

01. März 2016

Morbus Osler – eine seltene Erkrankung aus HNO-ärztlicher Sicht

März 2016

Bei Morbus Rendu-Osler-Weber (Morbus Osler; HHT; hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie) handelt es sich um eine autosomal dominante Erbkrankheit, die mit einer Prävalenz von ca. 1:5.000 zu den sogenannten seltenen Erkrankungen gehört.

Der Begriff hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie beinhaltet bereits drei der vier Diagnosemerkmale dieser Erkrankung, Heredität (betroffene Verwandte 1. Grades), Hämorrhagie (rezidivierende, spontane Epistaxis) und Teleangiektasien. Zusammen mit dem 4. Merkmal, viscerale arteriovenösen Malformationen, werden diese als **Curaçao-Kriterien** bezeichnet (siehe Tabelle 1). Epistaxis, das Leitsymptom der Morbus Osler Erkrankung, tritt bei etwa der Hälfte der Betroffenen bereits vor Erreichen des 20. Lebensjahrs auf. Seltener sind bereits Kleinkinder betroffen oder das Nasenbluten tritt erst in der 7. Lebensdekade in Erscheinung. Da es sich gleichzeitig meist um die Erstmanifestation dieser Erkrankung handelt, ist es wichtig bei rezidivierender Epistaxis unklarer Genese differentialdiagnostisch auch die Ursache Morbus Osler in Betracht zu ziehen.

Tab. 1: Curaçao Kriterien.

1. Spontane, rezidivierende Epistaxis

2. Multiple Teleangiektasien:
Prädilektionsstellen: Lippen/
Mundhöhle/ Finger/ Nase

3. Viscerale Manifestation
Gastrointestinale Telangiektasien,
pulmonale, hepatische, cerebral
oder spinale arteriovenöse
Malformationen

4. positive Familienanamnese:
Verwandte ersten Grades mit
Morbus Osler

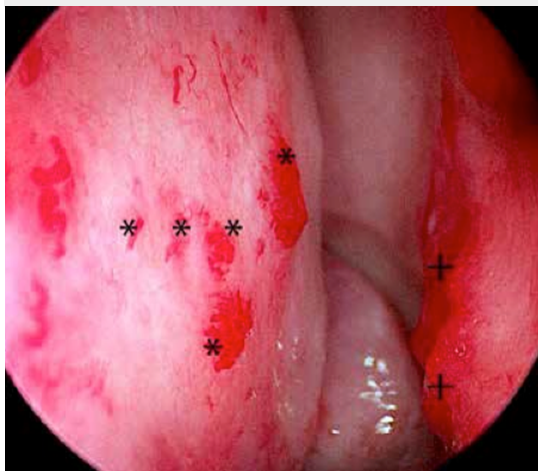
bei 3 bis 4 erfüllten Kriterien gilt die
Diagnose als sicher
bei 2 erfüllten Kriterien gilt die
Diagnose als möglich
bei 0 oder 1 erfüllten Kriterium gilt die
Diagnose als unwahrscheinlich

Erscheinungsbild des Patienten

Insbesondere bei älteren Patienten mit Morbus Osler können die regelmäßig vorhandenen **Teleangiektasien in Gesicht oder Handflächen** einen ersten Anhalt für deren Erkrankung geben. Auch **Mundschleimhaut und Zunge** können Teleangiektasien aufweisen. Häufig zeigt die Blutuntersuchung eine **Anämie oder Eisenmangel**, wesentlich seltener treten **Lebersynthesestörungen** auf. **Gastrointestinale Blutungen, Hämoptysen- oder Hirnabszesse** in der Anamnese müssen den behandelnden Arzt hellhörig werden lassen.

Bei Inspektion der Nasenhaupthöhle fallen kleine, zart gewundene Adern insbesondere im Bereich des vorderen Nasenseptums sowie der Nasenklappe auf (siehe Abbildung 1). Diese werden Osler Pits genannt und stellen den Anfang der Entwicklung der Oslerherde im Bereich der Nasenschleimhaut dar. Sie können sich zu mehrere Millimeter großen maulbeerartigen aber auch teppichförmigen Gefäßkonvoluten entwickeln, welche äußerst vulnerabel sind und bei Verletzung zu ernstzunehmenden Blutungen führen.

Abb. 1: Ansicht Nasenhaupthöhle



Genetik und Pathogenese

Die Hauptmutationen bei der Morbus Osler Erkrankung liegen auf dem **Endoglin-Gen auf Chromosom 9** oder dem **Alk-1-Gen auf Chromosom 12**. Die Erkrankung wird dementsprechend **HHT 1 (Chromosom 9)** oder **HHT 2 (Chromosom 12)** genannt. Nur in 20% der Fälle liegen andere Mutationen der Erkrankung zugrunde. Hier ist die **SMAD4 Mutation auf Chromosom 18** zu nennen. Betroffene Patienten leiden zusätzlich an **juveniler Polyposis**, einer Darmerkrankung, die mit einem signifikant erhöhten Darmkrebsrisiko einhergeht.

Allen Typen gemein ist eine fehlerhafte Angiogenese im Bereich der Haut, Schleimhäute, ZNS sowie in inneren Organen. Dabei kommt es zunächst zu einer Dilatation postkapillärer Venolen. Im weiteren Verlauf weitet sich das vorgeschaltete Kapillarbett sowie die Arteriolen, sodass schlussendlich arteriovenöse Shunts entstehen.

Diagnosestellung und Screening

Die Diagnosefindung bei Morbus Osler erfolgt anhand der im Jahre 2000 erstmals publizierten Curaçao-Kriterien. Sind 3 oder 4 der genannten Kriterien erfüllt, wird die Diagnose als sicher angesehen. Erfüllt der Patient lediglich 2 Kriterien, wird die Diagnose noch als möglich angesehen. Dies kann in einem frühen Stadium der Erkrankung der Fall sein. In diesem Falle kann eine molekulargenetische Untersuchung hilfreich sein. Einschränkend ist zu sagen, dass hierbei nur in 85% der Fälle die gesuchte Genmutation gefunden werden kann. Wenn bereits eine positive Gendiagnostik eines erstgradig Verwandten (Index Patient) existiert, liegt die Wahrscheinlichkeit der Diagnosestellung durch die genetische Untersuchung höher. Bei Erwägung einer genetischen Untersuchung müssen jedoch auch rechtliche Aspekte beachtet werden. Da Versicherungsnehmer unter bestimmten Voraussetzungen verpflichtet sind, Ergebnisse gendiagnostischer Untersuchungen ihrer Versicherung

offenzulegen, müssen insbesondere asymptomatische Patienten bzw. Eltern von eventuell betroffenen Kindern eingehend aufgeklärt werden. Seit dem 2009 in Deutschland verabschiedeten Gendiagnostikgesetz muss einer genetischen Untersuchung eine **genetische Beratung** durch einen Facharzt für Humangenetik oder Arzt mit Zusatzbezeichnung vorausgehen.

Ist die Diagnose Morbus Osler gesichert, wird den Patienten eine erste Screeninguntersuchung empfohlen (Siehe Tabelle 2). Diese hat zum Ziel, alle Manifestationsorte der Erkrankung herauszufiltern. Eine enge Zusammenarbeit mit anderen Fachabteilungen (Hepatology, Pneumologie, Gastroenterologie, Dermatologie, Gynäkologie, Radiologie) ist hier obligat, um eine ganzheitliche Betreuung der von der Systemerkrankung betroffenen Patienten gewährleisten zu können.

Seit 2014 existiert an der Universitätsklinik in Regensburg das Zentrum für seltene Erkrankungen, ZSER. Das Ziel dieses Zentrums ist es, die Kompetenzen hochspezialisierter Fachbereiche von Universitätsklinikum und Universität zu bündeln, um die Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen zu verbessern. Die Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde am Universitätsklinikum Regensburg in Kooperation mit dem Interdisziplinären Zentrum für Gefäßfehlbildungen weist in der Behandlung des Morbus Osler einen entsprechenden Schwerpunkt auf. Patienten mit dieser Verdachtsdiagnose können per Email (zser@ukr.de) oder telefonisch (0941-944-9696) über den sogenannten Lotsen an das Zentrum für seltene Erkrankungen vermittelt werden. So wird **in enger Zusammenarbeit mit dem Hausarzt** und heimatnahen Fachkollegen eine individuelle Diagnostik und Therapie möglich.

Tab. 2: Screeninguntersuchung.

Bemerkungen	
Blutbild:	Hämoglobin/Hämatokrit/Leberwerten/Ferritin
Leber:	Farbduplexsonographie
Herz:	Kontrastmittelechokardiographie bei positiven Befunden dynamisches CT-Thorax mit Kontrastmittel
Gastrointestinaltrakt:	Gastroskopie/ Coloskopie (ab dem 35 LJ und erniedrigtem Hämoglobin nicht korrelierend mit Epistaxis/bei wiederholter Meläna nicht korrelierend mit Epistaxis)
Cerebrum:	MRT-Schädel mit Kontrastmittel

Behandlungsstrategien der Nase

Die Behandlung gründet im Wesentlichen auf zwei Säulen: Der täglichen Nasenpflege durch den Patienten selbst. Und der prophylaktischen, fallweise akuten Behandlung der Osler-Herde in regelmäßigen Abständen durch den HNO-Arzt. Da keine Heilung und auch keine dauerhafte Symptombefreiheit zu erreichen ist, konzentrieren sich die Bemühungen auf bescheidenere Ziele. Es geht darum, die Blutungsintervalle zu verlängern, die Blutungsintensität zu verringern, die Ausbreitung der Erkrankung einzudämmen und die Selbsthilfe zu fördern.

Haut- und Schleimhautstellen, welche erhöhtem mechanischen Druck ausgesetzt sind, gelten als

Prädilektionsstellen für das Auftreten von Teleangiektasien im Rahmen der Morbus Osler Erkrankung. In der Nase bedeuten die täglich 18.000 Liter Luft, die durch die Nase strömen, eine erhebliche Belastung für die Nasenschleimhaut. Dass diese auch als "second hit" bezeichnete Beanspruchung der nasalen Schleimhaut der eigentliche Auslöser nasaler Oslerherde ist, bestätigt eine operative Technik namens Youngs Procedure. Hierbei werden beide Nasenhaupthöhlen permanent operativ verschlossen. Daraufhin kommt es zu einem Sistieren der Epistaxis. Durch die ausgeprägten Nebenwirkungen handelt es sich hierbei jedoch um eine Operationstechnik, die sehr schwer betroffenen Patienten mit Morbus Osler vorbehalten ist.

Die **Nasenpflege** mit Salbe oder Öl hält die Schleimhaut geschmeidig, verringert Krustenbildung und dämmt damit die Entstehung von Oslerherden ein. Wenn diese Maßnahmen nicht mehr ausreichen, kann die Beschränkung der Nasenatmung durch ein Abkleben der Nasenlöcher mit speziellen Pflastern hilfreich sein. Im Gegensatz zum operativen Verschluss der Nase kann diese Maßnahme durch den Patienten selbst durchgeführt und angepasst werden.

Wenn sich das Nasenbluten so nicht mehr zufriedenstellend beherrschen lässt, wird mit der **Lasertherapie** (Neodymium-YAG Laser) begonnen. Das kann ambulant in örtlicher Betäubung oder stationär in Allgemeinnarkose erfolgen. Das Laserlicht der Wellenlänge von 1064 nm dringt durch die Haut und wird vom Hämoglobin in der Gefäßen absorbiert. Die dabei emitierende Hitze führt zur selektiven Verödung des Blutgefäßes unter Schonung der darüberliegenden Schleimhaut. In Abständen von 6 bis 12 Wochen erfolgt die Behandlung der nasalen Oslerherde. Nach einigen Behandlungen sind idealerweise nur noch die neu auftretenden Herde im Anfangsstadium übrig. Dies nennt man Synchronisieren der Effloreszenzen. Im Falle akuter Blutungen ist eine Laserbehandlung jedoch nicht möglich. Bluten einzelne Oslerherde können diese mittels Radiofrequenzgerät und einer bipolaren Pinzette (z.B. BM-780 II, Sutter Medical) bei 1,5-2 Watt verödet werden. Bei diffusen Blutungen wird die Nase mit adrenalingetränkten Watten ausgelegt. Sistiert die Blutung nicht, muss eine Tamponade erfolgen. Bei leichten bis mittelschweren Blutungen verwenden wir einen mit Tranexamsäure getränkten Polyurethanschwamm (Nasopore[®], Neuwirth medical products) bei starken Blutungen ist eine pneumatische Tamponaden, die mit einer hämostyptischen Oberfläche versehen ist (Rapid Rhino[™], smith&nephew inc) notwendig. Fortlaufende Tamponaden sollten bei Morbus Osler Patienten vermieden werden, da diese zu unnötigen Traumata der Nasenschleimhaut führen.

Um spontane Blutungen außerhalb der Reichweite eines HNO Arztes beherrschen zu können, werden die Patienten im Rahmen unserer **Morbus Osler Sprechstunde** zur **Selbsttamponade** angeleitet und mit Tamponaden für den Notfall versorgt.

Wenn die Krankheit weiter fortschreitet, wird den Patienten eine **Operation in Vollnarkose** angeboten. Hierbei erfolgt neben der **Verödung** von Oslerherden mittels Neodymium-YAG Laser und Radiofrequenzkoagulation zusätzlich ein **Unterbinden der Arteria spenopalatina**. Es hat sich jedoch gezeigt, dass es im Verlauf zur Ausbildung von Kollateralen kommt, sodass es sich hierbei nur um eine mittelfristig effektive Maßnahme handelt. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, intraoperativ das Nasenseptum mit Folien abzudecken. Auch hier ist das Abschirmen der Nasenschleimhaut vor der mechanischen Beanspruchung durch die Atemluft Hintergrund für die Effektivität dieser Maßnahme. Bei guter Nasenpflege können diese **Schienen** mehrere Jahre in der Nase verbleiben.

Systemerkrankung Morbus Osler

Auch wenn Nasenbluten das häufigste Symptom ist, sollten parallel dazu die anderen möglichen Organmanifestationen im Auge behalten werden.

Arteriovenöse Shunts in der Lunge sind in kleinem Umfang ohne Krankheitswert, bei HHT-Patienten können sie aber erhebliche Ausmaße annehmen. Wenn in der Screeninguntersuchung ein Shuntvolumen von mehr als 4% und damit ein krankhafter Kurzschluss nachgewiesen wird, empfehlen wir die exakte bildgebende Diagnostik und bei Fortschreiten des Shuntvolumens die Therapie durch den Radiologen oder manchmal auch durch den Thoraxchirurgen. Diese Maßnahmen erklären sich durch die Gefahr eines pulmonalen Hypertonus oder eines Hirnabszesses im Rahmen septischer Embolien.

In der Leber

können die **arteriovenösen Malformationen** expansiv wachsen und somit zu Problemen führen. Der Patient erlebt das zunächst als Leberkapselschmerz einige Zeit nach der Nahrungsaufnahme im rechten Oberbauch. Außerdem führt die verminderte Drosselung des Blutflusses durch ein hohes Lebershuntvolumen zu einer Rechtsherzbelastung. Auch hier kann der interventionell erfahrene Radiologe durch Embolisation wertvolle Hilfe leisten. In seltenen, besonders schweren Fällen kann eine fortschreitende Leberinsuffizienz eine Transplantation notwendig machen.

Besondere Aufmerksamkeit ist Betroffenen in der Schwangerschaft zu schenken. Morbus Osler Patientinnen haben ein signifikant höheres **Risiko, im Rahmen der Schwangerschaft Hämoptysen oder einen Hämatothorax zu entwickeln**. Im Kreißaal besteht unter anderem die Sorge, dass nasale Oslerherde zu unkontrollierbaren Blutungen bei der Entbindung führen oder es während einer Periduralanästhesie zur Punktion periduraler AV-Malformationen kommen könnte. Eine frühzeitige Patientenaufklärung und Screeninguntersuchung vor Beginn der Schwangerschaft ist obligat, um Risiken und Unsicherheiten sowohl auf Seiten der betroffenen Schwangeren als auch auf Seiten der Ärzte und Geburtshelfer zu vermeiden.

Im Rahmen der Screeninguntersuchung oder bei Anhalt auf **gastrointestinale Blutungen** wird eine Ösophagogastroduodenoskopie empfohlen. Hier kann einzeitig eine Behandlung entdeckter Herde mit Argonplasmakoagulation oder Neodymium-YAG Laser erfolgen. Werden hierbei trotz anhaltendem Verdacht auf eine gastrointestinale Blutung keine Oslerherde gefunden, schließt sich eine Koloskopie und ggf. eine Dünndarmkapselendoskopie an. Nicht alle Abschnitte des Magen-Darm-Traktes sind einer Behandlung durch den Endoskopiker zugänglich. Hier bleibt häufig nur die medikamentöse Therapie mit Eisenpräparaten, ggf. auch Tranexamsäure. Die Hoffnung richtet sich auf die neuen, pharmakologischen Verfahren.

Sowohl aufgrund nasaler als auch gastrointestinaler Blutungen sind Morbus Osler Patienten neben **Eisensubstitution** häufig auf **Erythrozytenkonzentrate** angewiesen. Bei ausgeprägten Blutungen können über 50 Blutkonserven pro Jahr notwendig sein. Eine Hepatitis B Impfung wird deshalb für Morbus Osler Patienten empfohlen.

Pharmakologische Ansätze

Es gibt einige Medikamente, die in der Vergangenheit mit unterschiedlichem Erfolg verwendet wurden. Dazu gehören zum Beispiel **Östrogen-Progesteron-Kombinationen oder Thalidomid**, die jedoch wegen der beschränkten Wirksamkeit und der zum Teil gravierenden Nebenwirkungen nur in ausgewählten Fällen Anwendung finden. Andererseits sind auch neue, vielversprechende Medikamente in Erprobung, die bereits für ganz andere Erkrankungen untersucht und zugelassen worden sind. Derzeit findet eine Substanz große Beachtung, die man aus der Behandlung des Dickdarmkarzinoms und der Anwendung am Auge bei der feuchten Makuladegeneration kennt. **Bevacizumab** ist ein rekombinanter, humanisierter, monoklonaler Antikörper gegen den Wachstumsfaktor, der die Bildung der innersten Zellschicht in den Blutgefäßen anregt. Er kann in ausgewählten Fällen sehr hilfreich sein. Aktuell findet er als lokale Injektion im Bereich der Nasenschleimhaut Anwendung. Darüber hinaus wird er bei Patienten mit ausgeprägter systemischer Erkrankung im Rahmen eines individuellen Heilversuches auch systemisch angewendet. Einer anderen Substanz, Sirolimus, einem **mTOR-Inhibitor**, der die Immunantwort des Körpers verändert, wird ebenfalls großes Potential zugeschrieben. Dies ist Gegenstand einer aktuellen wissenschaftlichen Untersuchung.

Auch wenn noch viel Forschungsarbeit erforderlich ist, um auf dem Gebiet der Medikamententherapie entscheidende Fortschritte zu erzielen, so sind die ersten Ergebnisse doch ermutigend und werden die Therapie prägen, lange bevor in der Zukunft die Gentherapie die Diskussion bestimmen wird.

Fachärztin für HNO Heilkunde
Universitätsklinikum Regensburg

Franz-Jos.-Strauß-Allee 11
93053 Regensburg

Telefon: 0941 / 944-9410
E-Mail: kornelia.wirsching@ukr.de