



Bericht zur Jahrestagung 2023
der Morbus Osler Selbsthilfe e.V.



Grüße von einem amüsanten Tanzabend nach der Mitgliederversammlung

Impressum

Herausgeber:	Morbus Osler Selbsthilfe e.V. Scherenbergstr. 6 10439 Berlin
Email:	<u>info@morbus-osler.de</u>
Internet:	<u>www.morbus-osler.de</u>
© Alle Rechte:	Morbus Osler Selbsthilfe e.V.
Redaktion:	Simone Kesten
Text:	Simone Kesten
Fotos	Simone Kesten Günter Dobrzewski
Stand	17. Juli 2023

Die Morbus Osler Selbsthilfe ist ein eingetragener Verein.

Vereinssitz ist Niederkrüchten

Vereinsregisternummer: VR 3626 beim Amtsgericht Mönchengladbach

Inhaltsverzeichnis:

Vorwort	Seite 4
Thema: Unterstützungsmöglichkeiten vor und nach Schwerbehinderung – und wie dahin kommen? – Jan Henrik Müller	Seite 5
Grundkurs Teil 1 – Prof. Geisthoff	Seite 8
Grundkurs Teil 2 – Thema: Leber, Lunge und Avastin - Prof. Chavan	Seite 12
Grundkurs Teil 3 – Thema: Behandlung pulmonaler AVMs bei Morbus Osler – Dr. Mager	Seite 13
Grundkurs Teil 4 – Thema: Das Immunsystem bei HHT-Patienten – PD. Dr. Dröge	Seite 15
Thema: Gerinnungshemmer, Eisen, Avastin & Co. – Prof. Dempfle	Seite 16
Thema: Zähne und Mundschleimhaut bei Morbus Osler – Prof. Jackowski	Seite 20
Thema: Innovative Ansätze in der Morbus Osler Forschung – Prof. Mandic	Seite 21
Thema: Unsere Stiftung – Prof. Geisthoff	Seite 22
Thema: Selbstbehandlung des Nasenblutens – PD. Dr. Dröge	Seite 24
Thema: Ein Produkt zur Nasenpflege – H.J. Scholz	Seite 25
Thema: Morbus Osler und Kinder – Dr. Mager	Seite 25

Vorwort:

Die Jahrestagung 2023 fand vom 21. - 23.4.2023 im Relexa-Hotel Airport in Ratingen statt. Angemeldet waren knapp 170 Personen, allerdings sorgte der kurzfristig anberaumte Bahnstreik dafür, dass einige Personen nicht anreisen konnten. Am Freitagnachmittag starteten wir die Jahrestagung mit 160 teilnehmenden Menschen. Sehr schön war auch, dass wieder einige Familien mit Ihren Kindern (ca. 10 Kinder im Alter von einem bis 12 Jahre) gekommen waren. Das begrüßen wir sehr und werden uns entsprechend Jahr für Jahr um eine passende Kinderbetreuung bemühen. Sehr gerne würden wir auch eine Jugendarbeit aufbauen, die z. Bsp. Elemente von Erlebnispädagogik in sich tragen könnte. Leider fehlen uns bisher dafür interessierte Jugendliche. Sollten sich interessierte Jugendliche finden, könnten wir etwas Entsprechendes veranlassen.

Die Begrüßung erfolgte durch die 1. Vorsitzende, Frau Simone Kesten.

Anmerkung der Verfasserin (Simone Kesten):

Es war eine sehr umfangreiche Jahrestagung mit sehr vielen fachlich hochqualifizierten Vorträgen. Alles hören, sortieren, aufnehmen und dann auch angemessen wiederzugeben ist eine gewisse Herausforderung. Hinzu kommt, dass während der Vorträge gelegentlich auch andere organisatorisch wichtige Dinge zu klären waren – z. Bsp. vom Hotel plötzlich vorgegebener Raumwechsel bei der Kinderbetreuung. Alles zusammen unter einen Hut zu kriegen, erfordert schon eine Hutkrempe mit einer gewissen Größe.

Die Zusammenfassung der Vorträge erfolgte aus der Sicht einer medizinischen Laiin! In diesem Zusammenhang danke ich Günter Dobrzewski und Martina Balzer für die Bereitstellung ihrer Notizen.

An einigen Stellen habe ich zusätzliche Informationen eingefügt, da ich vermutete, dass es dort ggf. Rückfragen geben wird.

Bitte beachten Sie beim Lesen, dass ich keine Medizinerin bin. Natürlich habe ich mich bemüht fachlich alles richtig wiederzugeben, aber selbst Mediziner können an einigen Stellen unterschiedlicher Auffassung sein.

Referat von Herrn Jan Henrik Müller vom LVR-Inklusionsamt in Köln, Team Seminare,

Thema: Unterstützungsmöglichkeiten vor und nach Schwerbehinderung – und wie dahin kommen?

Zum Antragsverfahren hinsichtlich der Anerkennung einer Schwerbehinderung erhalten wir immer wieder Anfragen. Deshalb haben wir uns sehr gefreut Herrn Müller vom LVR-Inklusionsamt in Köln als Referenten begrüßen zu können.

Grundsätzlich ist es so, dass Menschen in Deutschland nach dem § 2 Abs. 1 SGB IX als behindert gelten, wenn ihre **körperliche** Funktion, **geistige** Fähigkeit oder **seelische** Gesundheit von dem für das jeweilige Lebensalter **typischen Zustand** abweicht und sie deshalb in Wechselwirkung mit einstellungs- und umweltbedingten **Barrieren** mit hoher Wahrscheinlichkeit **länger als 6 Monate** an der **gleichberechtigten Teilhabe** an der Gesellschaft gehindert sind.

Um als schwerbehindert zu gelten, muss mindestens der Grad der Behinderung von 50 erreicht sein. Ist der Grad der Behinderung geringer, kann ein Antrag auf Gleichstellung gestellt werden.

Für das Antragsverfahren ist es wichtig, mit den behandelnden Ärzten entsprechende Gespräche zu führen. Die entsprechenden Ärzte müssen für das Antragsverfahren von der Schweigepflicht entbunden werden. Es sollten über einen gewissen Zeitraum die entsprechenden medizinischen Unterlagen (Befunde, Gutachten, Berichte zu Krankenhaus- oder Reha-Aufenthalten, Laborberichte) gesammelt und bei Antragstellung dem Antrag zugeordnet werden. In unserem Fall sollte auch ein Blutungstagebuch über mindestens vier Wochen geführt und dem Antrag beigelegt werden. Da es bei seltenen Erkrankungen Außenstehenden immer wieder schwer fällt die jeweilige Leidenssituation zu erfassen, sollten auch ggf. die psychischen Auswirkungen mit dokumentiert werden. Auch eine Einzelfallprüfung kann gelegentlich hilfreich sein.

Der Antrag muss dann bei der regional zuständigen Behörde gestellt werden:

- Baden-Württemberg – Zuständiges Landratsamt – Antrag ist online abrufbar
- Bayern - Zentrum Bayern Familie und Soziales Region Oberbayern -Antrag ist online abrufbar
- Berlin – Versorgungsamt im Landesamt für Gesundheit und Soziales – Antrag ist online abrufbar
- Brandenburg- Antrag ist online aufrufbar und soll dann ans zuständige Versorgungsamt geschickt werden



- Bremen – Amt für Versorgung und Integration Bremen – Antrag ist online abrufbar
- Hamburg – Versorgungsamt Hamburg – Antrag kann online abgerufen und ausgefüllt werden
- Hessen – Amt für Versorgung und Soziales – Antrag kann online abgerufen und gestellt werden
- Mecklenburg-Vorpommern – jeweilige Versorgungsämter beim Landesamt für Gesundheit und Soziales – Antrag kann online abgerufen und ausgefüllt werden
- Niedersachsen – für den Wohnort zuständige Außenstelle des Niedersächsischen Landesamtes für Soziales, Jugend und Familie – Antrag kann online abgerufen und gestellt werden
- Nordrhein-Westfalen – kommunal zuständiges Versorgungsamt – Antrag kann online abgerufen werden
- Rheinland-Pfalz – Landesamt für Soziales, Jugend und Versorgung – Antrag kann online abgerufen werden
- Saarland – Landesamt für Soziales – Antrag kann online abgerufen und gestellt werden
- Sachsen – für den Wohnort zuständiges Sozialamt – Antrag kann online abgerufen werden
- Sachsen-Anhalt – Landesverwaltungsamt Referat Schwerbehindertenrecht - Halle – Antrag ist online abrufbar
- Schleswig-Holstein – Landesamt für Soziale Dienste – Antrag kann online abgerufen werden
- Thüringen – zuständiges Landratsamt – Antrag kann online abgerufen werden

Nach der Antragstellung prüft die zuständige Behörde, ob ein Grad der Behinderung anerkannt werden kann und wie hoch er angesetzt wird. Die antragstellende Person erhält dann einen Feststellungsbescheid und bei einem Grad der Behinderung von mindestens 50 auch den entsprechenden Schwerbehindertenausweis.

Leider ist es so, dass sehr häufig der anerkannte Grad der Behinderung nicht den jeweiligen Erwartungen entspricht. In diesem Fall kann man **innerhalb eines Monats** bei der zuständigen Behörde Widerspruch einlegen. Man kann und sollte auch Akteneinsicht verlangen und das weitere Vorgehen z. Bsp. mit dem jeweiligen behandelnden Arzt besprechen.

Sollte auch das Widerspruchsverfahren nicht das gewünschte Ergebnis haben, so kann man auch beim zuständigen Sozialgericht eine Klage einreichen.

Liegt ein Grad der Behinderung von mindestens 50 vor, so gibt es einige Nachteilsausgleiche. Will man diese Nachteilsausgleiche komplett in Anspruch nehmen, dann muss man auch den jeweiligen Arbeitgeber hinsichtlich des Vorliegens einer Schwerbehinderung informieren. Die Art der Behinderung muss aber nur dann mitgeteilt werden, wenn bei der Gestaltung des Arbeitsplatzes oder der Ausübung der beruflichen Tätigkeit auf behinderungsbedingte Belange Rücksicht genommen werden soll bzw. muss.

Bei Vorliegen einer Schwerbehinderung muss man trotzdem seine arbeitsvertraglichen Pflichten weiter erfüllen. Es gibt nicht automatisch einen anderen oder leichteren Arbeitsplatz.

Ein Nachteilsausgleich kann u.a. folgende ausgleichende Maßnahmen beinhalten:

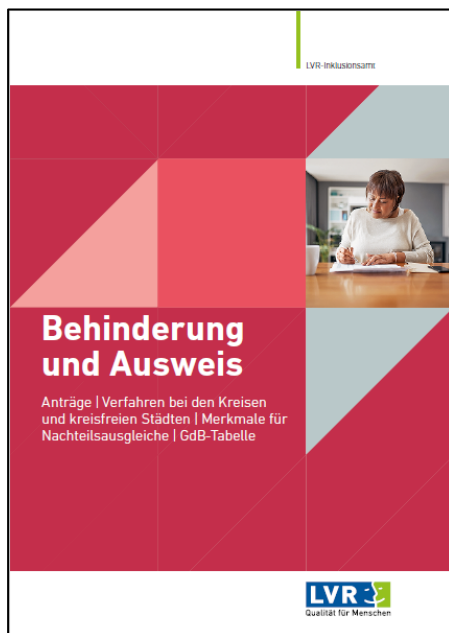
- Ab einem Grad der Behinderung von 20 gibt es einen pauschal gestaffelten steuerlichen Freibetrag
- Häufig erhalten Arbeitnehmer 5 Tage Zusatzurlaub im Jahr. Es kann dabei aber abweichende Regelungen geben. Bei Lehrern wird zum Beispiel kein zusätzlicher Urlaub gewährt. Stattdessen reduziert sich die wöchentliche Arbeitszeit. Dieser Nachteilsausgleich gilt in der Regel bei gleichgestellten Personen nicht.
- Kündigungsschutz. - Eine Kündigung ist nur nach Anhörung des Schwerbehindertenvertreters und mit Zustimmung des Inklusionsamtes möglich. Diese Regelung greift aber nicht in den ersten 6 Monaten eines Arbeitsverhältnisses.
- Der Bezug der Regelaltersrente ist ohne Abzüge zwei Jahre vor dem Erreichen der gesetzlichen Altersrente möglich.

Wenn man sich mit der Thematik intensiver beschäftigen möchte, kann man in folgenden Veröffentlichungen weitere Informationen finden:

https://publi.lvr.de/publi/PDF/493-LVR-BuA2022_PDF-UA.pdf

https://publi.lvr.de/publi/PDF/494-LVR-Leistungen_zur_Teilhabe_2021-PDF-UA.pdf

https://publi.lvr.de/publi/PDF/496-ZB_info_Leistungen_2_18_180530_BIH_V20_Final_PDF-UA.pdf



Osler-Grundkurs – eine Übersicht über den Morbus Osler

Referierende Personen:

Prof. Dr. U. Geisthoff,

Dr. H.J. Mager

PD Dr. Freya Dröge,

Prof. Dr. A. Chavan

Teil 1: Vortragende Person: Prof. Dr. U. Geisthoff

Die klinische Diagnostik des Morbus Osler erfolgt mit Hilfe der Curacao-Kriterien. Die Curacao-Kriterien umfassen folgende Punkte:

- Nasenbluten
- Teleangiectasien
- Gefäßfehlbildungen an inneren Organen
- Positive Familienanamnese – mindestens ein Verwandter 1. Grades ist von Morbus Osler betroffen

Die Diagnose Morbus Osler gilt als gesichert, wenn mindestens drei dieser vier Kriterien zutreffen. Treffen zwei von diesen vier Kriterien zu, so geht man von einem Verdachtsfall aus.

Teleangiectasien sind Erweiterungen der Kapillaren, die meist äußerlich als rote Punkte sichtbar sind. Kapillaren sind die kleinsten Blutgefäße, die ein feines Netzwerk im gesamten Körper bilden. Teleangiectasien erkennt man u.a. daran, dass sie unter Druck verblassen. Die Ursache dafür ist, dass es sich um einen Teil eines Blutgefäßes handelt, aus dem man das Blut herausdrücken kann.

Bei Teleangiectasien in den Schleimhäuten kommt es häufiger zu Blutungen. Diese Blutungen treten vor allem in der Nase, im Mund und im Magen-Darm-Trakt auf. Die Ursache hierfür ist, dass die Schleimhäute empfindlicher sind als die feste äußere Haut.

Liegt eine Beteiligung der inneren Organe vor, so kommt es häufig zu Shunts (Gefäßkurzschlüssen) in der Lunge. Das ist insofern gefährlich, da dadurch die Kapillarfilterfunktion aufgehoben sein kann, was zu Abszessen infolge nicht herausgefilterter Bakterien und zu Schlaganfällen infolge nicht herausgefilterter Blutgerinnsel führen kann. Deshalb ist das Screening der Lunge besonders wichtig. Wird beim Screening der Lunge eine Beteiligung erkannt, so muss die Lunge unbedingt behandelt werden.



Bei vielen Morbus-Osler-Patienten liegt auch eine Beteiligung der Leber vor. Häufig handelt es sich dabei um kleine Läsionen, die keine großen Probleme mit sich bringen.

Bei einigen Patienten kommt es jedoch auch zu einer Ausdehnung der Lebergefäße. Das kann eine Überlastung des Herzens (Herzinsuffizienz) zur Folge haben und muss entsprechend behandelt werden.

Die häufigste Behandlung bei Blutungsstellen ist die Laserkoagulation. Die Laserbehandlung erfolgt z. Bsp. mit einem Nd:YAG-Laser, einem Argon-Ionen-Laser oder auch mit einem blitzlampengepumpten Farbstofflaser.

Selten wird bei einer akuten Blutung eine elektrische Koagulation durchgeführt.

Meist reicht bei der Behandlung eine lokale Anästhesie aus. Liegen sehr viele Läsionen vor, so ist doch eine Allgemeinanästhesie erforderlich. Gleiches gilt auch bei Stellen, die schwieriger zu behandeln sind.

Weitere Ausführungen folgten zu den 2020 veröffentlichten Internationalen Richtlinien zu Morbus Osler. Man kann sie unter folgendem Link aufrufen: <https://hhtguidelines.org/> - Allerdings sind die Richtlinien in Englisch geschrieben.

In den Internationalen Richtlinien werden folgende Themen ausführlicher erörtert:

- A Epistaxien (Nasenbluten)
- B Gastrointestinale Blutungen (Empfehlungen bei Magen-Darm-Blutungen)
- C Anämie und Antikoagulation
- D Hepatische vaskuläre Malformation (Empfehlungen bei Leberbeteiligung)
- E Pädiatrische Versorgung (Screening und Behandlung von Kindern)
- F Schwangerschaft und Geburt
- G Diagnose von Morbus Osler
- H cerebrale vaskuläre Malformationen (Gehirn)
- I Pulmonale arteriovenöse Malformationen (Lunge)

Zur Diagnosefindung gibt es in den Internationalen Richtlinien folgende Empfehlungen:

- G1: Diagnosefindung mit Hilfe der Curacao-Kriterien oder durch eine molekulargenetische Untersuchung die Identifizierung der entsprechenden Genmutation
- G2: Die Diagnose von Morbus Osler sollte ab einem erfüllten Kriterium erwogen werden.
- G3: Bei asymptomatischen Kindern von Betroffenen sollte Morbus Osler als mögliche Diagnose in Betracht gezogen werden, solange kein sicherer Ausschluss durch einen Gentest erfolgt ist.
- G4: Empfehlung zur genetischen Testung:
 - Um die Mutation einer klinisch sicher betroffenen Familie zu bestimmen
 - Um die Diagnose von Verwandten mit einer Mutation zu stellen, inklusive A- oder gering symptomatisch Betroffene
 - B – Personen, die eine pränatale Diagnostik wünschen
 - Um die Diagnose bei klinisch fraglichen Betroffenen abzuklären

- G5: Fällt bei der genetischen Testung der Test auf ENG und ACVRL1 negativ aus, so sollte eine SMAD4-Mutation in Betracht gezogen werden. Hier ist ggf. auch eine Untersuchung des Magendarmtraktes dringend zu empfehlen.

Mit Hilfe einer genetischen Untersuchung kann die spezifische Morbus-Osler-Mutation bestimmt werden. Dabei gibt es folgende Varianten:

- HHT1 Chromosom 9q: Endoglin
- HHT2 Chromosom 12q: ALK-1
- HHT3 Chromosom 5: ?
- HHT4 Chromosom 7: ?
- HHT5: 10q11.22: GDF2: late epistaxis?
- JPHT: Kombiniertes Syndrom: JP und HHT: MADH4 = SMAD4

In Deutschland sind HHT1 und HHT2 am häufigsten vertreten. Zu einer der anderen Mutationen kommt es in Deutschland deutlich seltener.

Bei den einzelnen Mutationen können die einzelnen Symptome unterschiedlich sein:

	HHT1	HHT2	HHT?
Nasenbluten	78-100	Ggf. früher und stärker	
Teleangiektasien	70-95		
Magen-Darm-Blutung	15-72		
PAVM (Lunge)	34-59	0-29	20-39
CVM (Hirn)	2-16	1-4	3-11
HVM (Leber)	2-8	28-41	15?

Prinzipiell wird davon ausgegangen, dass neben der jeweiligen Mutation auch ein entsprechendes Trauma den Morbus Osler auslöst. So können sowohl mechanische wie auch durch Sonnenlicht hervorgerufene Traumata zu Teleangiektasien führen. Deshalb sollte man entsprechende Traumata vermeiden.

Magen-Darm-Blutungen

Bei Magen-Darm-Blutungen sollte eine Diagnostik mit Hilfe einer Magenspiegelung (incl. Speiseröhre und 12-Finger-Darm) erfolgen. Bei der Untersuchung des Dünndarms ist eine Kapselendoskopie empfehlenswert.

Bei der SMAD4-Mutation ist darüber hinaus eine Koloskopie erforderlich, um ggf. die Polypen zu behandeln.

Im Magen-Darm-Trakt ist eine Laserbehandlung in begrenztem Umfang möglich. Bei leichten Blutungen kann eine Behandlung mit blutungsstillenden Medikamenten – z. Bsp. Tranexamsäure – eine Option sein. Tranexamsäure ist nach wie vor das einzige in Deutschland zugelassene Medikament zur Behandlung von Morbus Osler. Bei einer stärkeren Ausprägung kann auch eine systemische antiangiogenetische Therapie eine

Behandlungsmöglichkeit darstellen. Dabei handelt es sich um eine medikamentöse Therapie gegen Gefäßneubildungen. Häufig kommt in diesem Zusammenhang Bevacizumab zum Einsatz.

Anämie

Da es bei Morbus Osler häufig zu einer Anämie kommt, sollen alle erwachsenen Morbus Osler Patienten und auch Kinder mit entsprechenden Blutungen auf Eisenmangel und auch Anämie hin untersucht werden. Bei Patienten mit Morbus Osler kommt es gelegentlich auch dazu, dass der HB-Wert noch im Normbereich ist, der Eisenspeicher aber trotzdem leer ist. Deshalb sollte auch der Ferritin-Wert regelmäßig kontrolliert werden.

Liegt ein Eisenmangel vor, so kann er durch orale Eisengaben und/oder Eiseninfusionen behandelt werden.

Blutverdünner

Es kann aus anderen medizinischen Gründen auch bei Morbus Osler Patienten notwendig sein, dass Medikamente zur Antikoagulation (gerinnungshemmende Medikamente) oder Thrombozytenaggregationshemmende Medikamente (verhindern das Zusammenkleben von Blutplättchen) eingenommen werden müssen. Dabei sollten Medikamente, die eine doppelte Plättchenaggregationshemmung bewirken, wenn möglich vermieden werden.

Cerebrale vaskuläre Malformation (CVM - Hirn)

Eine CVM kann möglicherweise schon vor der Geburt entstehen. Bei einer CVM kann es verstärkt zu Migräne, Kopfschmerzen und auch einem erhöhten Schlaganfallrisiko kommen. In den internationalen Leitlinien wird ein Screening mittels MRT bei allen Patienten mit möglicher oder gesicherter Morbus Osler Diagnose empfohlen. Liegen CVMs ohne Symptome vor, so sollte man mögliche Behandlungsansätze in einem für Morbus Osler erfahrenen Zentrum diskutieren. Sind bei Kindern CVMs diagnostiziert worden, so sollte man auch nach möglichen spinalen VMs (Wirbelsäule) suchen.

Hepatische vaskuläre Malformation (HVM) – Leberbeteiligung

Eine Leberbeteiligung kommt besonders häufig bei HHT2 vor. In den meisten Fällen ist sie jedoch ohne klinische Relevanz. In wenigen Fällen ist die Leberbeteiligung jedoch so stark ausgeprägt, dass eventuell eine Lebertransplantation notwendig ist.

So lange wie möglich sollte eine konservative Behandlung erfolgen. Das HVM-Screening ist für alle Patienten mit einer gesicherten Morbus-Osler-Diagnose ebenso empfehlenswert wie auch bei einem Verdacht auf Morbus Osler.

Teil 2: Vortragende Person: Prof. Dr. A. Chavan – Thema: Morbus Osler – Leber, Lunge und Avastin

Prof. Chavan behandelt schon seit langer Zeit Morbus-Osler-Patienten sowohl **mit Leber- als auch mit Lungenbeteiligung**. Bei einer Leberbeteiligung sorgen vor allem die Shunts in der Leber für größere Probleme. Sie haben häufig ein erhöhtes Herz-Zeit-Volumen zur Folge, was zu einer Herzinsuffizienz führen kann. Zu den konkreten Beschwerden gehören sowohl Luftnot wie auch eine geringere körperliche Belastbarkeit.

Durch eine portale Hypertonie (Bluthochdruck in der Pfortader) kann es sowohl zu einer Aszites (Bauchwassersucht), wie auch Ösophagusvarizen (vergrößerte Venen in der Speiseröhre, die starke Blutungen verursachen können) kommen.

Manchmal kommt es auch zu einer Leberkapseldehnung, die Schmerzen im rechten Oberbauch verursacht.

Sollte eine Leberbeteiligung in Form von Läsionen vorliegen, die keine Probleme verursachen, so ist keine Behandlung erforderlich.

Bei der Behandlung von Lebershunts gibt es drei Behandlungsmöglichkeiten. Bis ca. 2013 hat man eine Leberbeteiligung häufig mit einer Embolisation behandelt. Diese Behandlung erfolgte per Katheder mit 3-5 Sitzungen in Abständen von jeweils 6 – 8 Wochen. Fast immer führte diese Behandlung zu einer deutlichen Verbesserung des Herzzeitvolumens und reduzierte entsprechend die Herzprobleme.

Von 21 mit Leberembolisation behandelten Patienten benötigte eine Patientin 4 Jahre nach der Embolisation trotzdem eine Lebertransplantation. Leider sind auch von 20 Patienten zwei innerhalb von 30 Tagen nach der Leberembolisation verstorben. In vier Fällen kam es auch nach der Embolisation zu langanhaltenden Schmerzen, die durch eine Entzündung der Gallenblase oder Gallengänge verursacht wurden. Dementsprechend waren weitere Operationen erforderlich, die in drei Fällen erfolgreich waren. In einem Fall war eine weitere langfristige Behandlung u.a. mit Langzeitantibiotika nötig. **Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine Leberembolisation zwar die Herzprobleme deutlich verbessert, aber eine nicht zu unterschätzende Komplikationsrate mit sich bringt.**

Seit 2013 ist auch eine Behandlung mit Bevacizumab (Avastin) möglich. Professor Chavan war der erste Arzt in Deutschland, der diese Behandlung durchführte.

Die Behandlung mit Bevacizumab ist eine off Label Behandlung. Dementsprechend müssen dafür entsprechende Anträge gestellt werden. Als die Behandlung damit 2013 von Prof. Chavan gestartet wurde, war das Antragsverfahren wegen der fehlenden



Erfahrungen noch komplizierter. Daher war es gut, dass eine **Teilförderung durch die Morbus Osler Stiftung** stattfand.

Die Behandlung mit Bevacizumab bringt neben einer deutlichen Verbesserung der Leberprobleme auch meist eine Verbesserung der anderen Morbus Osler Symptome mit sich. Beim Nasenbluten kommt es ebenso, wie auch bei anderen Blutungen zu einem deutlichen Rückgang, was auch eine Verbesserung des Hämoglobinwertes und des Eisenspeichers mit sich bringt. Die Ursache dafür ist, dass Bevacizumab das Gefäßwachstum hemmt, was allerdings auch zu Wundheilungsstörungen führen kann. Da die Dosierung in unserem Fall meist sehr gering ist, kommt es selten zu Problemen mit der Wundheilung.

Dementsprechend ist die Behandlung mit Bevacizumab heutzutage bei der Behandlung von Lebershunts das Mittel der ersten Wahl. In einigen, aber sehr seltenen Fällen, ist trotzdem eine Lebertransplantation erforderlich.

Teil 3: Vortragende Person: Dr. H.-J. Mager

Thema: Behandlung von pulmonalen AVMs bei Morbus Osler

Dr. Mager ist einer der internationalen Spezialisten für Morbus Osler. Er ist Pulmologe und Leiter des niederländischen Referenzzentrums für HHT im St. Antonius-Ziekenhuis in Nieuwegein. Seit über 20 Jahren behandelt er sowohl Erwachsene wie auch Kinder mit Morbus Osler.

80% der diagnostizierten Lungenshunts werden bei Patienten mit Morbus Osler gefunden. Bei den Shunts handelt es sich um eine direkte Verbindung zwischen der Pulmonalarterie und der Pulmonalvene.

Symptome können sowohl Atemnot, Kurzatmigkeit, Migräne, Müdigkeit und eine Blutverdickung sein. Es kann zu einem verminderten Sauerstoffgehalt im Blut führen. Hierdurch kann es auch zu einer blauroten Verfärbung der Haut und Schleimhaut kommen. Die Migräne kann sowohl mit wie auch ohne Aura (Sehstörungen) auftreten.

Bei 8% der Morbus Osler Patienten mit Lungenbeteiligung kommt es zu Abszessen, die sich auch im Gehirn bilden können. Bei 14% der betroffenen mit Lungenbeteiligung kommt es zu einer TIA oder einem Schlaganfall. Eine TIA hat die gleichen Symptome wie ein Schlaganfall, tritt aber nur für eine kurze Zeit auf. Trotzdem muss eine TIA wie ein Schlaganfall behandelt werden. In sehr seltenen Fällen kann es auch dazu kommen, dass Patienten Blut im Brustkorb ansammeln (3%) oder auch Blut aushusten oder ausspucken (2%).

Da eine Lungenbeteiligung gravierende Folgen haben kann, wird das Lungenscreening allen Patienten mit Morbus Osler dringend empfohlen. Das



Screening erfolgt meist zuerst mit einem Bubbletest. Dabei handelt es sich um eine Herzechuntersuchung mit einem Kontrastmittel mit Blasen. Werden die Bubbles bei der Untersuchung in der linken Herzseite gesehen, so ist dies ein Anzeichen für PAVMs.

Je nach der Anzahl der Mikrobläschen unterscheidet man in Grad 1 (bis 29 Mikrobläschen), Grad 2 (30 – 100 Mikrobläschen) und Grad 3 (mehr als 100 Mikrobläschen). Bei Grad 1 ist ein CT oder MRT der Lunge nicht nötig, bei Grad 2 wird es empfohlen, bei Grad 3 ist es dringend erforderlich. Je stärker die Lungenbeteiligung ausgeprägt ist, umso eher kann es zu neurologischen Folgeschäden kommen, die man durch die Behandlung der Lungenschunts verhindern kann.

Eine Lungenbeteiligung ist bei Patienten mit HHT Typ 1 deutlich häufiger als bei HHT Typ 2.

Liegt eine Lungenbeteiligung vor oder ist sie durch ein Lungenscreening nicht ausgeschlossen, so sollen Patienten mit Morbus Osler vor unsterilen chirurgischen Eingriffen und auch vor z. Bsp. einer professionellen Zahnreinigung prophylaktisch Antibiotika einnehmen.

Die Behandlung der Lungenschunts erfolgt durch eine Transkatheder Embolisation der betroffenen Gefäße. Anfangs hat man Shunts ab einem Durchmesser von 3mm behandelt, inzwischen ist häufig auch eine Behandlung ab 2mm technisch durchführbar.

Man geht bei der Lungenembolisation von einer Erfolgsquote von 75 – 100% aus. Es wurde auch beobachtet, dass es nach einer Embolisation seltener zu Migräne kommt. Eine Kontrolle erfolgt 4 – 8 Monate nach der Embolisation per Nachsorge-CT oder MRT.

In ca. 10% der behandelten Fälle kommt es 3 – 7 Tage nach der Embolisation zu Brustschmerzen, die durch eine Rippenfellentzündung ausgelöst werden. Sehr selten kann es auch zu einer Angina Pectoris oder einem Schlaganfall kommen.

Während der Embolisation kann es ebenfalls sehr selten auch zu Herzrhythmusstörungen, Migräne oder Blut aushusten kommen.

Nach einer erfolgten Embolisation erfolgt das erste Nachsorge-CT 4 – 8 Monate nach dem erfolgten Eingriff. Als Langzeitkontrolle wird ein CT des Thorax alle 3 bis 5 Jahre empfohlen.

Wird bei dem ersten Screening keine Lungenbeteiligung diagnostiziert oder werden kleine nicht zu behandelnde PAVMs gefunden, so wird ein erneutes Screening nach ca. 5 Jahren empfohlen.

Werden PAVMs während einer Schwangerschaft gefunden, so sollte eine Behandlung in der zweiten Schwangerschaftshälfte geschehen.

Bei Kindern sollte zuerst die Sauerstoffsättigung im Blut überprüft werden. Wenn möglich sollte eine Behandlung bis zum Erreichen des Erwachsenenalters hinausgezögert werden.

Teil 4: Vortragende Person: PD Dr. F. Dröge –

Thema: Das Immunsystem bei HHT-Patienten

PD Dr. Freya Dröge ist Leiterin des Westdeutschen Morbus Osler Zentrums und ist darüber hinaus mit unserer Selbsthilfe eng verbunden. Das Thema ihrer Habilitationsschrift lautete: „Klinische und experimentelle Aspekte der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie“. Ihre Antrittsvorlesung hielt sie am 26. August 2022 zum Thema: „Einfluss von Immunzellen auf die Angiogenese bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie (HHT)“. Sie beschäftigt sich seit längerer Zeit mit der Immunreaktion bei Patienten mit Morbus Osler.

Der Vortrag von Frau Dr. Dröge erfolgte auf der Grundlage von zwei Studien.

Patienten mit Morbus Osler sind anfälliger für Infekte. Besonders häufig kommt es zu Infekten der oberen Atemwege und der Nebenhöhlen. Manche Immunzellen reagieren bei Morbus-Osler-Betroffenen anders als bei Patienten ohne Morbus Osler.

Prinzipiell haben weiße Blutkörperchen die Funktion Bakterien einzufangen. Das geschieht bei Morbus Osler Betroffenen weniger als im Normalfall, was eine schlechtere Abwehr zur Folge hat. Außerdem fördern weiße Blutkörperchen bei Morbus Osler das Wachstum von Gefäßen (pro-angiogener Effekt), was die Blutungsneigung verstärken kann.

MMP 9 ist ein Enzym, das auch die Immunabwehr und Wundheilung fördert. Dies geschieht u.a. durch einen erhöhten Abbau von Bindegewebe, was wiederum eine stärkere Gefäßneubildung zur Folge hat und für uns eine höhere Blutungsneigung mit sich bringt. Hinzu kommt, dass bei Patienten mit Morbus Osler die Ausschüttung des Enzyms MMP9 erhöht ist. Es wurde versucht, mit einem Hemmstoff dagegen zu arbeiten. Das Antibiotikum Doxizylin brachte dabei aber keinen Erfolg.

Seit September 2021 gibt es ein neues Medikament mit dem Wirkstoff Roxadustat (Handelsname Evrenzo) auf dem deutschen Markt, das u.a. für die Behandlung von symptomatischer Blutarmut zugelassen ist. Es soll die Menge der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins im Blut erhöhen und damit auch die Sauerstoffversorgung in den Zellen stabilisieren. Die Wirkung von Roxadustat im Zusammenhang mit Morbus Osler wird aktuell untersucht und es gibt erste vielversprechende Ansätze.

Beobachtet wurde auch, dass sich ACC positiv auf die Blutungshäufigkeit auswirkt. Ein Grund dafür ist bisher wissenschaftlich nicht belegt. Es könnte sein, dass es damit zu tun hat, dass ACC entzündungshemmend ist und auch freie Radikale einfängt.



Thema: Gerinnungshemmer, Eisen, Avastin & Co.

Vortragende Person: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Prof. Dr. Dempfle ist ein Hämostaseologe, der sich sehr intensiv sowohl wissenschaftlich wie auch in Behandlungsanliegen mit der Blutgerinnung und den dazugehörigen Störungen beschäftigt.

Der Begriff Hämostaseologie wurde 1953 vom Münchner Hämatologen Rudolf Marx eingeführt. Er verstand darunter „die Lehre vom Stehen- und Steckenbleiben des Blutes“. Heute sieht man die Hämostaseologie als Lehre von den Störungen bzw. den Ungleichgewichten der Blutstillung und den damit im Zusammenhang stehenden Erkrankungen.

Zu Beginn seines Vortrages wies Prof. Dempfle darauf hin, dass er seinen Vortrag aus der Perspektive eines Hämostaseologen gestaltete, was durchaus andere Sichtweisen als bei Kollegen aus anderen Fachgebieten mit sich bringen kann.

Bei Morbus Osler gibt es bekannterweise verschiedene Genvarianten, die aber alle Auswirkungen auf die Steuerung der Gefäßneubildung haben. Da es trotzdem unterschiedliche Krankheitsdetails gibt, wies Prof. Dempfle darauf hin, dass aus seiner Sicht eine Gendiagnose wichtig ist, um sowohl die passende Behandlung wie auch eine gute Beratung der jeweiligen Familien zu ermöglichen.



Ihm werden täglich Patienten mit Nasenbluten vorgestellt, die jedoch deutlich häufiger das Willebrand-Syndrom haben. Dabei handelt es sich um eine Gerinnungsstörung.

Der Willebrandfaktor ist ein Protein im Blut, das dafür sorgt, dass sich die Blutplättchen irgendwo festhalten können. Der Willebrandfaktor zirkuliert normalerweise zusammengerollt im Blut umher. Wenn er an eine Stelle kommt, an der die Gefäßinnenwand verletzt ist, bleibt er hängen und rollt sich auseinander und kann dann die Blutplättchen einfangen und ankert sich dann an der Stelle fest.

Es gibt Menschen mit weniger Willebrandfaktor, oder einer zu kurzen Ankerkette oder auch einer nicht funktionierenden Bindungsstelle. Diese unterschiedlichen Störungen werden zusammengefasst als Willebrand-Syndrom. Ca. 1% der Bevölkerung leidet unter dem Willebrand-Syndrom.

Es gibt Patienten, die haben sowohl Morbus Osler, wie auch das Willebrand-Syndrom, was eine sehr ungünstige Kombination ist. Zu den Gefäßproblemen kommen dann noch Probleme mit der Blutgerinnung, was eine zusätzliche Blutungsneigung zur Folge hat. Zum Glück ist diese Kombination sehr selten.

Manche Morbus Osler Patienten haben auch weniger Blutplättchen. Dies kann z. Bsp durch Medikamente, wie Ibuprofen, Aspirin und Naproxen verursacht sein.

Da es verschiedene Gerinnungsstörungen gibt, die Blutungen verursachen, muss für eine gute Behandlung zuerst die Ursache gefunden werden. Bei Morbus Osler kann es Magen-Darm-Blutungen und auch eine chronische Anämie geben. Häufig wird bei der Ursachensuche für eine Anämie eine Magen-Darm-Blutung gefunden. Die meisten Morbus-Osler-Patienten haben einen völlig normalen Gerinnungsbefund. Die Ursache für die Blutungsneigung ist kein Gerinnungsproblem, sondern ein Gefäßproblem. Die Gefäßprobleme können an vielen Stellen auftreten. Besonders häufig sind die Nase, Lunge, Leber und der Magen-Darm-Trakt betroffen.

Wichtig ist, dass die Blutungen bei Morbus Osler nicht eine Folge einer Blutungsneigung sind, sondern durch ein Gefäßproblem verursacht werden.

Es gibt auch Patienten, die trotz Morbus Osler eine gerinnungshemmende Therapie benötigen. Das ist leider sogar häufig der Fall. Eine Ursache dafür kann ein Vorhofflimmern sein. In einer solchen Situation muss die Bildung von Blutgerinnseln vermieden werden, um andere Folgen wie z. Bsp. einen Schlaganfall zu verhindern. Die Standardbehandlung sind dann gerinnungshemmende Medikamente.

Auch nach einem Herzinfarkt oder Schlaganfall werden gerinnungshemmende Medikamente wie z. Bsp. Aspirin oder ASS 100 eingesetzt. Damit soll verhindert werden, dass sich die Blutplättchen festkleben. Für die betroffenen Patienten ist es überlebenswichtig, kann aber auch die Blutungen in Häufigkeit und Intensität erhöhen. In diesem Zusammenhang muss oft eine schwierige Diskussion mit dem behandelnden Kardiologen geführt werden. Manchmal sollen sogar zwei verschiedene Gerinnungshemmer eingenommen werden, was bei Morbus Osler keine gute Option ist. Wünschenswert ist, wenn ein Kardiologe gemeinsam mit einem Hämostaseologen einen passenden Therapieansatz findet. In diesem Zusammenhang wird u.a. mit Tranexamsäure gearbeitet, einem Medikament, das schon lange auf dem Markt und für die Behandlung von Morbus Osler zugelassen ist. Dabei handelt es sich um einen Hemmstoff der Gerinnselauflösung. Deshalb ist Tranexamsäure bei einer Thromboseverhinderung nicht geeignet. Bei einer Behandlung mit Tranexamsäure kommt es weiterhin zu Blutungen, die aber weniger intensiv sind.

Das Hauptproblem bei Morbus Osler ist die Angiogenese, ein Aussprossen neuer Blutgefäße aus bereits bestehenden Gefäßen heraus. Dementsprechend muss die Gefäßneubildung gehemmt werden. In diesem Zusammenhang wird u.a. mit Thalidomid therapiert. Dabei handelt es sich um Contergan. Ende der 50ziger Jahre wurde Contergan zur Beruhigung und bei Schlafproblemen sowohl für Erwachsene wie auch Kinder, eingesetzt. Die negativen Folgen sind allgemein bekannt.

Die Hemmung der Gefäßneubildung hatte u.a. Fehlbildungen bei Embryos zur Folge. Nahm die Mutter Contergan während der Schwangerschaft ein so kam es dazu, dass Babys mit starken körperlichen Fehlbildungen geboren wurden. Das führte dazu, dass über eine lange Zeit Contergan in der Behandlung nicht präsent war. Das änderte sich dadurch, dass in der Onkologie u.a. mit Medikamenten gearbeitet wird, die sowohl das Wachstum wie auch die Bildung von neuen Tumoren verhindern. In diesem Zusammenhang wurde u.a. auch mit Thalidomid gearbeitet.

Bei Morbus Osler führt das Aussprossen der Gefäße bekannterweise zu den üblichen Problemen. Dadurch kommt es sowohl zu Blutungen wie auch zu den Gefäßfehlbildungen der inneren Organe, die für die bekannten Probleme sorgen. Hier ergibt sich teilweise eine gemeinsame Schnittmenge hinsichtlich der medikamentösen Therapie in der Onkologie. So kam es dazu, dass sowohl Thalidomid als auch Bevacizumab in einigen Fällen bei der Behandlung von Morbus Osler eingesetzt wurde. Beide Medikamente zeigen positive Effekte, allerdings auch teilweise nicht unerhebliche Nebenwirkungen.

Bei der **Behandlung mit Thalidomid** zeigen **Studienergebnisse** (geringe Anzahl von Patienten, da nur wenige mit Thalidomid behandelt werden), dass es zu weniger und kürzerem Nasenbluten kommt. Es werden weniger Bluttransfusionen benötigt und der HB-Wert steigt deutlich an. Offensichtlich gibt es auch weniger Magen-Darm-Blutungen. Auch bei Patienten, die Blutverdünner einnehmen müssen, zeigten sich diese positiven Effekte. Zu den **Nebenwirkungen** gehören Neuropathie (häufigste Nebenwirkung) und auch Probleme mit der Haut. Deshalb kommt es auch dazu, dass Patienten die Therapie mit Thalidomid abbrechen. Das Problem bei der Neuropathie ist, dass neben den Gefäßen auch die Nerven nicht ausreichend versorgt werden, was zu Gefühlsstörungen an Füßen und Händen führen kann. Weitere Nebenwirkungen sind manchmal zittern, Müdigkeit und Kraftlosigkeit. Um die Nebenwirkungen zu verringern, werden die Tabletten z. Bsp. drei Wochen eingenommen und eine Woche wird pausiert. Eine andere Variante ist u.a., dass die Tablette jeden zweiten Tag eingenommen wird. Um die Müdigkeit zu verringern, wird auch empfohlen die Tablette abends einzunehmen.

Ein **weiteres Medikament**, das auch die Gefäßneubildung hemmt, ist das in unseren Kreisen deutlich bekanntere **Bevacizumab (Avastin)**. Hier arbeiten Antikörper gegen einen Rezeptor, der etwas mit der Gefäßneubildung zu tun hat. Die Behandlung mit Bevacizumab erfolgt in einer geringen Dosierung per Infusion. Die Wirkung der Infusion hält über Wochen an, die Halbwertszeit beträgt 18 – 20 Tage. Positive Effekte sind, dass sich der HB-Wert deutlich verbessert, es werden weniger Bluttransfusionen und Eiseninfusionen benötigt, die Blutungen sind weniger und der Blutverlust ist geringer. Auch die Herzbelastung, die ein Problem bei einer Leber- und Lungenbeteiligung sein kann, fällt deutlich geringer aus. Aber auch hier gibt es **Nebenwirkungen, die allerdings deutlich geringer ausfallen als bei einer Behandlung mit Thalidomid**. Zu den Nebenwirkungen gehören erhöhter Blutdruck und Müdigkeit, die jedoch deutlich weniger als bei Thalidomid auftritt. Sehr seltene Nebenwirkungen sind Muskelschmerzen, Eiweiß im Urin, und Kopfschmerzen.

Sowohl Thalidomid, wie auch Bevacizumab sind Off-Label-Medikamente, was bedeutet, dass sie für die Behandlung bei Morbus Osler nicht zugelassen sind und entsprechend bei der Krankenkasse beantragt werden müssen. Einer der Gründe dafür ist, dass die Kosten für ein Zulassungsverfahren mehrere Millionen betragen, diese Kosten jedoch bei der geringen Anzahl von Morbus-Osler-Patienten nicht wieder erwirtschaftet werden können.

Prof. Dempfle berichtete auch von einer Patientin, die eine Lebertransplantation erhalten sollte, wo er im Vorfeld für die OP die Gerinnung abklären sollte. Er wollte jedoch aus seiner Sicht vorher noch einen anderen Weg ausprobieren. Zuerst

behandelte er sie mit Thalidomid was für eine Besserung sorgte, aber Gefühlsstörungen in Füßen und Händen mit sich brachte. Deshalb war der zweite Weg die Behandlung mit Bevacizumab, die bis heute bei ihr erfolgt. Bereits nach vier Infusionen ging es ihr deutlich besser und die Herzleistung hatte sich normalisiert. Die Leberwerte waren deutlich besser. Inzwischen haben sich die Leberwerte komplett normalisiert. Nach vier Infusionen wurde sie von der Transplantationsliste gestrichen.

Ein **weiteres neues Medikament** aus dem Bereich der Onkologie ist **Pazopanib**, das auch als Tablette eingenommen wird. Es führt auch zu den üblichen Verbesserungen bei Morbus Osler. Zu den **Nebenwirkungen** gehören auch Bluthochdruck und Müdigkeit.

Ein **weiteres Medikament ist Propranolol**, ein Betablocker mit Angiogenesehemmender Wirkung. Es ist besonders geeignet für Patienten, die neben dem Morbus Osler auch Bluthochdruck haben.

Prof. Dempfle ging auch kurz auf die **Problematik des Eisenmangels** ein. Eine orale Einnahme kann u.a. zu Bauchschmerzen führen. Seine Empfehlung sind daher eher Brausetabletten als Kapseln. Die Einnahme einer Brausetablette kann man auch dadurch besser gestalten, dass man einen Schluck nimmt und 10 Minuten später den nächsten Schluck. Nimmt man Kapseln ein, so kann jeden zweiten Tag eine Kapsel auch eine Empfehlung sein. Auch Eiseninfusionen sind hier eine Lösungsmöglichkeit.

Zu den **Empfehlungen von Prof. Dempfle** gehörte, dass man möglichst keine Schmerzmittel mit Thrombozyten hemmender Wirkung wie z. Bsp. Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac und Ass100 einnehmen sollte. Auch sollte man andere Thrombozyten hemmende Medikamente wie z. Bsp. Ginko und Omega-3-Fettsäuren vermeiden.

Nach dem Vortrag von Prof. Dempfle folgte noch **eine umfangreiche Diskussion**. Im Rahmen dieser Diskussion waren sich die anwesenden Ärzte einig, dass bei einer Leberbeteiligung zuerst eine Behandlung mit Bevacizumab, dann ggf. eine Embolisation und wenn dann noch erforderlich eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden soll. Wichtig ist, dass man mit der Therapie rechtzeitig beginnt und nicht zu lange auf wünschenswerte Verbesserungen hofft.

Für die **Beantragung bei der Krankenkasse** muss das Krankheitsbild eindeutig geklärt sein, andere Therapien bereits erfolgt sein, eine Indikation muss bestehen und es muss klar sein, dass eine Nutzen-Risiko-Abwägung die Behandlung gerechtfertigt. Auch sollte man die Krankenkassen darauf hinweisen, dass mit dieser Behandlung z. Bsp. die Kosten für Bluttransfusionen und Eiseninfusionen deutlich gesenkt werden können.

Die **Frage nach einer Empfehlung bei Gerinnungshemmern** beschäftigte auch einige anwesende Personen. Die erste Empfehlung sind hier Eliquis und Pradaxa, die gerinnungshemmend wirken und trotzdem weniger Blutungsprobleme als andere Gerinnungshemmer auslösen. Bei Marcumar gingen die Meinungen der anwesenden Ärzte auseinander. Bei Xarelto wurde darauf hingewiesen, dass es eindeutig zu mehr Schleimhautblutungen kommt.

Leider gibt es auch Patienten, die bedingt durch den Morbus Osler Eiseninfusionen benötigen, aber gleichzeitig unter **Hämochromatose** leiden. Hier war **die eindeutige Empfehlung eine Therapie mit Bevacizumab**.

Von den beim Vortrag anwesenden ca. 150 Personen wurden 8 mit Bevacizumab behandelt, drei haben Thalidomid ausprobiert, wovon mindestens einer die Therapie wegen der Nebenwirkungen abgebrochen hat.

Thema: Zähne und Mundschleimhaut bei Morbus Osler

Vortragende Person: Prof. Dr. J. Jackowski

Prof. Dr. Jackowski ist Lehrstuhlinhaber des Lehrstuhls für Zahnärztliche Chirurgie und Poliklinische Ambulanz an der Universität Witten/Herdecke. Er ist Mandatsträger für die Bundesärztekammer im Nationalen Aktionsbündnis für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE).

In der Mundschleimhaut können Teleangiektasien auftreten, die neben Morbus Osler ein Hinweis auf mindestens 22 weitere Erkrankungen sein können.

15% der Seltenen Erkrankungen können sich im Bereich von Gesicht und Mundhöhle manifestieren. Man spricht dann von einer orofazialen Manifestation. Die Veränderungen können in der Mundschleimhaut, bei der Zahnform, in der Struktur der Zähne und auch bei der Anzahl der Zähne auftreten. Krankheitsbedingte Veränderungen können auch so ausfallen, dass im Kindesalter keine Milchzähne und auch keine bleibenden Zähne angelegt sind.

Unabhängig davon, ob die Patienten Morbus Osler haben, gehen zahnärztliche Eingriffe häufig mit Blutungen einher. Dies ist z. Bsp. bei einer professionellen Zahnreinigung häufig der Fall. Wird ein Zahn gezogen (Extraktion), so sind Blutungen auch völlig normal. Häufig kommen Patienten mit massiven Nachblutungen nach einer Zahn- oder Mund-Kiefer-OP in eine Notfallambulanz. Sehr viele angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen gehen mit einer erhöhten Blutungsneigung einher. Prof. Jackowski berichtete in diesem Zusammenhang davon, dass die neuen Gerinnungshemmer zu deutlich weniger Problemen im Zusammenhang mit oralchirurgischen Eingriffen führen.

Liegt eine Thrombozytopenie (Mangel an Thrombozyten=Blutplättchen) im Blut vor, so kann es im Zuge einer Cortison-Behandlung sowohl zu Veränderungen im Zahnwurzelbereich wie auch bei der Mundschleimhaut (z. Bsp. Geschwüren) kommen.



Aus der Sicht von Prof. Jackowski ist bei Patienten mit Morbus Osler neben der klinischen Diagnostik (das Zahnloch, Karies, blutendes Zahnfleisch ...) eine dezidierte radiologische Diagnostik erforderlich. Es ist zum Beispiel möglich, dass der äußere Zahn völlig komplikationslos wirkt, aber an der Wurzel krankhafte Veränderungen vorliegen, die man äußerlich nicht erkennt. Diese Veränderungen werden normalerweise durch ein funktionierendes Immunsystem in Schach gehalten. Kippt das Immunsystem, was bei uns möglich ist, kann es akute Probleme mit sich bringen, zu denen u.a. Schmerzen und Schwellungen gehören. Es kann dadurch auch zu einer Bakteriämie (Anwesenheit von Bakterien im Blutkreislauf) kommen, was für uns sehr gefährlich sein kann.

Bei allen zahnärztlichen Behandlungen, die Blutungen mit sich bringen können (u.a. auch eine professionelle Zahnreinigung), ist eine prophylaktische Antibiose vor allem dann sehr wichtig, wenn eine Lungenbeteiligung nicht definitiv ausgeschlossen ist. Bei der antibiotischen Prophylaxe sollte entsprechend der aktuellen Richtlinien zur Prophylaxe bei erhöhtem Endokarditisrisiko vorgegangen werden.

Dazu gab es auch im Jahr 2018 in den „Zahnärztlichen Mitteilungen“ unter Federführung von Prof. Geisthoff eine Veröffentlichung mit dem Titel „Leberabszess nach PZR“, die Zahnärzte für die Problematik des Morbus Osler sensibilisieren sollte. Im Zuge dieser Veröffentlichung kam es sowohl zu einer vermehrten Kontaktaufnahme von Patienten und Zahnärzten mit der Morbus Osler Selbsthilfe e.V., wie auch zu mehr Überweisungen an die Mundschleimhautsprechstunde mit der Bitte abzuklären, ob die vorhandenen Schleimhautveränderungen Teleangiektasien sind und zu Morbus Osler passen.

Zu den Empfehlungen von Prof. Jackowski gehörte auch, dass Patienten ihre Zahnärzte auffordern sollen, die Mundschleimhaut mitzukontrollieren. Viele krankhafte Veränderungen an der Mundschleimhaut werden ohne eine entsprechende Kontrolle nicht bemerkt und können schlimme Folgen mit sich bringen.

Thema: Innovative Ansätze in der Morbus Osler Forschung

Vortragende Person: Prof. Dr. R. Mandic

Prof. Dr. Mandic ist Leiter des HNO-Forschungslabors am Universitätsklinikum Marburg. Zu den Forschungsschwerpunkten des Labors gehören onkologische Forschungen und Forschungen zu Gefäßanomalien. Die Forschungen zu den Gefäßanomalien erfolgen in enger Zusammenarbeit mit Prof. Geisthoff.

Ein Problem bei der Forschung zu Morbus Osler ist, dass nur wenig HHT-Biomaterial zur Verfügung steht. Das hat zum einen damit zu tun, dass es sich bei Morbus Osler um eine seltene Erkrankung handelt und zum anderen damit, dass nur wenig HHT-Biomaterial wie z. Bsp. Gewebeproben durch chirurgische Eingriffe anfällt. Deshalb sind aussagekräftige Modellsysteme, die sowohl helfen das Krankheitsbild besser zu verstehen wie auch Testmöglichkeiten zum Ausprobieren neuer therapeutischer Ansätze für die Forschung zu Morbus Osler sehr wichtig.

Wie in allen Bereichen, so gibt es auch bei den Forschungsmodellen eine Weiterentwicklung. Noch immer nutzt man teilweise dafür Tierversuche (z. Bsp. beim Mausmodell und auch beim Zebrafisch-Modell). Diese Versuchsmodelle sind z. Bsp. für die Testung potenzieller Morbus Osler Medikamente geeignet.

Aber es gibt mit dem Einsatz von induzierten pluripoten Stammzellen (iPS-Zellen) und der Ultrasound Localization Microscopy neue sehr verlässliche Forschungsansätze, die in der Zukunft Tierversuche wahrscheinlich weiter verringern. Induzierte pluripotente Stammzellen entstehen im Labor und werden aus normalen Gewebezellen durch die Zugabe von genetischen Faktoren unter Einsatz der Genschere CRISPR/CAS9 neu programmiert. Untersuchungen an diesen Zellen bieten den Vorteil, dass an humanen, Patienten-bezogenen Zellen sowohl Studien zur Entstehung und Entwicklung des Morbus Oslers wie auch therapeutische Studien durchgeführt werden können.



Ganz neu ist die Ultrasound Localization Microscopy (ULM) – Methode, bei der das Gefäßsystem selbst mit sehr kleinen Kapillaren und den vorhandenen Fließeigenschaften bildlich dargestellt werden kann. Diese Methode kann u.a. neue Untersuchungsmethoden eröffnen mit deren Hilfe die Einschätzung der Gefäßsituation bei den betroffenen Personen deutlich verbessert wird, was auch eine gezieltere therapeutische Behandlung ermöglicht. Dementsprechend verbinden sich mit dieser Methode sehr große Hoffnungen und Erwartungen.

Thema: Unsere Stiftung

Vortragende Person: Prof. Dr. U. Geisthoff

Die Morbus Osler Stiftung wurde am 30. August 2004 gegründet. Gemäß der Satzung hat die Osler Stiftung u.a. folgende Aufgaben:

- Die Förderung der wissenschaftlichen Forschung über die Entstehung, den Verlauf, die Prävention, die Therapie sowie sonstige Aspekte des Morbus Osler.
- Die Förderung der fachlichen Fortbildung der Ärzte und des ärztlichen Hilfspersonals zu allen Aspekten des Morbus Osler
- Die Aufklärung der Öffentlichkeit über "Morbus Osler" sowie über Möglichkeiten der Vorsorge und Therapie
- Förderung von Initiativen, die dazu dienen, Betroffene und deren Familien zu beraten, aufzuklären und zu unterstützen

In den ersten Jahren war es besonders wichtig Gelder zu sammeln und in der Öffentlichkeit sichtbar zu werden. Im Zuge dessen besuchten Vertreter der Morbus Osler Stiftung Frau Eva Luise Köhler in Berlin im Schloss Bellevue. Frau Köhler war zu diesem Zeitpunkt schon sehr aktiv im Bereich der Seltene Erkrankungen und

unterstützte Projekte, die sich mit Seltenen Erkrankungen beschäftigen. Im Jahr 2009 war der Punkt erreicht, dass die Stiftung beginnen konnte, das erste Projekt zu fördern. Um die Förderung weiterer Projekte in einem effektiven Rahmen zu gestalten war es wichtig im Jahr 2010 Förderrichtlinien zu entwickeln. 2013 startete eine erste Fundraising-Aktion, die sich leider nicht lange hielt.



Im Jahr 2018 startete man eine Ausschreibung für Förderprojekte. Diese erste Ausschreibung erfolgte per Post, eine zweite Ausschreibung erfolgte 2022 per Email. Die Reaktionen auf die Ausschreibung per Post waren umfangreicher. Deshalb soll eine Ausschreibung 2023 wieder per Post erfolgen. Bei der Auswahl der zu fördernden Projekte wird das Kuratorium der Morbus Osler Stiftung von einem wissenschaftlichen Beirat unterstützt. Bisher wurden von der Morbus Osler Stiftung folgende Projekte gefördert:

1. 2009-17 Erstes Forschungsprojekt: PD Dr. Andreas Lux, IR-spektroskopische Diagnostik des Morbus Osler
2. 2012 - 2019 Prof. Dr. Ajay Chavan, Systemische Anwendung von Bevacizumab bei der Behandlung von Patienten mit Morbus Osler
3. 2017 – 2022 Dr. Andorfer, Regensburg, Der Einfluss von Timolol- (Beta-Blocker) Nasenspray auf Nasenbluten bei Morbus Osler
4. 2018-2021 Dr. Cao / Dr. Schnittler, Münster, - Molekulare Analyse der endothelialen Zellkontakte und Zellkontaktdynamik bei HHT
5. 2018 wurde einem Projekt zur Pulmonalarteriellen Hypertonie bei HHT die Förderung zugesagt. Ein Mittelabruf wurde nicht getätigt, da das Projekt anderweitig unter Miteinbeziehung der Pharmaindustrie gefördert wurde.
6. 2018 – 2022 Prof. Dr. Knaus, Berlin, Mutationen in BMP-Rezeptoren beeinflussen die Integrität von Blutgefäßen, indem sie extrazelluläre Matrix und deren Mechanik verändern
7. 2019-2022 Prof. Dr. Löwer, Darmstadt, Quantitative Analyse der ALK1 vermittelten Signalverarbeitung in einzelnen lebenden Endothelzellen in Abhängigkeit von krankheitsbedingten-assozierten Mutationen

Zu den Ausschreibungsrichtlinien gehört auch, dass die jeweiligen Forschungsergebnisse veröffentlicht werden müssen. Da dieser Vorgang zeitaufwendig ist, zieht sich dieser Prozess oft etwas in die Länge.

Auch in Zukunft will die Morbus Osler Stiftung Forschungsprojekte fördern und in der Öffentlichkeitsarbeit aktiv sein. Dazu gehört auch, dass die Morbus Osler Stiftung eine eigene Homepage erhalten soll, an deren Entwicklung derzeit Mitglieder des Kuratoriums und Vorstandes aktiv tätig sind.

Die Morbus Osler Stiftung kann in folgenden Punkten sehr gut Unterstützung von Mitgliedern der Selbsthilfe gebrauchen:

- Mitarbeit im Bereich Fundraising – dazu sollen auch Schulungen stattfinden

- Erfolgsgeschichten von Betroffenen hinsichtlich der bereits geförderten Projekte. Dies richtet sich vor allem an die Betroffenen, die durch die Behandlung mit Bevacizumab und dem Nasenspray mit Timolol eine Besserung erlebten. Besonders schön wäre es, wenn sich hierzu jemand melden würde, der/die mit als erste Person von Prof. Chavan mit Bevacizumab behandelt wurde. Schließlich öffnete sich damals eine ganz neue Tür, die bis heute Patienten hilft.

Thema: Selbstbehandlung des Nasenblutens

Vortragende Person: PD Dr. F. Dröge

Frau Dr. Dröge führte vor, wie man die Nase mit Rapid Rhino selbst tamponieren kann. Dafür muss man sich folgende Dinge verschreiben lassen:

- Pneumatische Niederdrucktamponaden von Rapid Rhino – verschiedene Längen verfügbar
- Destilliertes Wasser 10ml
- Spritze 17 ml

Man sollte sich mindestens einmal zur Probe selbst tamponieren, bevor der Einsatz während starkem Nasenbluten erfolgt.

Anleitung zur Selbsttamponade mit Rapid Rhino

1. Verpackung, in der die Spritze ist öffnen und die Verpackung nicht wegwerfen. „Wanne“ wird noch benötigt
2. Packung mit der Tamponade öffnen
3. Hellblaue Schutzkappe von der Tamponade abziehen
4. Tamponade in die „Wanne“ von der Spritze legen
5. Destilliertes Wasser in die „Wanne“ der Spritze und dabei auf die Tamponade träufeln – Tamponade wird weich und glitschig
6. Tamponade in die blutende Nase schieben. Darauf achten, dass sie waagrecht eingeführt wird.
7. Spritze mit Luft füllen und dann in den Adapter von der Tamponade stecken. Kleiner Widerstand muss dabei überwunden werden.
8. Luft von der Spritze in den Ballon pumpen, bis kein Blut mehr aus der Nase laufen kann.
9. Oberhalb vom Adapter ist ein kleiner Ballon – dieser zeigt an, ob es mit der Luft funktioniert hat.
10. Spritze von der Tamponade entfernen
11. Wenn die Blutung aufgehört hat, kann man die Spritze wieder in den Adapter stecken – wieder Widerstand überwinden
12. Luft mit der Spritze aus der Tamponade herausziehen



13. Tamponade noch 10 – 20 Minuten drin lassen
14. Wenn die Blutung weiterhin aufgehört hat, vorsichtig die Tamponade entfernen.

Hat die Nasenscheidewand ein Loch, so sollte man, auch wenn die Blutung nur in einem Nasenloch auftritt, beide Nasenlöcher tamponieren. Es gibt diese Tamponaden auch in einer Ausführung, die dafür besonders gut geeignet ist.

Diese Tamponade ist u.a. für Reisen und Urlaub besonders zu empfehlen. Man kann beim Befeuchten der Tamponade auch etwas flüssige Tranexamsäure mit auf die Tamponade tropfen.

Thema: Ein Produkt zur Nasenpflege

Vortragende Person: H.-J. Scholz – Regeno GmbH Mannheim

Herr Scholz ist Medizintechniker und selbst Morbus-Osler-Betroffener. Er stellte Produkte aus der Produktreihe Plasma Liquid vor:

- Nasensprüh-Gel
- Ohrentropfen-Gel
- Mundspüllösung

Plasma Liquid ist u.a. geeignet zur Anwendung bei einer Pollenallergie, Atemwegserkrankungen, Herpes und Parodontitis.

Die Plasma Liquid Produkte sind eine Alternative zu Antibiotika. Die Produkte wirken gegen alle relevanten Keime, Bakterien, Viren und Pilzinfektionen. Die Mittel wirken nur lokal und bilden keine Resistenzen. Sie sind auch für Schwangere und Kinder geeignet.

Das Nasensprüh-Gel wirkt in der Nase auch befeuchtend.

Thema: Morbus Osler und Kinder

Vortragende Person: Dr. H.-J. Mager

Die internationalen Leitlinien sehen für Kinder bereits sehr zeitig ein Screening sowohl hinsichtlich einer Lungenbeteiligung als auch auf mögliche CAVMs (Hirn) vor. In Europa sieht man es aber etwas anders. Diese Untersuchungen sind für Kinder sehr belastend. Dementsprechend sollte gut abgewogen werden, ob man diese Untersuchungen wirklich sehr frühzeitig durchführt. Dr. Mager empfiehlt Kinder mit den Untersuchungen so wenig wie möglich zu belasten. Bei Kindern sollte die Sauerstoffsättigung kontrolliert und die Lunge geröntgt werden. **Seine Erfahrungen besagen, dass wenn die Sauerstoffsättigung okay ist (mehr als 96%), besteht keine akute Gefahr.** Das wurde auch durch aktuelle Daten von 2023 bestätigt.

In den Niederlanden werden schon sehr lange Kinder mit Morbus Osler behandelt. Bis 2017 wurden etwas mehr als 400 Kinder hinsichtlich Morbus Osler untersucht. Bei 170 Kindern galt die Diagnose als gesichert, bei 120 Kindern ging man von einem

Verdachtsfall aus und bei 130 Kindern ging man davon aus, dass sie keinen Morbus Osler haben. Bei 50 Kindern wurde ein CT angefertigt, wobei bei 39 Kindern PAVMs gefunden wurden. 33 Kinder wurden embolisiert, bei den anderen Kindern waren die Gefäße zu klein für eine Embolisation. Einige Kinder mussten mehrfach embolisiert werden. So waren es insgesamt 72 Eingriffe. In der Klinik von Dr. Mager werden bei entsprechendem Bedarf und einer möglichen Machbarkeit, Kinder ab dem 4. bzw. 5. Lebensjahr embolisiert.

Bei einem Kind war die Sauerstoffsättigung völlig normal, aber es hatte ernsthafte Symptome (Migräne mit Aura). Wegen der Symptome erfolgte ein Gefäßscreening, das PAVMs aufzeigte. Nach der Embolisation war die Migräne weg.

Es ist möglich, dass bei Kindern die Sauerstoffsättigung normal ist und die Gefäße bei einer Untersuchung auch normal aussehen aber kleine (nicht sichtbare) PAVMs vorliegen. Deshalb wird in entsprechenden Situationen eine antibiotische Prophylaxe empfohlen.

Von den untersuchten Kindern haben inzwischen 233 das Erwachsenenalter erreicht. 31 von ihnen waren bereits embolisiert. Bei einigen der vormals untersuchten Kinder wurde im Erwachsenenalter bei den PAVMs Grad 2 oder 3 festgestellt, bei 30 waren die PAVMs sichtbar. Bei 16 waren sie groß genug um embolisiert zu werden, bei 14 waren sie noch zu klein. Eine Embolisation kann bei ihnen erst später erfolgen.

Neben den PAVMs sind auch die CAVMs (Gefäßfehlbildungen im Hirn) ein wichtiges Thema. Auch hier empfehlen die Internationalen Leitlinien bei Kindern ein Screening. Auch dies wird in Europa anders gesehen. Es kommt in Europa nur sehr selten zu Blutungen, die bei den CVAMs den Ursprung haben. Eventuell ist dies in Amerika auf Grund einer anderen Genvariante anders.

Das Hirnscreening ist deutlich aufwändiger und für Kinder auch anstrengend. Es gibt unterschiedliche CVAMs, die durch den Morbus Osler bedingt sind. Insgesamt liegt das Blutungsrisiko unter 1%. Selten haben Morbus-Osler-Patienten ein Aneurysma im Gehirn, wobei unklar ist, ob das etwas mit dem Morbus Osler zu tun hat. Bisher gibt es dazu keine gesicherten Erkenntnisse.

Um die Frage nach einem Screening des Gehirns zu klären, sollte vorab erörtert werden, ob ein Screening und ggf. eine Therapie dem Patienten helfen würden. Die Behandlung von CVAMs kann erhebliche Komplikationen mit sich bringen. Deshalb ist es wichtig mit den Eltern ein intensives informatives Gespräch zu führen und dann gemeinsam zu entscheiden.

Prof. Geisthoff ergänzte, dass bei Kindern hauptsächlich High-Flow-Fisteln (große CAVM) gefährlich sind. Sie können bei Säuglingen und Kleinkindern sogar zum Tod führen. Hier kann eine Doppler-Ultraschall-Untersuchung über die Fontanelle direkt nach der Geburt Aufschluss geben. Diese Untersuchung ist wenig aufwändig. Allerdings sollte die Untersuchung nur kurz sein, da während der Untersuchung Wärme erzeugt wird und es deshalb auch zur Erwärmung des Gehirns kommen kann.