwiegenden Pathologien wie der neurogenen Blasenentleerungsstörung auf und führt zu teilweise schwerwiegenden Sekundärpathologien bis hin zum Nierenfunktionsverlust.

Durch die zumindest unter experimentellen Bedingungen in der Kultur nachgewiesene Manipulierbarkeit des Wachstumsverhaltens der Muskelzellen ist zum ersten Mal die Idee formuliert worden, Störungen des Harntraktes aufgrund pathologischer Proliferation der Muskulatur möglicherweise medikamentös (mit Änderung des Cholesterinspiegels) unterstützend zu behandeln.

Die experimentellen Arbeiten hat Herr PD Dr. Stehr in den USA am Children's Hospital, Department of Urology in Boston durchgeführt. Weitere Experimente zu diesem Wissenschaftsprojekt, die sich nun mit der Übertragung der gezeigten Mechanismen auf die menschlichen Zellen befassen werden, können nun in den eigenen Laboratoriumsräumen der Kinderchirurgischen Klinik im Kubusgebäude anschließen.

Dr. Maximilian Stehr

Irmela Jeremias

HABILITATION



Im April 2005 habilitierte sich Frau Dr. Irmela Jeremias für das Fach Pädiatrie bei Herrn Prof. Dr. D. Reinhardt. Frau Jeremias wurde 1967 in Mainz geboren und studierte Humanmedizin von 1986 - 1993 in Bochum, Mainz und München. Während dieser Zeit leistete sie klinische Praktika für 6 Monate in Lyon / Frankreich, 14 Monate in Kolumbien / Südamerika und 3 Monate in Chicago / USA ab. 1993 promovierte sie in der experimentellen Endokrinologie unter Prof. Pollow in Mainz und legte das amerikanische Examen FMGEMS ab. Ende 1993 begann sie ihre Arbeit in der Kinderpoliklinik unter Prof. Dr. D. Reinhardt. 1996 ging sie für einen 2,5-jährigen Forschungsaufenthalt als Stipendiatin der Deutschen Forschungsgemeinschaft ins Deutsche Krebsforschungszentrum nach Heidelberg und arbeitete unter Leitung von Prof. Dr. K.-M. Debatin zum Thema „Apoptose-Induktion durch Mitglieder der TNF-Familie“.

1998 kehrte sie ans Dr. von Haunersche Kinderspital zurück, arbeitete vor allem auf der Neugeborenen-Intensivstation und in der onkologischen Abteilung und erwarb die Facharztanerkennung im Jahre 2000. Bis Ende 2004 war sie Stipendiatin des Hochschulwissenschaftsprogrammes. Sie leitet das Forschungslabor „Klinische Apoptose-Forschung“ im Forschungszentrum Kubus. Ihr wissenschaftliches Interesse liegt darin, in der Grundlagenforschung neue Strategien für die Therapie maligner Tumoren zu entwickeln. Frau Jeremias ist verheiratet und hat zwei Kinder.

Verstärkung der Apoptose-Induktion in Tumorzellen

Erkrankt ein Kind an einem Tumor, so ist unser aller Wunsch, die Tumorzellen zu beseitigen, um das Kind zu heilen.

Chemotherapie, Strahlentherapie, Hormon- und Immuntherapie beseitigen Tumorzellen, indem sie Zelltod in Tumorzellen auslösen. Dabei empfängt die Tumorzelle von außen einen Stimulus, zum Beispiel ein Zytostatikum. Dies setzt eine fein regulierte Kaskade an intrazellulären Signalschritten in Gang, bis die Tumorzelle sich selbst auflöst und ihre Reste von anderen Zellen weggeräumt werden. Dieser aktive Vorgang heißt programmierter Zelltod oder Apoptose und stellt die Grundlage praktisch aller nicht-chirurgischer onkologischer Therapieformen dar. Einige Tumorzellen schützen sich aber vor der Apoptose und werden resistent gegen die Tumorthherapie, häufig in der Situation des Tumorrezidivs, was die Prognose des betroffenen Kindes leider deutlich verschlechtert. Um in diesen Tumorzellen doch noch Zelltod auslösen zu können, ist es nötig, Apoptose besser zu verstehen, um einzelne Signalschritte gezielt zu aktivieren.

Apoptose-Induktion durch Zytostatika oder Bestrahlung

Unsere Forschungsarbeiten, zunächst am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und seit 1998 am Dr. von Haunerschen Kinderspital, wollen neue Wege aufzeigen, Apoptose in Tumorzellen auszulösen.

Wir untersuchten, welche intrazellulären Signalwege in der onkologischen Therapie in Tumorzellen aktiviert werden, zum Beispiel durch Zytostatika und g-Strahlen, die heute bereits erfolgreich in der Therapie verwendet werden. Dabei fanden wir, dass Doxorubicin unterschiedliche Signalwege in Tumorzellen und Herzmuskelzellen aktivierte. Wir zeigten, dass normale Körperzellen auf Stress mit der

Ausschüttung von Apoptose-auslösenden Substanzen reagierten^{1;2}.

Apoptose-Induktion durch Betulinsäure

Unser Hauptinteresse besteht in der Untersuchung neuer Substanzen, die sich noch in der präklinischen Testung befinden. So fanden wir, dass Betulinsäure, ein Stoff, der aus der Birkenrinde isoliert wird, effektiver Zelltod in Tumorzellen von Patienten mit hochmalignem Glioblastom auslöste als alle bisher verwendeten Zytostatika oder Bestrahlung. Auch auf Tumorzellen von Kindern mit akuten Leukämien war Betulinsäure sehr aktiv, konnte isolierte Mitochondrien direkt aktivieren und stellt somit ein mögliches Zytostatikum der Zukunft dar.

Apoptose-Induktion durch TRAIL

Wir konnten nachweisen, dass TRAIL (TNF-verwandter, Apoptose-induzierender Ligand) an seine spezifischen membranständigen Rezeptoren bindet und über FADD und Caspase-8 distale Caspasen aktiviert, wobei JNK pro-apoptotisch wirkt. TRAIL aktivierte den Transkriptionsfaktor NFκB, was die Apoptose-Induktion durch TRAIL inhibierte³. Unerwarteter Weise entdeckten wir, dass TRAIL nicht nur Apoptose in Tumorzellen auslöste, sondern teilweise genau das Gegenteil: verlängertes Überleben von Tumorzellen und vermehrtes Tumorzellwachstum⁴. Davon waren ausschließlich solche Tumorzellen betroffen, die durch Rezeptor-nahe Mechanismen eine komplette Resistenz gegen TRAIL-induzierte Apoptose entwickelt hatten, wie zum Beispiel beim Verlust von Caspase-85. Wir fanden eine Möglichkeit, diese unerwünschte Nebenwirkung von TRAIL zu verhindern und in diesen resistenten Tumorzellen doch noch Apoptose auszulösen, indem wir Proliferationswege gezielt inhibierten⁵.

Ausblick

Sowohl Betulinsäure als auch TRAIL befinden sich zur Zeit in präklinischen Tieruntersuchungen bzw. in klinischen Phase I Studien. Mittelfristig werden unsere Untersuchungen dazu beitragen, erfolgreicher Apoptose in kindlichen Tumorzellen auszulösen und die Prognose von Kindern mit Tumorerkrankungen zu verbessern, zum Beispiel durch den Einsatz von Betulinsäure und TRAIL oder durch Hemmung von Tumorzellproliferation.

Danksagung

Diese Forschungsarbeiten waren nur durch den engagierten Einsatz meiner Mitarbeiter Herr Dr. H. Ehrhardt, Frau P. Berger, Frau U. Nägele und Frau D. Föttinger möglich; Ihnen sei sehr herzlich gedankt. Wir danken Prof. Reinhardt, Prof. Roscher und Prof. Borkhardt für Ihre kontinuierliche Unterstützung. Wir erhielten intensive finanzielle Unterstützung verschiedener Stiftungen, beispielhaft seien hier die Wilhelm Sander-Stiftung und die Bettina Bräu Stiftung „Mehr LEBEN für krebserkrankte Kinder“ erwähnt. Allen Spendern und Verantwortlichen ein sehr herzliches Dankeschön!

1. Jeremias I, Kupatt C, Martin-Villalba A, Habazettl H, Schenkel J, Boekstegers P, Debatin KM, Circulation 102: 915-920, 2000
2. Martin-Villalba A, Herr I, Jeremias I, Hahne M, Brandt R, Vogel J, Schenkel J, Herdegen T, Debatin KM, J Neurosci. 19: 3809-3817, 1999
3. Jeremias I, Kupatt C, Baumann B, Herr I, Wirth T, Debatin KM, Blood 91: 4624-4631, 1998
4. Ehrhardt H, Fulda S, Schmid I, Hiscott J, Debatin KM, Jeremias I, Oncogene 22: 3842-3852, 2003
5. Baader E, Toloczko A, Fuchs U, Schmid I, Beltinger C, Ehrhardt H, Debatin KM, Jeremias I, Cancer Res., in press, 2005

Celsite® Port-Kathetersysteme



BBD-AESCULAP



Das vollständig implantierbare Port-Kathetersystem für den venösen, arteriellen, peritonealen, spinalen oder periduralen Zugang.

B | BRAUN
SHARING EXPERTISE

BBD Aesculap GmbH · Postfach 31 · 78532 Tuttlingen · Telefon 07461 9115-5 · Telefax 07461 9115-658 · www.bbraun.com

Zulassungserweiterung für Voriconazol – Breites Spektrum frühzeitig gegen invasive Mykosen nutzen

Die Häufigkeit invasiver Pilzinfektionen bei abwehrschwächten Patienten ist in den letzten Jahren stark angestiegen. Hinsichtlich des Erregerspektrums stehen dabei Candida- und Aspergillus-Arten im Vordergrund. Angesichts der hohen Letalität ist eine frühzeitige Therapie von ganz wesentlicher Bedeutung. Das breit wirksame und gut verträgliche Antimykotikum Voriconazol (Vfend®) leistet einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten. Eine kürzlich erfolgte Zulassungserweiterung trägt seiner guten Effektivität Rechnung.

Voriconazol gehört zur Gruppe der Triazole und hemmt die Biosynthese von Ergosterol, einem wesentlichen Bestandteil der Pilzzellmembran. Sein In-vitro-Wirksamkeitsspektrum umfasst sowohl Candida spp. als auch Aspergillus spp. und seltene Erreger wie Cryptococcus neoformans, Fusarien und Scedosporien.

In Deutschland zugelassen ist die Substanz seit Mai 2002, wobei sich das Indikationsspektrum ursprünglich auf folgende Erkrankungen bezog:

- **invasive Aspergillosen**
- **Fluconazol-resistente invasive Candida-Infektionen (einschließlich C. krusei)**
- **Infektionen durch Scedosporium spp. und Fusarium spp.**

Am 10. Januar 2005 erteilte die europäische Gesundheitsbehörde EMA eine Zulassungserweiterung für Voriconazol. Damit kann das Präparat nun auch in der First-line-Therapie von Candidämien bei nicht neutropenischen Patienten eingesetzt werden. Aus diesem aktuellen Anlass fand am 16. Februar 2005 in Bremen ein Pressegespräch der Pfizer GmbH, Karlsruhe, statt. Voraus ging das „Sondersymposium Voriconazol“, veranstaltet im Rahmen des 15. Sym-

posiums „Intensivmedizin + Intensivpflege“. Das Gespräch bot Gelegenheit, Fragen zur Problematik der invasiven Mykosen und zu therapeutischen Optionen an die Pilzexperten zu richten, die zuvor die Grundlagen der antimykotischen Behandlung erläutert und über ihre Erfahrungen berichtet hatten.

Frühzeitig an Mykosen denken

Die Fortschritte auf dem Gebiet der Onkologie, der Hämatologie und der Transplantationsmedizin haben zu einer Zunahme der Zahl immunsupprimierter Patienten geführt, die für Pilzinfektionen anfällig sind. Durch Mykosen gefährdet sind aber auch schwerkranke Intensivpatienten, die unter den Folgen von Polytraumata, Verbrennungen, großen Operationen oder schweren bakteriellen Infektionen leiden. Bei ihnen kommt es nach anfänglicher Aktivierung der so genannten Mediatorenkaskade zu einer überschießenden Down-Regulation der körpereigenen Abwehr; auch sie weisen also Immundefekte auf. Trotz der gestiegenen Inzidenz invasiver Mykosen und obwohl diese Erkrankungen mit einer hohen Letalität einhergehen, werden sie oft nicht genügend beachtet. Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten bleiben vielfach ungenutzt. Wie Prof. Kuno Rommelsheim, Bonn, betonte, gilt es, das Bewusstsein für die akute Gefährdung zu schärfen. Pilzinfektionen müssen frühzeitig in differentialdiagnostische Überlegungen einbezogen werden, denn nur wer daran denkt, kann auch eine adäquate Therapie einleiten.

Wie wichtig es für die Prognose eines Patienten ist, Mykosen ernst zu nehmen, belegt eine Studie (Nolla-Salas et al., Intensive Care Med 1997), die zeigte, dass im Fall einer Candidämie bei Behandlungsbeginn innerhalb von 48 Stunden die Mortalitätsrate 40 % beträgt, bei späterem Einsetzen der Therapie aber auf 77 % ansteigt. Pilz-

infektionen erhöhen außerdem nicht nur die Sterblichkeit, sondern auch die stationäre Liegedauer und damit die Kosten.

Überlegene Wirksamkeit bei Aspergillosen

Eine offene randomisierte Vergleichsstudie (Herbrecht et al., N Engl J Med 2002), in der Voriconazol versus Amphotericin B bei 277 Patienten mit invasiver Aspergillose eingesetzt wurde, erbrachte folgende Ergebnisse:

- Nach 12-wöchiger Therapie zeigte sich unter Voriconazol eine signifikant höhere Ansprechrate als unter Amphotericin B (52,8 % vs. 31,6 %).
- Die 12-Wochen-Überlebensrate war unter Voriconazol signifikant höher als unter Amphotericin B (70,8% vs. 57,9%).
- Voriconazol war wesentlich besser verträglich als die Vergleichsmedikation.

Die Erhöhung des Response um über 20 % bezeichnete Rommelsheim als bedeutsamen Fortschritt in der Therapie dieser lebensbedrohenden Erkrankung.

Vorteil der guten Verträglichkeit

Voriconazol zeichnet sich, wie Prof. Markus Ruhnke, Berlin, erläuterte, durch ein günstiges Nebenwirkungsprofil aus. Die möglichen unerwünschten Effekte betreffen vor allem drei Bereiche, nämlich erhöhte Leberfunktionswerte, Hautreaktionen und Sehstörungen. All diese Nebenwirkungen sind reversibel und geben normalerweise keinen Anlass zu einem Behandlungsabbruch. Der Transaminasenanstieg besitzt im Allgemeinen keine klinische Relevanz. Die Inzidenz von Exanthemen liegt unter 10 %; bei intensiver Lichtbestrahlung ist eine potentielle Photosensitivität zu beachten. Sehstörungen treten bei ca. 30 % der Patienten 30 Minuten nach Applikation auf und

verschwinden nach weiteren 30 Minuten. Ihre Häufigkeit nimmt im Lauf der Therapie ab.

Im Vergleich zu Amphotericin B, dessen Nephrotoxizität gefürchtet ist, weist Voriconazol laut Ruhnke eine hohe Arzneimittelsicherheit auf, die für den betreuenden Arzt beruhigend ist und es ihm ermöglicht, gerade bei Hochrisikopatienten die Behandlung zeitlich immer weiter nach vorn zu verlagern.

Weltweite Vergleichsstudie bei Candidämie

In der Salvage-Therapie von Candida-Infektionen hat sich Voriconazol als gut wirksam erwiesen. In einer Studie an 87 Patienten (Perfect et al., Clin Infect Dis 2003) lag die Erfolgsrate für invasive Candidosen bei 57,5 %, für Candidämien bei 52,4 % und für Candida-Ösophagitiden bei 61 %. Prof. Bart-Jan Kullberg, Nijmegen, Niederlande, bezeichnete diese Ergebnisse als sehr eindrucksvoll.

Inwieweit sich die Potenz des neuen Triazols in der Primärbehandlung von Kranken mit Candidämie nutzen lässt, sollte eine prospektive multizentrische Vergleichsstudie klären (Kullberg et al., Abstract, 14. ECCMID,

Prag 2004). 370 nicht neutropenische Patienten, die mindestens eine Candida-positive Blutkultur innerhalb von 96 Stunden vor Studienaufnahme hatten, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert.

In einen Arm wurden sie mit Voriconazol behandelt, wobei nach intravenöser Initialtherapie (2 _ 6 mg/kg im Abstand von 12 h, danach 2 _ 3 mg/kg/d) eine Umstellung auf orale Gabe (2 _ 200 mg/d) möglich war. Im anderen Arm erhielten die Kranken Amphotericin B (0,7-1,0 mg/kg i.v.) über drei bis sieben Tage, gefolgt von Fluconazol (400 mg/d i.v. oder oral). Die mittlere Behandlungsdauer lag jeweils bei 15 Tagen. In der Voriconazol-Gruppe betrug der Anteil der C.-non-albicans-Infektionen 60,5 %, in der Vergleichsgruppe 50 %.

Gleichwertige Effektivität belegt

Als primärer Endpunkt diente die Ansprechrate 12 Wochen nach Therapiebeginn, wobei die Beurteilung durch ein externes Data Review Committee erfolgte. Zu diesem Zeitpunkt waren die Erfolgsraten mit 40,72 % vs. 40,70 % identisch. Die Zeitdauer bis zur ersten negativen Blutkultur lag

unter beiden Regimen bei zwei Tagen. Voriconazol war also in der Lage, die Erreger ebenso schnell aus dem Blut zu eliminieren wie Amphotericin B. Die Überlebensrate an Tag 98 betrug unter Voriconazol 63,3 %, unter der Vergleichsmedikation 57,7 %.

Die Studie belegte, dass Voriconazol in der Primärbehandlung nicht neutropenischer Patienten mit Candidämie ebenso wirksam ist wie eine Sequenztherapie mit Amphotericin B, gefolgt von Fluconazol. Damit bildete sie die Basis für die kürzlich erfolgte Zulassungserweiterung. Laut Kullberg zeichnete sich Voriconazol auch in dieser Untersuchung im Hinblick auf unerwünschte renale Ereignisse durch eine signifikant bessere Verträglichkeit gegenüber Amphotericin B aus.

Dank der erweiterten Zulassung können nun die beiden wichtigsten lebensbedrohlichen invasiven Mykosen, nämlich Aspergillosen und Candidosen, mit dem neuen Triazol behandelt werden. Das bedeutet, wie Ruhnke betonte, eine wesentliche Verbesserung der schwierigen Situation.

MRSA Infektionen bei chirurgischen Patienten - Linezolid übertrifft Wirksamkeit von Vancomycin

Mittlerweile sind auch in Europa zwischen 20 und 30 Prozent aller Infektionen bei chirurgischen Patienten auf MRSA (methicillin-resistente Staphylococcus aureus) zurückzuführen. „Chirurgische Patienten haben ein hohes MRSA-Risiko und dies mit steigender Tendenz“ sagte Dr. John Weigelt, Medical College Wisconsin USA. Häufigere und längere Intensivversorgung, längere Krankenhausaufenthalte und höhere Mortalitätsraten sind die Folgen. In einer kürzlich von Weigelt veröffentlichten Studie (Subanalyse einer randomisierten Multicenter-Studie mit 1200 Patienten) konnte belegt werden, dass Patienten mit MRSA-Infektionen von der Therapie mit Linezolid (Zyvoxid®) profitieren. Im Vergleich zu den mit Vancomycin behandelten Patienten (48 Prozent) lag **die mikrobiologische Erfolgsrate unter Linezolid bei 87 Prozent**. Die klinische Heilungsrate war in beiden Gruppen vergleichbar. Allerdings war die Behandlungsdauer in der i.v.-Linezolid-Gruppe deutlich kürzer.

Die Linezolid-Therapie war im Durchschnitt nach 4,7 Tagen erfolgreich während Vancomycin über 11,1 Tage verabreicht werden musste. Ein weiteres Plus für Linezolid ist die Verfügbarkeit in oraler Form. Dies habe den erheblichen Vorteil, so Weigelt, dass die Patienten im Bedarfsfall auch zu Hause sicher therapiert werden können. Damit werde zusätzlichen Infektionen vorgebeugt und nachweislich Kosten gespart, weil die Hospitalisierungsdauer verkürzt werden könne.

Quelle: Weigelt et al., Linezolid eradicates MRSA better than vancomycin from surgical-site infections, The American Journal of Surgery 188 (2004) 760-766.

Spenden und Spender



Prof. Dr. v. Schweinitz, Direktor der Kinderchirurgischen Klinik, wird der Scheck überreicht

ReIntra (www.reintra.com) ist eine Tochtergesellschaft der Swiss Re Germany und auf medizinisch-berufskundliche Beratungs- und Reintegrationsdienste spezialisiert. ReIntra hat mit dem innovativen Produkt KISS, der Kinder-Invaliditäts-Sorglos-Schutz, den Swiss Re Business Innovation Oscar 2005 gewonnen. KISS wurde in Kooperation mit der Barmenia Versicherung (kiss.barmenia.de) entwickelt.

ReIntra spendete das Preisgeld in Höhe von **10.000 Euro** der **Hauner'schen Kinderklinik**. Die Auswahl der Hauner'schen Kinderklinik, die auf Kinderchirurgie spezialisiert ist, liegt nahe. Im medizinischen Reha-Management hat ReIntra mit kindlichen Unfallpatienten zu tun. Und schließlich ist KISS, das prämierte Produkt, speziell auf Kinder ausgerichtet.

Prof. Dr. Dietrich von Schweinitz, Direktor der Kinderchirurgischen Klinik und Poliklinik, nahm den Scheck während einer Feierstunde im Haus von ReIntra am 11. Mai 2005 in München entgegen. Die Spende soll mithelfen, den leidgeprüften Kindern den Aufenthalt in der unfallchirurgischen Ambulanz zu erleichtern.

Personalia Kinderchirurgie

Seit 1.6.2005 ist **Frau Dr. Martina Heinrich** nach bestandener Facharztprüfung neue Oberärztin der Klinik. Am 1.6.2005 begann **Priv. Doz. Dr. rer.nat. Roland Kappler** seine Tätigkeit in den neuen Forschungslaboren der Klinik. Er kommt aus Göttingen und war dort im Institut für Humangenetik beschäftigt. Als Biologe soll er an der Kinderchirurgischen Klinik die Immunhistochemie, Molekularbiologie und primäre Zellkulturen etablieren und entsprechend die Kliniker in ihrer Labortätigkeit unterstützen.

Verlassen hat die Klinik am 1.2.2005 Oberarzt **Dr. Peter Knorr**. Er ist nach Trier als Oberarzt in die dortige Kinderchirurgische Klinik gegangen.

Personalia Kinderklinik

• Drittmittelförderung

Prof. Dr. Berthold Koletzko erhielt gemeinsam mit dem Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

vom Bayr. Staatsministerium für Gesundheit eine Drittmittelförderung in Höhe von 203.000 Euro für Epidemiologische Studien zum Stillverhalten.

Des weitern erhielt **Prof. Dr. Berthold Koletzko** mit seiner Arbeitsgruppe eine Drittmittelförderung der Europäischen Kommission für ein Integriertes Projekt im 6. Forschungsrahmenprogramm zum Thema Early Nutrition – Long Term Efficacy and Safety Trials (EARNEST).

Prof. Koletzko ist Koordinator des von 2005 bis 2010 laufenden Projektes mit einer vorgesehenen Gesamtförderung von 13,4 Mio. €; der Anteil der nach München gehenden Förderung beträgt 2,7 Mio €.

Dekanat

Prof. Dr. D. Reinhardt wurde zum Dekan der Medizinischen Fakultät für die Dauer von 2 Jahren gewählt.



• Das GlaxoSmithKline Nachwuchsforscherstipendium

(nach DFG-Richtlinien), vergeben von PINA e.V./Charite Berlin, für das Jahr 2005/2006, erhalten für die Arbeit:

Pulmonary chemokines and their receptors differentiate children with asthma and chronic cough.
Hartl D, Griese M, Nicolai T, Zissel G, Prell C, Konstantopoulos N, Gruber R, Reinhardt D, Schendel DJ, Krauss-Etschmann S. J Allergy Clin Immunol 2005 Apr;115(4):728-36.

• Stipendien und Preise

Der Comprix Gold Award 2005 für innovative Pharma- und Gesundheitskommunikation wurde am 22. April 2005 in München für das Plakat „Dein Kind raucht mit“ verliehen an **Prof. Dr. Berthold Koletzko** (Vorsitzender der Stiftung Kindergesundheit) und Ekkehard Frenkler (Agentur Serviceplan). Das Motiv ist als Plakat (DIN A3) und als Datei zum kostenlosen Nachdruck erhältlich bei der Stiftung Kindergesundheit (www.kindergesundheit.de).





Mukoviszidose • früh therapieren • Infektionen vermeiden

Zusammensetzung: Pulmozyme® enthält in einer Ampulle zu 2,5 ml 2500 E.(2,5 mg) Dornase alfa (rekombinante humane Deoxyribonuklease I) für einen Vernebler. Hilfsstoffe: Natriumchlorid, Calciumchlorid 2 H₂O, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der cystischen Fibrose (Mukoviszidose) bei Patienten älter als 5 Jahre und einer forcierten Vitalkapazität (FVC) größer 40% des Normalwertes. **Dosierung:** Einmal täglich eine Ampulle zu 2,5 ml Lösung unverdünnt inhalieren. **Gegenanzeigen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder weitere Bestandteile des Präparates. **Warnhinweise:** Keine Wechselwirkungen: Keine mit den CF-Standardtherapeutika wie Antibiotika, Bronchodilatoren, Pankreasenzymen, Vitaminen, Corticosteroiden und Analgetika, Pulmozyme darf im Inhaliergerät aber nicht mit anderen Präparaten gemischt werden. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Die Unbedenklichkeit einer Anwendung in der Schwangerschaft ist nicht belegt, es ist daher Vorsicht geboten. Tierexperimentelle Studien ergeben keine Hinweise auf schädliche Wirkungen. Bei stillenden Frauen ist Vorsicht geboten, da nicht bekannt ist, ob Dornase alfa in die Muttermilch übertritt. **Nebenwirkungen:** Selten, mild und paasager: Brustschmerzen (pleuritisch, nicht kardial), Fieber, Konjunktivitis, Dyspepsie, Heiserkeit, Pharyngitis, Laryngitis, Rhinitis, Atemnot, verminderte Lungenfunktion und vermehrtes Abhusten von Schleim (vor allem bei Beginn der Behandlung), Hautausschläge, Urtikaria. In weniger als 5% Bildung von Antikörpern gegen Dornase alfa, auch dann Verbesserung der Lungenfunktion zu erzielen. **Lagerungshinweise:** Im Kühlschrank zwischen +2°C und +8°C aufbewahren und vor starker Lichteinwirkung schützen. Verschreibungspflichtig. Stand: Juni 2004. Hoffmann La Roche AG 79639 Grenzach-Wyhlen

1x täglich Pulmozyme

- Verbessert die Lungenfunktion
- Vermindert Infektionen
- Schützt vor chronischer Entzündung der Atemwege



Großangelegte Studie „PREVENT1“ bestätigt: Prophylaxe erzielt 45 Prozent weniger Thromboembolien bei hospitalisierten Patienten mit akuten Erkrankungen

Eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität bei hospitalisierten Patienten ist die venöse Thromboembolie. Patienten, die mit akuten Erkrankungen in die Klinik eingeliefert werden, sind nicht weniger gefährdet als chirurgische Patienten, im Gegenteil. 75 Prozent aller venösen thromboembolischen Komplikationen ereignen sich bei akut kranken nicht chirurgischen Patienten.

In den USA ermittelte die American Heart Association eine jährliche Anzahl von 2 Mio. Menschen, die unter Venenthrombosen leiden und schätzt, dass bei etwa 600.000 Patienten eine pulmonale Embolie eintritt. Immerhin die dritthäufigste Todesursache in den USA.

Mit der großangelegten PREVENT-Studie, die von Leizorovicz et al. initiiert wurde, konnte jetzt bestätigt werden, dass die Inzidenz der venösen Thromboembolien mit Dalteparin von 4,96 % auf 2,77 % ($P=0,0015$) im Vergleich zu Plazebo gesenkt werden kann.

3.076 Patienten nahmen an dieser randomisierten Multicenter-Studie teil. Die Patienten erhielten 14 Tage einmal täglich 5.000 I.E. Dalteparin (Fragmin®) bzw. Plazebo. Der Beobachtungszeitraum betrug 90 Tage. Das Ergebnis war eine um 45 Prozent reduzierte Anzahl venöser Thromboembolien. In puncto Sicherheit zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Dalteparin- und Plazebo-Gruppe.

Der international anerkannte Experte Professor Samuel Z. Goldhaber, Harvard Medical School, Boston (USA) äußerte sich dahingehend, dass auch onkologische und Patienten mit Herzinsuffizienz zu den Thromboembolie-Risikopatienten gehören. Goldhaber warnte insbesondere vor unentdeckten Thrombosen: „diese Patienten sterben meist an einer Lungenembolie und nicht an ihrer Grunderkrankung.“

Er fordert deshalb auch die Patienten selbst auf, das individuelle Thromboserisiko und eine Prophylaxe mit ihrem behandelnden Arzt zu besprechen. Nach Meinung Goldhabers gehört die Prophylaxe mit niedermolekularen Heparinen spätestens seit der PREVENT-Studie zur Klinikroutine; alles andere ist Vergangenheit.

1 Randomized, placebo-controlled Trial of Dalteparin for the Prevention of Venous Thromboembolism in Acutely ill Medical Patients, Alain Leizorovicz MD, et al., Circulation Issue 2/2004, August 7,2004; 874-879

Herr Prof. Dr. Matthias Griese hat zusammen mit der BEAT Studiengruppe den diesjährigen Adolf-Windorfer Preis des Mukoviszidose e.V. erhalten.

Bronchoalveoläre Lavage for Evaluation of Early Antiinflammatory treatment (BEAT-Studie). Prof. Paul, Berlin; Dr. Ballmann, Hannover; Prof. Ratjen, Essen; Dr. Rietschel, Köln; Prof. Griese, München.

Frau Prof. Dr. Erika von Mutius hat im Dezember 2004 den Robert Sauer Preis der Bayerischen Akademie der Wissenschaften erhalten.

Im Juni 2005 erhielt **Herr Dr. Stephan Hiedl** von der Friedrich-Baur-Stiftung 8.000 Euro für das Forschungsprojekt „neonatale Mikrozirkulation“ in Zusammenarbeit mit Frau PD Dr. med. Genzel-Boroviczeny.

• Habilitationen

Habilitiert haben sich **Frau PD Dr. Irmela Jeremias** und **Herr PD Dr. Josef Rosecker**.

• Facharztprüfungen

Herr PD Dr. Heinrich Schmidt hat die Schwerpunktsbezeichnung Kinderendokrinologie und Diabetologie erhalten.

Herr Dr. Robert Dalla Pozza hat die Schwerpunktsbezeichnung Kinderkardiologie erhalten.

Frau Dr. Sylvia Stojanov, Herr Dr. Andreas Kronwiter, Herr Dr. Christian Lucae, Herr Dr. Florian Lagler und Herr Dr. Friedhelm Schuster haben die Facharztprüfung zum Kinderarzt erfolgreich abgelegt.

• Wissenschaftliche Auslandsaufenthalte

Frau Dr. Stojanov: NIH, Genetics and Genomics Branch (bei Dr. Kastner, Forschungsstipendium des NIH über periodische Fiebersyndrome).

Frau Dr. Renner: Childrens Hospital University of Washington, Seattle (Forschungsstipendium der University of Washington, bei Prof. Ochs, Molekulargenetik und Funktionsanalysen bei primären Immundefekten).

PD Dr. Sibylle Koletzko war als Visiting Professor vom 13. - 18. 3 2005 in der Harvard University, Boston eingeladen.

• Wahlen

Herr PD Dr. Thomas Lang wurde für weitere 4 Jahre zum Schatzmeister und Schriftführer der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung und mit Wirkung vom 1. April 2006 zum Chefarzt der Kinderklinik Starnberg gewählt.

Frau PD Dr. Sibylle Koletzko wurde für 2 Jahre zur 2. Vorsitzenden der GPGE und für 3 Jahre zum Sekretär des „Committee of Gastroenterology“ der European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) gewählt.

ADVATE 250/500/1000/1500

Verschreibungspflichtig

Zusammensetzung: Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII). Hergestellt mittels rekombinanter DNS-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters ohne Zusatz eines (exogenen) menschlichen oder tierischen Proteins während des Zellkultur-Prozesses, der Reinigung und der Endformulierung. Pulver: Der arzneilich wirksame Bestandteil ist Octocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII). ADVATE 250/500/1000/1500 enthält 250 I. E./500 I. E./1000 I. E./1500 I. E. Octocog alfa. Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol, Natriumchlorid, Histidin, Trehalose, Calciumchlorid, Trometamol, Polysorbat 80, Glutathion (reduziert). Lösungsmittel: 5 ml sterilisiertes Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). ADVATE enthält keine pharmakologisch wirksamen Mengen des von-Willebrand-Faktors und ist daher nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms geeignet. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil, einem der Hilfsstoffe sowie Maus- und Hamsterproteinen. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Aufgrund des seltenen Auftretens der Hämophilie A bei Frauen liegen über die Anwendung von ADVATE während der Schwangerschaft keine Erfahrungen vor. Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit ADVATE nicht durchgeführt. Deshalb muss in der Schwangerschaft der Nutzen der ADVATE-Behandlung gegen das mögliche Risiko für Mutter und Kind sorgfältig abgewogen werden und darf nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden. **Patienten mit Inhibitoren:** Patienten sollten regelmäßig auf die Bildung von Inhibitoren gegen Faktor VIII überwacht werden. Falls die erwarteten Faktor-VIII-Plasmaaktivitäten nicht erreicht werden oder die Blutung mit einer angemessenen Dosis nicht beherrscht wird, muss an die Anwesenheit eines Inhibitors gedacht werden. **Nebenwirkungen:** Wie bei jedem intravenös zu verabreichenden Produkt sind Überempfindlichkeitsreaktionen vom allergischen Typ möglich. Deshalb sollten Patienten über Frühzeichen einer Überempfindlichkeitsreaktion, die Ausschlag, Juckreiz, generalisierte Urtikaria, Angioödem, Hypotonie (z. B. Schwindel und Synkope), Schock und akute respiratorische Beschwerden (z. B. Engegefühl in der Brust und Keuchatmung) beinhalten können, aufgeklärt werden. Den Patienten soll angeraten werden bei Auftreten dieser Symptome ihren Arzt zu kontaktieren. Während klinischer Studien mit ADVATE wurden insgesamt 30 nicht-schwerwiegende Nebenwirkungen (ADRs) bei 14 von 176 Patienten angezeigt. Die bei der größten Zahl der Patienten auftretenden ADRs waren Kopfschmerzen und Schwindel (jeweils 3 Patienten). Alle anderen ADRs wurden nur bei jeweils einem Patienten beobachtet. Geschmacksstörungen traten viermal bei demselben Patienten auf, Hitzewallungen zweimal bei einem anderen Patienten. Bei den 53 Patienten in der mit Kindern durchgeführten Studie (Alter < 6 Jahre) wurden keine ADRs beobachtet. Alle ADRs wurden bei Erwachsenen oder Jugendlichen beobachtet. Dabei wurden häufig (<10%–>1%) beobachtet: Kopfschmerzen und Schwindel. Gelegentlich (<1%–>0,1 %) traten auf: Muskelkrankungen, Migräne, ungewöhnliches Geschmackempfinden (Geschmacksstörungen), Hitzewallungen, Juckreiz, vermehrtes Schwitzen, Fieber, Diarrhoe, Übelkeit, Kurzatmigkeit, Schmerzen im Oberbauch oder Brustbereich, Starre, Katheterinfektion, Hämatokritabfall, Schwellung der Gelenke, Ödeme der unteren Gliedmaßen, verlängerte Blutung nach postoperativer Drainageentfernung, Abfall des Faktor-VIII-Spiegels und postoperative Hämatoeme. Bei Patienten, die neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII bilden, manifestiert sich dieser Zustand als eine unzureichende klinische Antwort. In diesen Fällen wird empfohlen, ein Hämophilie-Zentrum zu besuchen. Während der klinischen Studien mit ADVATE an 128 erwachsenen und jugendlichen Patienten (Alter \geq 10 Jahre), bei denen schwere bis mittelschwere Hämophilie A diagnostiziert wurde (FVIII \leq 2 %) und eine vorherige Exposition gegenüber Faktor-VIII-Konzentraten von > 150 Tagen vorlag, entwickelte sich bei nur einem Patienten ein low-titer Inhibitor (2,4 B.E. mit der modifizierten Bethesda Bestimmungsmethode) nach 26 Expositionstagen. Nachfolgende Inhibitoren-Tests, die bei diesem Patienten nach Ausschluss aus der Studie durchgeführt wurden, waren negativ. Auch bei 40 Kindern unter 6 Jahren, bei denen ebenfalls schwere bis mittelschwere Hämophilie A (FVIII \leq 2 %) diagnostiziert wurde und eine vorherige Exposition gegenüber Faktor-VIII-Konzentraten von >50 Tagen vorlag, wurde keine Inhibitorinzidenz nachgewiesen. Bei 106 getesteten Patienten wurde in einem Fall ein signifikanter Anstieg von IgG-Antikörpern gegen Hamsterproteine und in drei Fällen gegen Mäuseproteine beobachtet. Keiner dieser Patienten entwickelte eine allergische oder Überempfindlichkeitsreaktion.

Stand: Dezember 2004.

Pharmazeutischer Unternehmer (Zulassungsinhaber): Baxter AG, Industriestraße 67, A-1220 Wien.

Hersteller: Baxter S.A., Boulevard René Branquart 80, B-7869 Lessines

ADVATE – das neue rekombinante Faktor-VIII-Präparat jetzt auch für Kinder unter 6 Jahren zugelassen

Dr. med. Günter Auerswald

Zusammenfassung

Das bislang erste und einzige rekombinante Faktor-VIII-Konzentrat, das vollständig ohne Zusatz von Plasmaproteinen und Albumin hergestellt wird, ist in Europa von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) vor rund einem Jahr für die Behandlung von Hämophilie-Patienten ab sechs Jahren zugelassen worden (ADVATE, Baxter). Für eine europäische Zulassung für Kinder unter sechs Jahren war eine ergänzende Studie notwendig, deren Interimsergebnisse im Dezember 2004 zur Zulassung durch die EMA führten.

Schlüsselwörter

Advate – Rekombinater FVIII – albuminfrei – Hämophilie A – Herstellung – Klinische Studien – Wirksamkeit – Verträglichkeit – Prophylaxe

Einleitung

1992 wurde das erste biotechnisch hergestellte Faktor-VIII-Präparat Recombinate der Firma Baxter in den USA und 1993 in Europa zur Behandlung der Hämophilie A zugelassen.

Zur Expression des Faktors VIII von Recombinate entschied man sich seinerzeit für die Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), die bereits seit 1951 eingehend charakterisiert waren und darüber hinaus bestens zur Herstellung anderer rekombinanter Medikamente etabliert waren. Aufgrund der Zellkulturtechnik der damaligen Zeit wurde sowohl als Stabilisator im Endprodukt als auch als Zusatz zum Zellkulturmedium Albumin eingesetzt. Damit war also eines der eigentlichen Ziele der biotechnischen Herstellung von Faktor-VIII-Konzentraten noch nicht erreicht, durch den Verzicht von Plasmaproteinzusätzen das Übertragungsrisiko von Erregern vollständig auszuschließen und damit den Hämophilie-Patienten eine maximal sichere Therapie anzubieten. Daher war die Weiterentwicklung von Recombinate zu einem Faktor-VIII-Präparat, das gänzlich ohne Proteinzusätze hergestellt wird, die logische Konsequenz. Allerdings auch mit dem Ziel, die bewährten Eigenschaften von Recombinate, die mit dem natürlichen Faktor-VIII-Volllängenmolekül assoziiert sind, beizubehalten.

Die Weiterentwicklung von Recombinate

Der erste Schritt hierzu war es, die bewährte CHO-Zelllinie, die zur Herstellung von Recombinate verwendet wird, an eine Nährlösung frei von Zusätzen menschlicher und tierischer Plasmaproteine anzupassen [6]. Durch die Verwendung von CHO-Zellen, die der Ausgangszellbank (sogenannte Masterzellbank) von Recombinate entstammen, wurde dabei das bewährte Faktor-VIII-Volllängen-Molekül nicht verändert. Auch die Reinigungsschritte wurden beibehalten. Jedoch wurden die Maushybridomazellen, die die Antikörper für die Immunaффinitätschromatographie synthetisieren, ebenfalls an ein proteinfreies Nährmedium adaptiert.

Als weitere Sicherheitsreserve wurde zudem das S/D-Virusinaktivierungsverfahren eingeführt. Als letzter Schritt wurde das in der Endformulierung als Stabilisator verwendete Humanalbumin durch eine proteinfreie Kombination aus Zuckern, Salzen und Aminosäuren ersetzt.

Das somit gewonnene neue Faktor-VIII-Konzentrat stellte in den präklinischen Studien die physikochemische Äquivalenz zu Recombinate unter Beweis. Auch in den Untersuchungen am Tiermodell zur hämostatischen Wirksamkeit und Toxizität zeigten das neue Konzentrat und Recombinate keine Unterschiede [1].

Die Zulassung von ADVATE, dem Faktor-VIII-Konzentrat einer neuen Klasse

Die European Medicines Agency (EMA) verlangt zur Zulassung eines neuen Faktor-VIII-Konzentrats die Durchführung einer Studie mit mindestens 50 vorbehandelten Patienten (PTPs) mit schwerer Hämophilie im Alter über 12 Jahre, die jeweils mindestens 150 Expositionstage (Behandlungstage) aufweisen [3]. Im Rahmen dieser Studie soll die Pharmakokinetik (an mindestens 12 Patienten), die hämostatische Wirksamkeit, die Verträglichkeit und die Immunogenität des neuen Produktes untersucht werden. Der erfolgreiche Ausgang einer solchen Studie ist für die Zulassung zur Behandlung von Hämophilie-Patienten ausreichend, allerdings sind hiervon Kinder im Alter von unter sechs Jahren zunächst ausgenommen. Zur Zulassung der Behandlung auch dieser kleinen Patienten ist eine eigene klinische Studie mit mindestens 20 Kindern erforderlich. Hierbei spielt es keine

Rolle, ob die Kinder vorbehandelt oder nicht vorbehandelt, also sogenannte PUPs sind. Allerdings darf eine solche Studie erst dann begonnen werden, wenn das neue Konzentrat an 20 der älteren PTPs an jeweils mindestens 50 Expositionstagen seine Wirksamkeit und Verträglichkeit unter Beweis gestellt hat.

Das klinische Studienprogramm von ADVATE begann im November 2000 an 23 Zentren in Europa und Nordamerika. In der PTP-Zulassungsstudie wurden 108 Patienten mit schwerer Hämophilie (FVIII:C < 2%) im Alter über 10 Jahre behandelt [9]. ADVATE erfüllte alle Erwartungen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit und Immunogenität. Im März 2004 erfolgte die Zulassung durch die EMA für die Länder der Europäischen Union, allerdings mit der Einschränkung, dass keine Erfahrungen in der Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vorliegen.

Die „Kinder“-Studie

Nachdem entsprechend den behördlichen Vorgaben die ersten 20 PTPs der Zulassungsstudie erfolgreich behandelt worden waren, konnte im Februar 2002 mit der Studie an Kindern im Alter unter 6 Jahren begonnen werden. Im Juni 2004 wurde ein Interimsreport erstellt und der EMA mit dem Antrag zur Indikationserweiterung eingereicht.

Studienziele

In dieser Studie sollte nicht nur die Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität von ADVATE in der Standardprophylaxe (25-50 IE/kg, 3-4x pro Woche) und in der Bedarfsbehandlung an mindestens 50 Expositionstagen bewertet werden, sondern erstmals auch die pharmakokinetischen Eigenschaften eines rekombinanten Faktor-VIII-Konzentrats an einer größeren Kohorte von Kindern nach einer einzelnen Gabe von 50 I.E./kg erfasst werden. Das Wissen um die pharmakokinetischen Parameter ist eine Grundvoraussetzung für eine optimale Dosierung in der Prophylaxe zur Verhütung von Arthropathien.

Bisherige Ergebnisse

11 europäische und 12 US-amerikanische Zentren schlossen insgesamt 54 vorbehandelte Kinder mit einer FVIII-Restaktivität von $\leq 2\%$ ein [2]. Alle Pati-

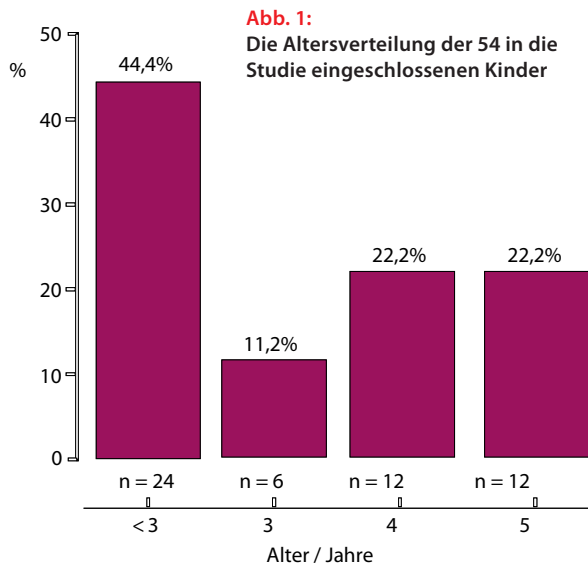


Abb. 1:
Die Altersverteilung der 54 in die Studie eingeschlossenen Kinder

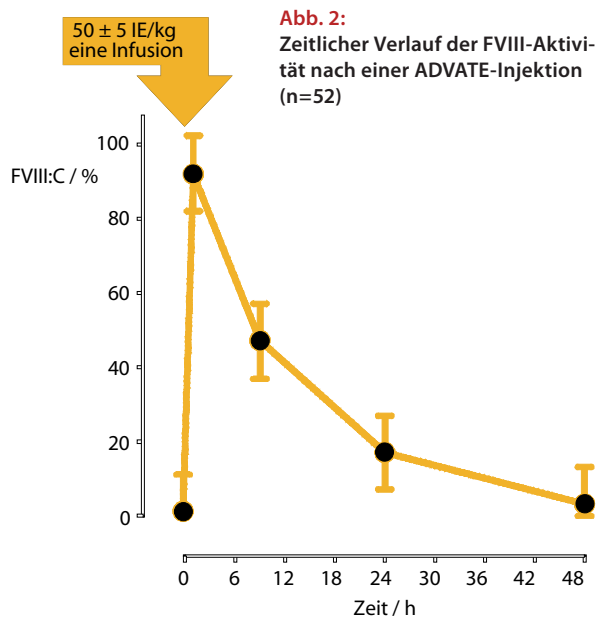


Abb. 2:
Zeitlicher Verlauf der FVIII-Aktivität nach einer ADVATE-Injektion (n=52)

Altersgruppe (Ø [Jahre])	Halbwertszeit [h]	Recovery [I.E./dl]/[I.E./kg]	AUC 0-48 h [I.E.·h/dL]
< 6 (3,1)	9,84 ± 1,89	1,89 ± 0,43	1230 ± 399
> 10 (18,1) [9]	12,0 ± 4,3	2,4 ± 0,5	1534 ± 436

Tab. 1:
Pharmakokinetik PTP-Zulassungsstudie (n=30) und Kinder-Studie (n=48)

enten waren jünger als 6 Jahre (**Abb 1**), immunkompetent und wiesen mindestens 50 Expositionstage auf. 53 Patienten erhielten mindestens eine ADVATE-Injektion und für 40 Patienten liegen erste klinische Ergebnisse vor.

Patientencharakteristik:

- Durchschnittsalter: 3,1 ± 1,45 Jahre
- Mittleres Körpergewicht: 16,6 ± 4,4 kg
- Mittlere Körpergröße: 99,5 ± 12,5 cm

Pharmakokinetik:

Von den 53 Kindern, die eine ADVATE-Injektion erhalten hatten, konnten 48 nach den Vorgaben des Studienprotokolls ausgewertet werden. Die Ergebnisse der pharmakokinetischen Messungen der Kinder sind in **Tab. 1** denen der Jugendlichen und Erwachsenen der Zulassungsstudie gegenüber gestellt. Dabei zeigt sich, dass, wie auch in Studien mit anderen FVIII-Präparaten, die Messwerte bei Kindern unter 6

Jahren niedriger als bei Jugendlichen und Erwachsenen sind.

Die durchschnittlichen Faktor-VIII-Aktivitäten der fünf verschiedenen Untersuchungszeitpunkte (30 min vor, 1, 9, 24 und 48h nach Injektion) sind in **Abb. 2** für ADVATE zu sehen. Erstmals wurde in einer Studie mit jungen Kindern untersucht, ob Halbwertszeit und In-vivo-Recovery mit Alter, Gewicht oder Body-Maß-

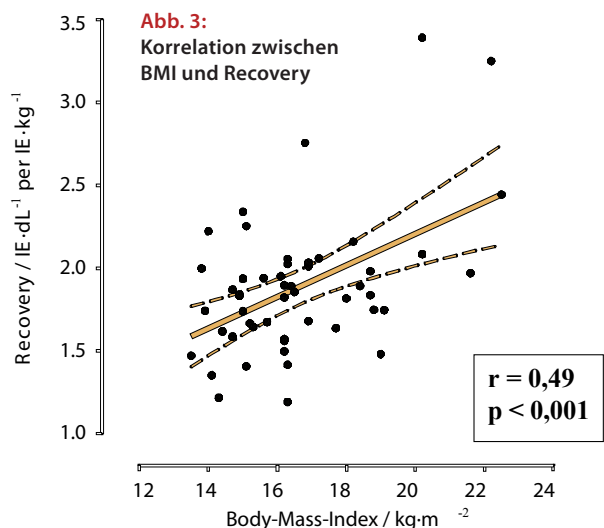


Abb. 3:
Korrelation zwischen BMI und Recovery

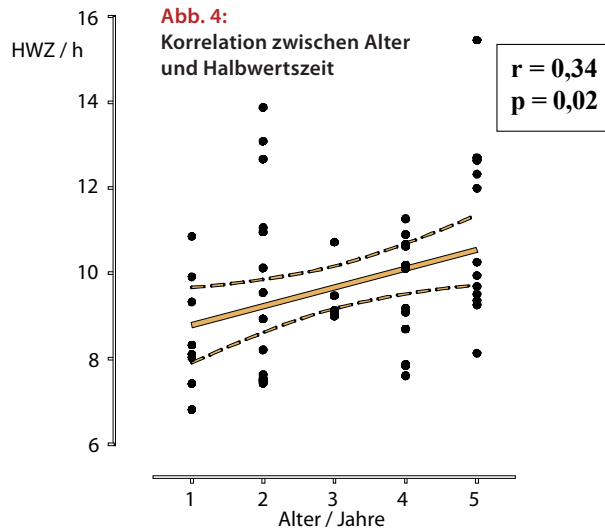


Abb. 4:
Korrelation zwischen Alter und Halbwertszeit

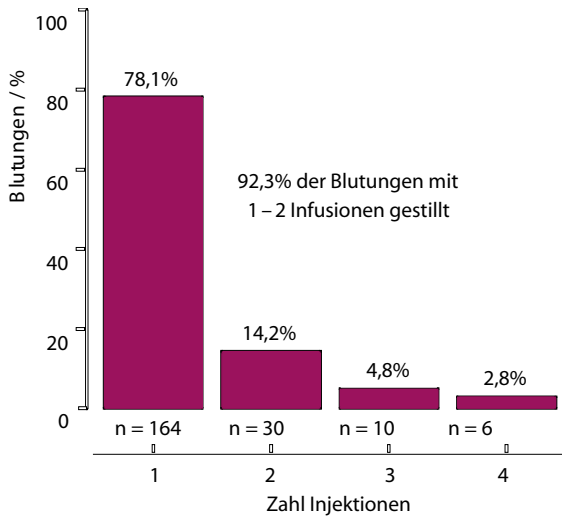
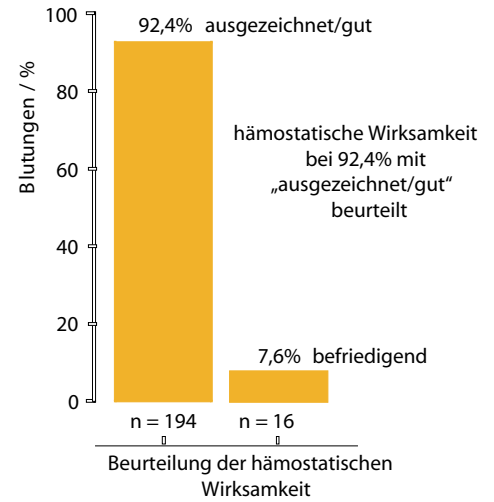


Abb. 5 u. 6: Behandlung der Blutungen



Altersgruppe (Ø [Jahre])	Mittlere Dosis pro Blutung(I.E./kg)	Ansprechen auf ≤ 2 Infusionen	Bewertung des Ansprechens als ausgezeichnet oder gut
< 6 (3,1)	43,9	92,4%	92,4%
> 10 (18,1) [9]	34,5	92,7%	86,0%

Tab. 2: Wirksamkeit: von ADVATE in der PTP-Zulassungs- und Kinder-Studie

Index (BMI) korrelieren. Während keine Korrelation zwischen Recovery und Alter sowie Körpergewicht besteht, korreliert die Recovery zumindest moderat mit dem BMI (Abb. 3).

Es besteht eine schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen Halbwertszeit (HWZ) und Alter, wobei die jährliche Steigerung der Halbwertszeit 0,44 h beträgt (Abb. 4).

Wirksamkeit in der Blutungsbehandlung

30 der 40 in die Interimsanalyse einbezogenen Patienten erlitten insgesamt 234 Blutungen, darunter 68 Gelenkblutungen. 52% waren traumatisch bedingt, 12% ent-

standen spontan und bei 36% ist die Ursache unbekannt.

92% dieser Blutungen konnten mit maximal 2 Infusionen gestillt werden. Die Wirksamkeit von ADVATE wurde für 92% der Behandlungen mit ausgezeichnet oder gut bewertet (Abb. 5 u. 6).

Damit entspricht die Wirksamkeit von ADVATE in der Blutungsbehandlung bei Kindern der bei Jugendlichen und Erwachsenen (Tab. 2).

Wirksamkeit in der Prophylaxe

Die Patienten wurden im Rahmen dieser Studie nach einem vom Arzt festgelegten Schema behandelt. Das Studienprotokoll definierte als Standardprophylaxe die Gabe von 25-50 I.E. ADVATE pro kg Körpergewicht 3-4 mal wöchentlich.

Die Abweichung von dieser Vorgabe wurde als intermittierende oder modifizierte Prophylaxe bezeichnet. Die 40 Patienten der Zwischenauswertung wurden wie folgt behandelt:

- 11 Patienten: Standardprophylaxe
- 26 Patienten: Intermittierende oder modifizierte Prophylaxe
- 3 Patienten: Behandlung bei Bedarf

Die Blutungshäufigkeit wurde durch diese prophylaktische Behandlung mit einer durchschnittlichen ADVATE-Dosis von 41 I.E./kg spürbar reduziert. 9 der 37 prophylaktisch behandelten Patienten erlitten keine Blutungen. Die verbleibenden 28 Patienten zeigten im Median eine Blutungsrate pro Jahr von 2,09 bei Standardprophylaxe und 2,64 bei modifizierter Prophylaxe (Tab. 3). Dagegen kam es bei den 3 Patienten unter Bedarfsbehandlung zu 28,1 Blutungen im Jahr.

Sicherheit und Verträglichkeit

Insgesamt wurden in dieser Kinderstudie 3698 ADVATE-Injektionen an 74 Expositionstagen (Median, Spanne 1-209) verabreicht. Die mittlere kumulierte Dosis pro Patient betrug 2570,9 I.E./kg. Dabei wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet, die im kausalen Zusammenhang mit der ADVATE-Gabe standen. Bisher ist zudem kein Inhibitor aufgetreten.

Diskussion

Die Untersuchung der Pharmakokinetik bei Kindern im Alter unter 6 Jahren nach einer Einmalapplikation von

	Blutungen gesamt	Gelenkblutungen
Standardprophylaxe (n = 11)	2,09	0,00
Intermittierende oder modifizierte Prophylaxe (n = 26)	2,64	0,00
Therapie nach Bedarf (n = 3)	28,10	6,02

Tab. 3: Blutungsrate pro Patient und Jahr (Median)

ADVATE im Vergleich zu Erwachsenen und Jugendlichen zeigt eine um 20% niedrigere Recovery und um 22% kürzere Halbwertszeit. Dieses Phänomen ist auch aus Studien mit anderen Faktor-Konzentraten bekannt und kann mit dem relativ höheren Plasmavolumen, einer niedrigeren von-Willebrand-Antigen-Konzentration und Unterschieden im Faktor-VIII-Metabolismus der jüngeren Patienten erklärt werden [4, 5, 7, 8, 10].

Die Faktor-VIII-Halbwertszeit korrelierte in dieser Studie mit dem Alter und stieg um 0,44 h pro Jahr an. Eine weitere signifikante, wenn auch nur moderate Korrelation ließ sich zwischen Recovery und Body-Mass-Index finden.

Keine Korrelationen ergaben sich zwischen Recovery und Körpergewicht sowie Alter.

Die hohe Wirksamkeit von ADVATE in der Behandlung von Blutungen bei Kindern unter 6 Jahren entspricht der bei Jugendlichen und Erwachsenen, wobei die höhere durchschnittliche Dosis pro Injektion die niedrigere Recovery der Kinder widerspiegelt.

Die Ergebnisse der prophylaktischen ADVATE-Applikation sprechen eindeutig für die vorbeugende Therapie:

So traten bei der Bedarfstherapie median 28,1 Blutungen (6 Gelenkblutungen) pro Jahr auf, bei der Standard-Prophylaxe jedoch nur median 2,1 (keine Gelenkblutungen).

Bei immerhin jedem vierten primärprophylaktisch versorgten Kind traten überhaupt keine Blutungen auf.

Auch bei den kleinen Patienten erwies sich ADVATE als gut verträglich und sicher sowie nicht immunogen.

Auf der Basis dieser zufriedenstellenden Ergebnisse erteilte die EMEA im Dezember 2004 für ADVATE nun auch die Zulassung zur Behandlung von zuvor behandelten und unbehandelten Kindern im Alter unter 6 Jahren.

Damit steht nun das erste und bisher einzige Faktor-VIII-Konzentrat, das ohne Proteinzusätze hergestellt wird, zur Behandlung der Hämophilie-Patienten uneingeschränkt zur Verfügung. ADVATE wird in vier Konzentratstärken (250, 500, 1000 und 1500 I.E.) mit jeweils 5 mL Lösungsmittelvolumen angeboten und wird in Neuchâtel in der Schweiz in einer neuerrichteten hochmodernen Anlage mit einer auf den globalen Bedarf ausgelegten Produktionskapazität hergestellt.

Literatur:

1. Besman MJ, Dorner F, Jhingan A
Development of a new recombinant anti-haemophilic factor (rAHF) and comparative characterization with Recombinate using biochemical and biophysical techniques.
Haemophilia (England), Jun 2000, 6(4) p 357-8
2. Blanchette V, Shapiro A, Liesner R, Hernandez F, Retzios A, Schroth P, Fritsch S, Spotts G, Ewenstein B
Characterization of the pharmacokinetics of rFVIII in young pre-school children with hemophilia, including an analysis of the influence of age and body weight.
Poster presented at Congress of American Society of Hematology (ASH), December 4-7, 2004, San Diego, USA
3. European Medicines Agency (EMA), Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for Guidance on the Clinical Investigation of Recombinant Factor VIII and IX Products CPMP/BPMG/1561/99
4. Fijnvandraat K, Peters M, ten Cate JW
Inter-individual variation in half-life of infused recombinant factor VIII is related to pre-infusion von Willebrand factor antigen levels.
Br J Haematol (England), Oct 1995, 91(2) p 474-6
5. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE.
Drug Therapy: Developmental Pharmacology - Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children
N Engl J Med 2003; 349:1157-1167, Sep 18, 2003
6. Mitterer A, Mundt W, Bjornson E
Development of an advanced category recombinant FVIII, anti-hemophilic factor (recombinant plasma/albumin-free method (rAHF-PFM).
J Thromb Haemost (England), Jul 2003; 1(Suppl 1) p 1652
7. Petrini P
Treatment strategies in children with hemophilia
Pediatr Drugs (New Zealand), 2002, 4(7) p 4 27-37
8. Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Scully MF
Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study.
Thromb Haemost (Germany), Mar 2002, 87(3) p 431-5
9. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, Bray GL, Tonetta SA, Schroth PC, Retzios AD, Rogy SS, Sensel MG, Ewenstein BM and the RAHF-PFM Clinical Study Group
Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A.
Haemophilia (England), Sep 2004, 10(5) p 428-37
10. Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E., Auerswald G, Thomsen HF, Erhardttsen E, Giangrande PL
Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A.
Haemophilia (England), Jul 2004, 10(4) p 352-9

Jede Menge Rekorde beim 3. Deutschen Down-Sportlerfestival in Frankfurt

Frankfurt, 4. Juni 2005. Lachende Kinder, ehrgeizige kleine Sportler und begeisterte Zuschauer sorgten für eine einzigartige Atmosphäre beim 3. Deutschen Down-Sportlerfestival am 4. Juni in Frankfurt. Rund 1.500 Besucher strömten in die Hallen des Kalbacher Sport- und Freizeitzentrums – ein neuer Besucherrekord bei diesem Festival, das nun bereits zum dritten Mal stattfand.

Um 11 Uhr begann der feierliche Einzug der Sportler, bei dem Anne Schardey von der gemeinnützigen Hexal Foundation, die das Festival sponsert, die Gäste begrüßte. „Ich bin sprachlos über das enorme Interesse, das dieses Festival hervorruft. Ich hoffe, dass alle einen wunderbaren Tag erleben und viele positive Erlebnisse mit nach Hause nehmen“, sagte Frau Schardey. Auch HansDieter Bürger, Stadtrat der Stadt Frankfurt, die dieses Festival organisatorisch unterstützt, zeigte sich beeindruckt von der fröhlichen Atmosphäre: „Es ist ein herausragendes Ereignis für Menschen, die wir nicht aus der Gesellschaft ausschließen dürfen“, so Bürger. „Wenn man in die leuchtenden Augen der Akteure schaut, ist das ein großer Lohn für alle Veranstalter“.

Prominente Unterstützung

Auch prominente Unterstützer hat das Festival gewonnen. So klickte zum Beispiel der Schauspieler Henning Baum, bekannt aus der Serie „Mit Herz und Handschellen“, beim beliebten Elfmeterschießen mit den Kindern um die Wette. „Ich hatte bisher wenig Kontakt zu Menschen mit Down-Syndrom und bin jetzt ganz begeistert von der großen Heiterkeit und Lebendigkeit, die hier herrscht“, sagte Henning Baum. Und wie immer war auch Bobby



Dabeisein ist alles. Beim 3. Down-Sportler-Festival war jedes Kind ein Sieger

Brederlow wieder mit dabei, der als Schauspieler mit Down-Syndrom das Festival seit Jahren als Schirmherr unterstützt und aktiv bei den Sportwettbewerben mitmacht. Ein weiterer Star unter den kleinen Sportlern war der sechsjährige Jan Grünig, den Fernsehzuschauer als Down-Kind Martin aus der „Lindenstraße“ kennen. Die Kinder seiner Altersgruppe waren mächtig stolz, mit Jan um die Wette zu laufen. Neben den sportlichen Wettkämpfen bietet das Down-Sportlerfestival in jedem Jahr auch eine Informationsveranstaltung, während der Experten, Mediziner und Leiter von Selbsthilfegruppen Informationen zu diesem Themenkreis vermitteln.

Gemeinsam Spaß haben

Nachdem die Urkunden ausgehändigt waren und die kleinen Sportler stolz ihre Medaillen präsentiert hatten, ging die Party erst richtig los. Beim gemeinsamen Essen und Feiern klang ein Tag voller Spannung, Spaß und Spiel schließlich langsam aus.

Und weil es so schön war, gibt es in diesem Jahr erstmals eine Fortsetzung: am 24. September findet ein weiteres Down-Sportlerfestival in Magdeburg statt. Wer es also nicht nach Frankfurt geschafft hat, kann sich nun auf einen sportlichen Herbsttag in Magdeburg freuen.

Weiter Informationen erhalten Sie unter: www.down-info.de.

LIVE
YEHUDI
MUSIC
MENUHIN
NOW

Einmal im Monat veranstaltet Yehudi Menuhin Live Music Now Konzerte im Dr. von Haunerschen Kinderspital. Patienten, Angehörige und Pflegepersonal erleben hier hohe musikalische Qualität in durch Spenden finanzierten Aufführungen, jeweils am:

Montag, 15 Uhr auf der Station Chirurgie 2 und
Montag, 16 Uhr auf der Station Intern 3

Die nächsten Konzerte:

4.7. **Hahn im Korb**

Kathrin Schiele, Violine; Florian Helgath, steirische Harmonika und Anna Veit, Kontrabaß

1.8. **Musikalische Reise auf dem Akkordeon**

Alexander Kuralionok, Akkordeon

5.9. **Impulse-Percussion – Werke auf ausgefallenen Schlaginstrumenten**

Alexander Glöggl und Philipp Jungk, Percussion

10.10. **Babar von Camille Saint-Saëns nach Jean de Brunhoff**

Anne Schätz, Klavier und Monika Lachenmeir, Erzählerin

7.11. **Der Traumzauberbaum – Geschichtenlieder zum Mitmachen**

Anne Schätz, Klavier und Monika Lachenmeir, Sopran

Diese Konzerte werden durch Spenden ermöglicht, für die wir folgenden Firmen danken:

- Gilead Sciences GmbH
- Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG
- Nestlé Nutrition GmbH
- Novartis Consumer Health GmbH

Deutsche Atemwegsliga – Cromone plus Reproterol effektiv bei Belastungsasthma

Cromone plus Reproterol bilden einen festen Bestandteil in der Therapie des Anstrengungsasthmas. Dies bestätigt die Deutsche Atemwegsliga nach Evidenz-basierter Evaluierung des aktuellen wissenschaftlichen Standes in ihrer neu veröffentlichten Leitlinie zur Asthma-Diagnostik und -Therapie.

Therapiestandard

In den vorgestellten Leitlinien zur Asthmatherapie wird der Einsatz einer Kombination aus Cromoglicinsäure und einem Beta-Sympathomimetikum, z. B. Reproterol, in der Prophylaxe des Anstrengungsasthmas uneingeschränkt empfohlen.

Ein Kombinationspräparat wie Aarane® N hat sich hier aufgrund der positiven Wirkeigenschaften als sehr effektiv erwiesen und wird infolgedessen von den Experten als sinnvolle fixe Kombination und somit als ein Therapiestandard in dieser Indikation eingestuft.

Kinder und Jugendliche

In erster Linie profitieren besonders Kinder und Jugendliche von dieser Wirkstoffkombination, weil bei ihnen das Anstrengungsasthma besonders häufig auftritt. Damit diese Patientengruppe nicht vom Sport ausgeschlossen werden muss, sollte sie mit einer adäquaten medikamentösen Therapie unterstützt werden. Als sehr wirkungsvoll hat sich hier eine prophylaktische Inhalation von DNCG + Reproterol (z.B. Aarane® N) vor der Belastung erwiesen. Die Fixkombination schützt in einem Zeitraum von fünf Minuten vor bis 20 Minuten nach Belastung gegen eine anstrengungsinduzierte Bronchialobstruktion. Mit dieser einfachen und einmaligen Anwendung lässt es die Kinder und Jugendlichen aktiv am Sport teilnehmen und fördert nachhaltig die Compliance.

DNCG und Reproterol

Aber auch in der Akuttherapie des Asthmas bei nicht vorbehandelten Patienten, bei denen aufgrund

körperlicher Belastung Beschwerden auftreten, stellt die Fixkombination aus DNCG und Reproterol einen festen Bestandteil der Therapie dar. Reproterol löst den Bronchospasmus und DNCG dämpft die bronchiale Überreaktion. Untersuchungen haben gezeigt, dass der synergistische Effekt der beiden Substanzen größer ist als die bloße Addition der Wirkprinzipien.

Präsentiert wurde die neue Leitlinie am 18. März 2005 im Rahmen einer Pressekonferenz auf dem Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie.

Als Herausgeber werden die Deutsche Atemwegsliga e.V. und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie genannt.

Quellen:

*Fixkombination schützt vor Anstrengungsasthma
Ärzte Zeitung, 17.02.2004*

*Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Asthma, Kurzfassung
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2005*

(Er)-bauliches

**Er liebt mich – er liebt mich nicht /
wir ziehen nach Großhadern – wir ziehen nicht nach
Großhadern
wir fusionieren – wir fusionieren nicht**

wir konfusionieren – nein wir konfusionieren nicht und wir bauen im Hauner weiter, da für eine Ersatzklinik in Großhadern in nächster Ferne kein Geld vorhanden ist. Der Zeitrahmen für einen Umzug ist daher wohlweislich so weit gesteckt worden, dass derzeit aktive Mitarbeiter der Klinik einen Neubau höchstens als Spätrentner besichtigen können. So bleiben uns die lästige Parkplatznot, die angenehme Nähe der Innenstadt und die Düfte des Oktoberfestes bis auf weiteres erhalten.

Inzwischen konnte die für die benachbarten Einrichtungen recht anstrengende Baustelle des neuen Hope-Centers im 4. Stock beendet werden und das neue Zentrum für Knochenmarkstransplantation wurde seinen zukünftigen Nutzern übergeben. Die durch Spenden der Elterninitiative größtenteils finanzierte Baumaßnahme erwies sich voller hinterhältiger Tücken sowohl in technischer (**Abb.1**) als auch organisatorischer Hinsicht und konnte durch die teils bewundernswerte Ruhe und Gelassenheit vom Architekten Herrn Waterloo zu einem doch noch guten Ende geführt werden. Die zwangsläufig sterile Umgebung ist durch geschickte farbliche Gestaltung und kindgerechte Ausstattung wohltuend gemildert worden, so dass wenigstens der äußere Rahmen die schwere Zeit für die zukünftigen Patienten erleichtern wird (**Abb. 2 und 4**).

Als weiteres Vorhaben - lange geplant und noch länger versprochen - wurden zwei neue Forschungslabore für die Kinderchirurgische Klinik fertig gestellt (**Abb. 3**). Im Kubusgebäude angesiedelt befinden sie sich inmitten der anderen Forschungslabore der Kinderklinik, so dass einem ungestörten Gedankenaustausch und nachbarschaftlicher Hilfe nichts mehr im Wege steht. So möge das Haunersche Forscherparadies aufblühen und auch Kinderchirurgen werden ihren Teil beitragen.

Es ist zwar nicht spektakulär, aber für einen reibungslosen Betrieb ungemein wichtig: die gute Beschilderung einer Klinik. Die simplen Anforderungen an ein solches „System“ sind Übersichtlichkeit, Einfachheit, Vollständigkeit, Klarheit, gepaart mit optischer Raffinesse und elegantem Aussehen. Das auszuschildernde Gebäude – nämlich das Haunersche Kinderspital – besteht aus 6 verschiedenen Gebäudeteilen, in vier verschiedene, nicht immer rechtwinklige Richtungen gebaut und mit vier verschieden

Stockwerkshöhen versehen. Ein Schelm, wer böses dabei denkt und so lässt sich der Beginn der Planungsphase in das Ende der neunziger Jahre datieren. Nach Gründung einer „Beschilderungskommission“ ging es dann zur Sache und endlose Diskussionen über Inhalt, Größe, Ort, Richtung, Häufigkeit, Farbe, Schriftgröße usw. wiederholten sich gebetsmühlenartig. Berücksichtigt werden sollten das Grundwissen des Suchenden, das, was ihn angeht und nicht anzugehen hat, seine intellektuellen Gewohnheiten, sein Sehvermögen, seine sprachliche Kompetenz und seine Fähigkeit sich dreidimensionale Körper vorzustellen. Es war das Jammertal eines multifaktoriellen Beziehungsdschungels zu durchschreiten und das Ergebnis (vorläufig, versteht sich) hängt seit Anfang Juni (**Abb. 5**) im Haupttreppenhause. Runde zwei ist eingeläutet, Kritik erwünscht, jeder kann jetzt seinen Senf zur Riesenschilderwurst geben und seine unberücksichtigten Eitelkeiten einfordern.

Zum Schluss noch ein paar Worte zur nahen Zukunft: Im Urgebäude des Spitals, also der alte Teil, der an der Lindwurmstrasse steht, waren die Stockwerke 2 und 3 seit den letzten 20 Jahren größtenteils recht bunt als Arztzimmer oder temporäre Funktionsräume benutzt worden. Da die Tragfähigkeit der Decken eine Benutzung demnächst limitierte war Aktivität gefragt und im Rahmen der erforderlichen Deckensanierung eine Generalsanierung dieser Stockwerke vorgesehen. Gleichzeitig war aber ein steter Stein des Anstoßes zum einen die medizinische und wirtschaftliche Situation der zwei „Ministationen“ Intern 1 und 2 und die verstreuten Arbeitsstellen der Kinderchirurgen und Kinderanaesthesisten. Eine Flurbereinigung war also gefragt und so lag nichts näher als in den 2. Stock eine gemeinsame Station für Intern 1 und 2 zu errichten und den dritten Stock für alle Kinderchirurgen und Anaesthesisten zu nutzen. Die alten Räume der Int1 und 2 werden in Zukunft als Arztzimmer und Funktionsräume benutzt. Der Klinikvorstand stimmte recht schnell dem Projekt zu und Beginn der Maßnahme ist bereits der Herbst diesen Jahres. Leichtes Kopfzerbrechen bereitet noch die zeitweise Unterbringung der derzeitigen „Bewohner“ der zwei Stockwerke, aber mit Hilfe der Hofcontainer und etwas Zusammenrücken wird sich das Jahr (so lange ist die Bauzeit geplant) überbrücken lassen.

Das war es mal wieder von Hauners Endlosbaustelle. Bis zum Weihnachtsheft gibt es dann wieder über neues zu berichten.

R. Grantzow



Abb 1:
Blick von der Tageschirurgie durch die ehemalige (abgerissene) Decke in den 4. Stock



Abb 2:
Flur des neuen Hope-Centers



Abb. 3:
Neues Forschungslabor

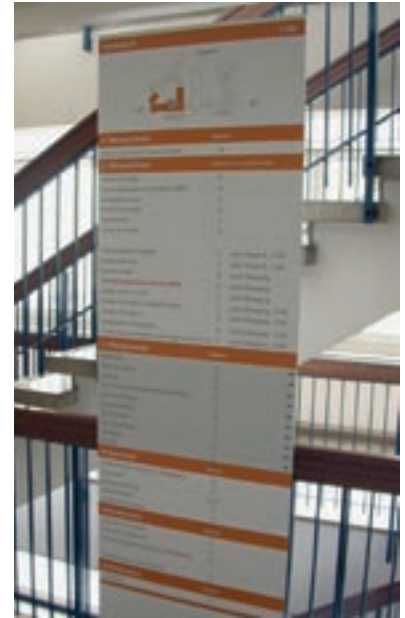


Altbau an der Lindwurmstraße

Abb. 4 Krankenzimmer des neuen Hope-Centers



Abb. 5
Wegweiser der neuen Beschilderung Kinderchirurgie



Complet :

Heinz Spiess 85

Frei nach Ferdinand Raimund und Conradin Kreutzer

Da streiten sich die Leut herum
wohl um den Wert des Glücks
der eine heisst den andern dumm
am End weiss keiner nix
Nur einer der weiss doch viel mehr
sein Name gleicht dem Speer
und Heinrich heisst er noch dazu
und nimmer gibt er Ruh

Die Jugend will halt stets mit Gewalt
in allem glücklich sein
doch wird man nur ein bisschen alt
so schickt man sich schon drein.
Der Heinz, aber der gibt nicht auf
er hat n'en zweiten Schnauf
mit Reiten, Bronzen, Radium
treibt er die Zeit herum

Das Pettenkofer Klinikum
regierte er mit Verstand
obschon viel Bauschutt liegt herum
sein Haus ist wohlbekannt:

Vom grünen Kreuz ist er der Boss
das Impfen ist kein Scherz
er reitet täglich auf dem Ross
und Radium nimmt den Schmerz 1.

Doch ach, die Therapie vom Troch 2.
Hat Komplikationen
Heinz Spiess er sagt es noch und noch
tut niemand nicht verschonen 3.

Er gründet Ambulanzen viel :
Genetik, Psychosomat
Erreicht mit List so manches Ziel

PROF. DR. H.B. HADORN SINGT ZU EHREN DES 85. GEBURTSTAGES VON PROF. H. SPIESS..

Das ausschliessliche
Complet wurde zur
bekanntem Melodie des
Hobelliedes von Ferdinand
Raimund u.
Konradin Kreutzer (1834!)
von Eminenten Prof. Hadorn
anlässlich des 85. Geburtstages
seines Kollegen Heinz Spiess im
Künstlerhaus
am Lehnbarplatz
gelesen, wobei Prof. Spiess Herrn
Hadorn vorher aufgefordert hatte ein
„Ständchen“ beizubringen; hier ist es.
BH

↓ Complet

Beim braven Vater Staat

Bald ist beim Staat die Kasse leer
 Moneten gibt's nicht mehr
 Analysiert man Situation
 so droht ne Fusion

Denn es gibt manche Doppelspur
 mit Hauners Epigonen
 denkt man ein bisschen logisch nur
 täts fusionieren lohnen.

Gedanken gehen da und hier
 durch manchen weisen Kopf
 Konzepte füllen manch Papier
 es bleibt ein Wermutstropf
 Einheit der Christen wird in Rom
 heut gerne propagiert
 der Freistaat will dass ökonom
 die Ärzte sind regiert .

Am Ende kommts für Mensch und Tier
 wie es halt kommen muss
 da sind im Haunerschen Revier
 wir doch vereint zum Schluss:
 Zur Klinik auch Poli dazu
 Gesagt getan ist es im Nu
 vermehrt noch ist des Hauners Ruhm
 Herr Pfaundler lächelt mild posthum
 Nun singen alle laut im Chor
 Du bist der Gründer einer
 wir rufen es in jedes Ohr
 wie Heinz ist, so ist keiner!!



1).Radium 224 : Neuerdings wieder propagierte Therapie-Alternative bei Morbus Bechterew. !! 2.) P Troch : „Neue Wege des Heilens“, Viehweg, Braunschweig (1949) !! 3.) H.Spiess Peteosthor- a medical disaster due to Radium 224 , Radiat.Envir Biophys. 41, 163-172 (2002) !!



FAKTOR VIII
VIII... ADVATE

NEU

Jetzt auch für Kinder
unter 6 Jahren zugelassen.

Baxter
Die Basisinformation finden Sie auf Seite 49
www.haemophilie.org


ADVATE
Octocog alfa (Rekombinanter
Gerinnungsfaktor VIII)