



Zerebrale kavernöse Malformationen (CCM) in Fragen und Antworten

Teil 1 (Medikamente und Freizeittätigkeiten)

PD Dr. med. Philipp Dammann

Aufgrund der relativen Seltenheit von Kavernomen des zentralen Nervensystems (ZNS) sind Hausärzte, niedergelassene Neurologen und auch Klinikärzte in neurologischen und neurochirurgischen Abteilungen manchmal unsicher, wenn Ihre Patienten spezielle Fragen haben oder ein Kavernom ungewöhnliche Symptome verursacht oder in einem besonders komplexen Bereich des ZNS liegt. Forschungsergebnisse sind rar und häufig nicht eindeutig zu interpretieren. Besonders die Übertragung von Erkenntnissen aus der Grundlagenforschung in den klinischen Alltag und den Alltag des Patienten ist manchmal schwierig. Viele Fragen sind nicht eindeutig zu beantworten und insgesamt gilt, dass wir letztlich zu wenige Patienten im Langzeitverlauf untersucht haben um nach Kriterien der Medizinischen Evidenz belastbare Aussage zu bestimmten Aspekten (Einfluss von Medikamenten, Einfluss von Lebensführung) zu machen¹.

Definitive Antworten werden wir in vielen Fällen also erst in der Zukunft geben können. Trotz allem stehen uns aber mehr und mehr klinische Studien und die eigene klinische Erfahrung zur Verfügung, um auch seltenere gesundheitliche Aspekte für Patienten mit Kavernomen einschätzen zu können. Wir haben uns daher mit dem Patientenportal **www.kavernom.de** zusammengeschlossen, um spezielle Fragen von Patientenseite zu sammeln und diese im Lichte der verfügbaren wissenschaftlichen Studien und klinischen Erfahrungen so weit wie möglich zu beantworten.

Medikamente

1. Welche Medikamente darf ich ausdrücklich nicht nehmen?

Das kommt auf die Situation an. Geht es um das Blutungsrisiko eines Kavernoms, lautet die Antwort zur Zeit: wir wissen es nicht genau. Leider liegen viel zu wenige und keine ausreichend aussagekräftigen Studien vor, um eine klarere Antwort zu geben. Die wenigen bisher vorliegenden retrospektiven Kohorten-Studien zur Einnahme von sogenannten „blutverdünnenden Medikamenten“ (vor allem ASS und Vitamin K-Antagonisten) haben aber *kein Erhöhtes Risiko* für Blutungsereignisse

nahegelegt. Die Patientenzahlen in diesen Studien waren jedoch sehr klein^{2,3}.

*Das führt dazu, dass wir empfehlen, wenn eine **klare Indikation** für die Einnahme eines blutverdünnenden Medikaments vorliegt, dieses auch einzunehmen.*

Zu Unterschieden des Blutungsrisikos zwischen Thrombozytenaggregationshemmern wie ASS oder Clopidogrel, Marcumar oder den sogenannten neuen oralen Antikoagulantien kann entsprechend erst recht nicht belastbar Stellung bezogen werden. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang aber, dass es die pathophysiologisch (Mikro-Thrombosen im Kavernom als Auslöser für Blutungen) zu begründende Hypothese gibt, eine Therapie mit einem „Blutverdünner“ könnte das Blutungsrisiko sogar *senken*.

Hier werden in Kürze erste Ergebnisse einer größeren Observationsstudie publiziert werden.

Was den Einfluss von anderen Medikamenten (z.B. Hormonpräparate, Kortison, NSAR) auf das Blutungsrisiko angeht, können aufgrund nicht vorliegender Studien keine generellen Aussagen gemacht werden. Klinischer Alltag und wissenschaftliche Fallberichte legen jedoch bisher keine besonderen Zusammenhänge nahe. Bei seltenen und potentiell in die Gerinnung und oder Gefäßentstehung eingreifenden Medikamenten, muss immer im Einzelfall entschieden werden. Diese Situation trifft jedoch erfahrungsgemäß auf die meisten Patienten nicht zu. Eine andere Situation besteht bei Patienten mit Krampfanfällen. Hier gilt es Medikamente zu vermeiden, die die



Es liegen zu wenige und zu wenig aussagekräftige Studien vor.



Krampfschwelle senken (z.B. Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva, Antibiotika, etc). Da die Interaktion von Medikamenten mit einer bestehenden Epilepsie abhängig von Dosierung, Ko-Medikation und anderen Faktoren wie Alter ist, muss in jedem Fall der behandelnde Neurologe/Epileptologe Ihre Medikation für Sie abstimmen.

Eine besondere Situation ist die Zeit direkt und mittelfristig nach einer symptomatischen Blutung. Hier kann keine generelle Empfehlung gegeben werden.

Unterschiedliche Faktoren (Größe, Lokalisation der Blutung, extraläsionale Blutung, sicher durch Kavernom verursachte Blutung?, ggf. geplanter operativer Eingriff?, Indikation für „Blutverdünner“) müssen hier individuell berücksichtigt werden. Auch hier ergeben sich erfahrungsgemäß, aufgrund des relativen jungen mittleren Alters von Patienten mit symptomatischen Blutungen, eher selten potentielle Konfliktsituationen mit einer bestehenden Medikation.

2. Wen kann ich fragen, wenn mein behandelnder Arzt nicht weiß, ob ich das Medikament nehmen darf?

Wenden Sie sich dann am besten an eine Klinik mit einer Spezialsprechstunde. Dort haben die beratenden Ärzte Erfahrung mit Seltenen Erkrankungen und können sich, wenn notwendig, einfacher auch interdisziplinär untereinander abstimmen, um das Risiko-Nutzen-Verhältnis des Medikaments für Sie abzuwägen.

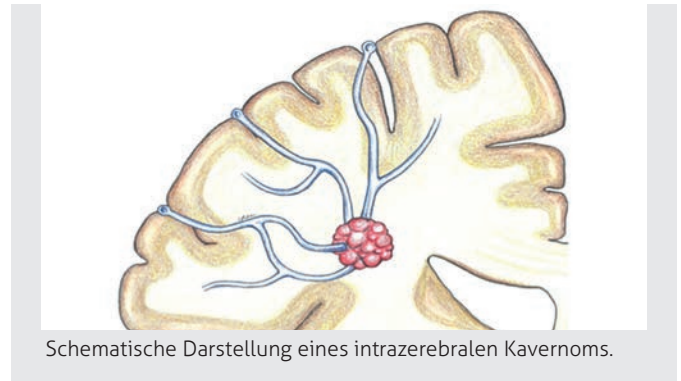
3. Welche Schmerzmittel darf ich nehmen?

Ein grundsätzliches Bedenken (siehe oben) besteht letztlich bei keinem Schmerzmittel. Gegen die Einnahme gängiger Schmerzmittel spricht aktuell keine wissenschaftliche Erkenntnis. Bei Medikamenten, die in das Gerinnungssystem eingreifen (vor allem NSAR), gilt der unter 1. erläuterte Aspekt.

4. Darf ich die "Pille" einnehmen?

Es gibt auch hier keine vorliegenden aussagekräftigen Studien, die einen Zusammenhang untersucht hätten. Auf der anderen Seite gibt es bisher auch keinen indirekten oder pathophysiologischen Anhalt für einen Einfluss der „Pille“.

Wir halten die Einnahme der "Pille" daher für vertretbar.



Schematische Darstellung eines intrazerebralen Kavernoms.

5. Darf ich in den Wechseljahren Hormone nehmen, um die Beschwerden zu lindern?

Hier gilt das Gleiche wie unter Punkt 4. Studien liegen nicht vor. Ein möglicher Einfluss von Hormonpräparaten auf Kavernome ist unklar, es liegen jedoch keine Hinweise für einen solchen vor. Die Einnahme von Hormonpräparaten in den Wechseljahren sollte je nach Beschwerdeintensität gestaltet werden. Ein grundsätzliches Bedenken liegt insgesamt nicht vor.

6. Welche Betäubungsmittel kann ich bedenkenlos verwenden? Lokalanästhesie?

Eine Vollnarkose für einen etwaigen operativen Eingriff ist möglich und hat im Normalfall keinen Einfluss auf das Kavernom.

Gleiches gilt für typische Verfahren der Lokalanästhesie. In seltenen Fällen von schwerwiegenden Symptomen durch eine Kavernomblutung (z.B. Schluckstörung nach Blutung im Hirnstamm-Bereich) sind diese für die Narkoseeinleitung und Durchführung entsprechend individuell zu berücksichtigen.

7. Ist eine Gripeschutzimpfung bei Kavernom-Patienten grundsätzlich empfehlenswert?

Bezüglich der Empfehlung zur Gripeschutzimpfung muss auf die STIKO (siehe z.B. www.rki.de) verwiesen werden. Diese sehen wir komplett unabhängig von einer Kavernom Erkrankung.

8. Gibt es derzeit eine Propanolol-Studie? Wo kann ich mich dazu informieren, wenn Studienteilnehmer gesucht werden?

Propanolol ist ein nicht selektiver Beta-Blocker für den ein möglicher positiver Einfluss auf das Blutungsrisiko



von Kavernomen diskutiert wird⁴. Dies sollte in klinischen Studien (sogenannte Phase II oder III Studien) weiter getestet werden.

Für familiäre Kavernome existiert eine Studie in Italien, die seit April 2018 rekrutiert:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03589014>

Für sporadische und familiäre Kavernome läuft ebenfalls eine Studie seit Mai 2018 an der Universität von Virginia, USA:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523650>

Beide Studien sind Interventionsstudien, bei denen die Patienten entweder Propranolol oder ein Placebo erhalten. Auch in Deutschland ist eine Studie durch unsere Klinik 2018 beantragt und soll nach positivem Finanzierungsbescheid 2019 starten. Über die Studie können Sie sich dann über unsere Spezialsprechstunde (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Neurochirurgie, Telefon 0201 7231230) oder im Internet unter z.B.

◆ www.kavernom.de informieren.

9. Gibt es berechtigte Hoffnungen, dass in absehbarer Zeit ein Medikament verfügbar sein wird, dass die Kavernomentstehung oder deren Wachstum verhindert?

Diese Frage bezieht sich eigentlich ausschließlich auf die familiäre Form der Erkrankung, die einem autosomal-dominanten Erbgang folgt und bei der lebens-

lang Kavernome neu entstehen und somit potentiell zu symptomatischen Blutungen oder einer Epilepsie führen können.

Bei der sporadischen Form der Erkrankung geht es im Gegensatz dazu darum, das Blutungsrisiko eines einzelnen Kavernoms zu senken. Hauptsächlich bei den Kavernomen, die bereits einmal geblutet haben. Für diese ist das Risiko einer (erneuten) Blutung besonders hoch.

Dass die Entstehung neuer Kavernome verhindert werden könnte oder deren Wachstum begrenzt werden kann, ist eine Hoffnung, die vor allem auf tierexperimentellen Studien mit familiären Kavernom-Modellen fußt. Hier haben sich einige Substanzen als potentiell vielversprechend hervorgetan. Ob sie auch beim Menschen Effekte zeigen, bleibt abzuwarten.

Aktuell laufen hierzu Phase II bzw. Phase I Studien. Atorvastatin wird auf seinen Effekt bezüglich der Stabilisierung von Kavernomen nach einem Blutungsereignis hin getestet (familiäre und sporadische Form). Dies geschieht aktuell in einer klinischen Studie der Universität von Chicago, USA, seit September 2018.

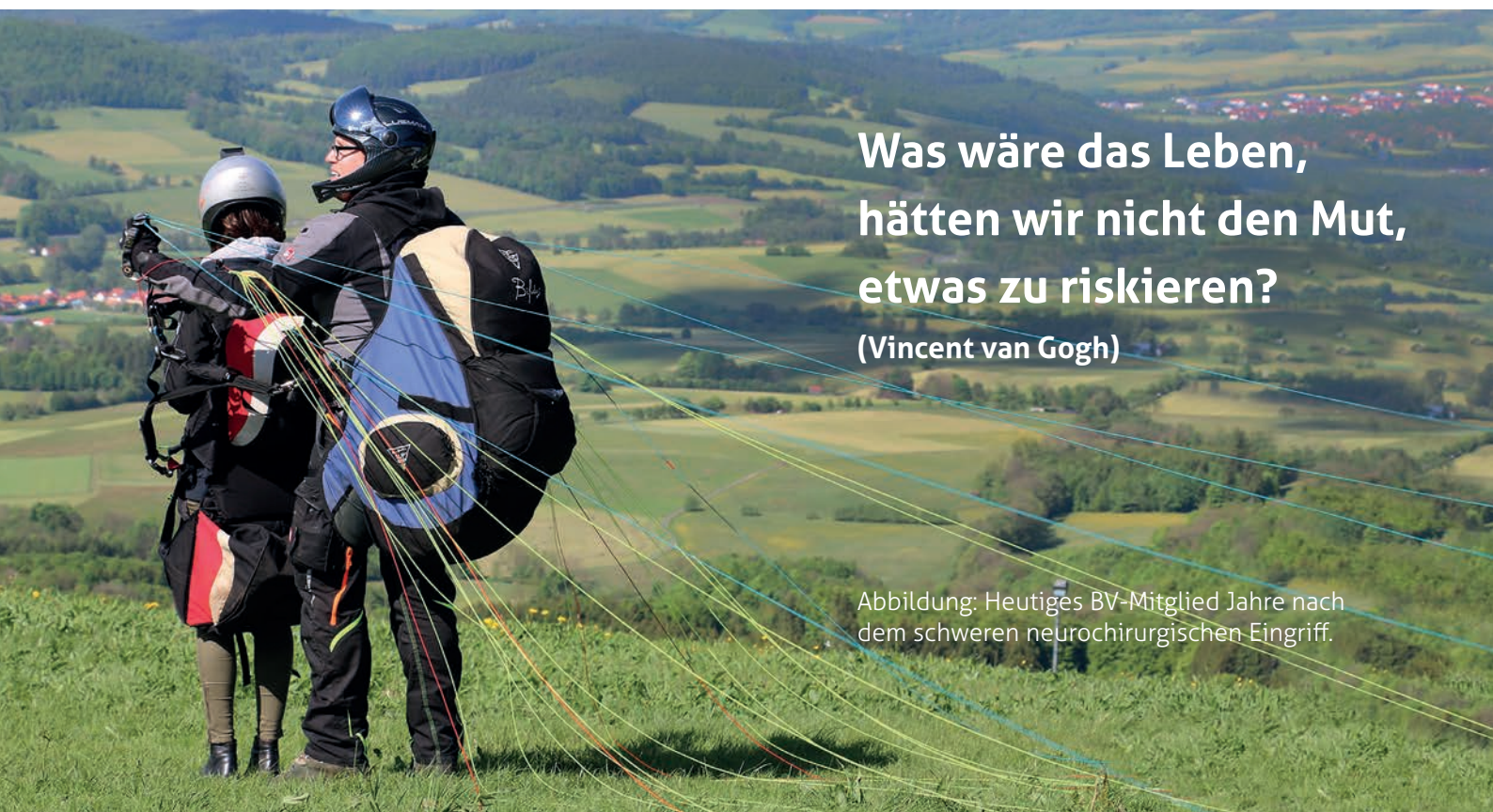
Des Weiteren soll die Sicherheit des Moleküls REC-994 (Tempol) in einer Phase I Studie überprüft werden. Dies berichtet der amerikanische Hersteller, nachdem die FDA einer Testung zugestimmt hat. Wie unter 8. bereits erwähnt, ist auch in Italien eine Studie zur Effektivität von Propranolol begonnen worden.

Es wird eine Frage von einigen Jahren sein, bis die Ergebnisse dieser Studie vorliegen und begutachtet werden können.

**Was wäre das Leben,
hätten wir nicht den Mut,
etwas zu riskieren?**

(Vincent van Gogh)

Abbildung: Heutiges BV-Mitglied Jahre nach dem schweren neurochirurgischen Eingriff.





Freizeittätigkeiten

10. Darf ich Flugreisen machen?

Gegen Flugreisen gibt es prinzipiell keine Einwände.

11. Welchen Einfluss hat große Hitze auf die Gefäßfehlbildungen, sowohl bei Sport in der Sonne, Sauna oder Reisen in heiße Länder?

Ein Zusammenhang mit dem Blutungsrisiko ist nicht beschrieben und ergibt sich auch pathophysiologisch-theoretisch nicht. Eine Besonderheit ist das Saunieren bei Epilepsie, da hier wie bei anderen Tätigkeiten (Schwimmen, Klettern etc.) bei einem auftretenden Krampfanfall ein sekundäres Risiko besteht.

12. Was sollte ich vermeiden? Welche Sportarten sind ungeeignet?

Hier gilt der Grundsatz: wie wichtig ist mir die Tätigkeit für meine Lebensqualität und wie wahrscheinlich ist ein Einfluss auf die Erkrankung?

Es gibt keine Studie, die Tätigkeiten des Alltags in Bezug auf einen solchen untersucht hat. Basierend auf einem möglichen pathophysiologischen Mechanismus/ Zusammenhang (der nicht in Studien untersucht wurde) gibt es jedoch Empfehlungen, folgende Tätigkeiten zu vermeiden: Bergsteigen über 10.000 Fuß ohne Sauerstoff, Rauchen (beides VEGF-Aktivierung), Würge- und Ringsportarten bzw. Sportarten, die den venösen Druck stark erhöhen (z.B. Gewichtheben)¹.

13. Darf ich ins Fitness-Studio und Muskelaufbau-Training machen?

Wie in 12. erwähnt geht es hier um die Verhältnismäßigkeit. Man könnte sich theoretisch ein Szenario vorstellen, bei dem es durch erhöhten venösen Druck während des Bodybuildings (z.B. Bankdrücken mit sehr viel Gewicht) zu einer Blutung kommt. Die Theorie dahinter ist die Verbindung der Kavernome mit dem venösen Blutdrucksystem⁵. Ob es aber wirklich und wenn ja, unter welchen Bedingungen, zu einer Blutung kommen würde, ist unklar und Fallberichte existieren nicht.

Wenn mir ein Patient diese Frage stellt, frage ich ihn, wie wichtig ihm die Tätigkeit für sein Wohlbefinden ist, um dieses hypothetische und ggf. recht kleine Risiko ein-

Wenn du den Eindruck hast, dass das Leben Theater ist, dann such dir eine Rolle aus, die dir so richtig Spaß macht.

(William Shakespeare)



Foto: © Kathrin Sachse

zugehen. Und ich weise darauf hin, dass es wichtig ist, beim Bodybuilding Atemtechniken zu erlernen und zu verwenden, die eben gerade nicht zu stärkeren venösen Druckspitzen führen. Letztlich sollte bei der Entscheidung auch die Lokalisation des Kavernoms und der bisherige Krankheitsverlauf mit einbezogen werden.

14. Darf ich boxen?

Bei einer vorliegenden Epilepsie sollte auf Boxsport verzichtet werden, da die wiederholten Traumen die Krampfschwelle senken. Wie sich Kopftraumen auf das Blutungsrisiko auswirken könnten, ist unklar. Eine schlüssige pathophysiologische Hypothese gibt es hierzu nicht. Es existiert allerdings ein Fallbericht zu Kopftraumen, die bei Kindern mutmaßlich zu einer Kavernom-Blutung geführt haben sollen⁶. Drei von 16 Fällen mit einer Kavernom-Blutung wiesen ein Kopftrauma in der Vorgeschichte auf (Sturz von Stuhl, Stoß an Tischkante, Anprall einer Leiter). Ob es sich tatsächlich um einen Trigger-Faktor handelt oder um eine zufällige Koinzidenz bleibt jedoch sehr fraglich. Es ist eine eher untypische, äußerst seltene Konstellation. Im Allgemeinen sollten Patienten sich bewusst sein, dass der Boxsport zu Mikroblutungen im Gehirn führen kann, wobei dies und



auch die klinische (Langzeit-) Auswirkung von der Intensität und Ausführung des Sports abhängig ist⁷. Die individuelle Entscheidung für oder gegen die Ausführung und Intensität (Amateur-/ Profisport) des Boxsports muss in diesem Kontext und je nach Art der Kavernom Erkrankung (solitär, multiple, etc.) diskutiert werden.

15. Darf ich in der prallen Sonne Fußball spielen? Ist es gefährlich, einen Ball an den Kopf zu bekommen?

Diese Frage ist ein gutes Beispiel für viele Fragen, die uns in der Sprechstunde gestellt werden. Gibt es eine hundertprozentige Sicherheit, dass in einer hypothetischen Situation ein eventuelles Problem mit einem Kavernom auftritt? Sie werden immer ein gewisses Risikopotential konstruieren können.

Unsere Patienten sollten jedoch lernen, dass in den meisten Fällen mit einem (oder mehreren) asymptomatischen oder milde symptomatischen Kavernom(en) ein normales Leben mit normaler körperlicher Belastung möglich ist.

Dazu gehört auch ein Fußballspiel in der Sonne, bei dem man auch mal einen Ball abbekommen könnte. Das trifft auf die meisten unserer Patienten zu.

16. Darf ich Kopfstand machen wie z.B. im Yoga oder Bodenturnen?

Siehe Frage 15. Gegen Yoga-Übungen oder Bodenturnen besteht im Grunde kein nachvollziehbarer Einwand. Fallberichte oder Studien existieren hier nicht.

17. Darf ich tauchen (Luft anhalten und zwei Meter tief oder richtig tauchen mit Sauerstoffflasche)?

Analog zu den Empfehlungen für Patienten mit Epilepsie empfehlen wir, das Gerätetauchen (Scuba Diving) zu vermeiden¹. Gegen einfaches Schnorcheln spricht jedoch nichts. Patienten mit Epilepsie sollten Wassersport generell nicht allein/ unbeaufsichtigt durchführen.

18. Darf ich ins Hochgebirge? Hat der veränderte Luftdruck einen ungünstigen Einfluss?

Es existiert die theoretische Empfehlung, extremes Bergsteigen in großen Höhen (über 3000) ohne Sauerstoff zu

Informationsportal für zerebrale Kavernome



Unter dem Dach des Bundesverbandes
Angeborene Gefäßfehlbildungen e.V.

Bitte schicken Sie uns für den zweiten
Teil dieser gemeinschaftlichen Arbeit
Ihre Fragen zu zerebralen Kavernomen:

Informationsportal für zerebrale Kavernome

Kathrin Sachse

◆ sachse@angiodyplasie.de

vermeiden¹. Wie wahrscheinlich und signifikant ein potentiell negativer Einfluss sein könnte, ist jedoch unklar. Das bedeutet im Gegensatz, dass die meisten Freizeittätigkeiten im Gebirge unproblematisch sind.

Literatur:

1. Akers A, Al-Shahi Salman R, I AA, et al. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery* 2017; 80: 665-680. DOI: 10.1093/neuros/nyx091.
2. Flemming KD, Link MJ, Christianson TJ, et al. Use of antithrombotic agents in patients with intracerebral cavernous malformations. *J Neurosurg* 2013; 118: 43-46. DOI: 10.3171/2012.8.JNS112050.
3. Schneble HM, Soumare A, Herve D, et al. Antithrombotic therapy and bleeding risk in a prospective cohort study of patients with cerebral cavernous malformations. *Stroke* 2012; 43: 3196-3199. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.668533.
4. Zabramski JM, Kalani MY, Filippidis AS, et al. Propranolol Treatment of Cavernous Malformations with Symptomatic Hemorrhage. *World Neurosurg* 2016; 88: 631-639. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.11.003.
5. Little JR, Awad IA, Jones SC, et al. Vascular pressures and cortical blood flow in cavernous angioma of the brain. *J Neurosurg* 1990; 73: 555-559. DOI: 10.3171/jns.1990.73.4.0555.
6. Fanous AA, Jowdy PK, Lipinski LJ, et al. Association between trauma and acute hemorrhage of cavernous malformations in children: report of 3 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2016; 18: 263-268. DOI: 10.3171/2016.3.PEDS15517.
7. Lee JK, Wu J, Banks S, et al. Prevalence of Traumatic Findings on Routine MRI in a Large Cohort of Professional Fighters. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 1303-1310. DOI: 10.3174/ajnr.A5175.