

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

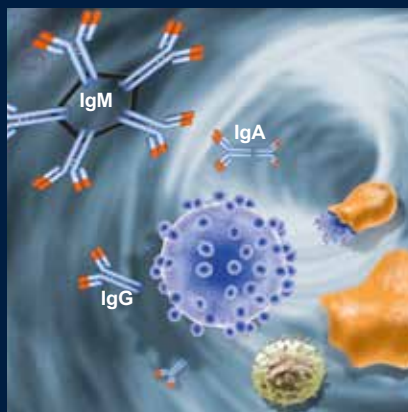
3. Ausgabe 2020
3,50 Euro

Prostatakarzinom



■ Therapeutische Apherese

| Autoantikörper und Schwangerschaft
| Multiple Sklerose



■ Infektiologie

| Schwere virale Pneumonie
| Antikörnernachweis SARS-CoV-2



■ Knochenerkrankungen

| Osteoporose
| Aggressiver Gelenktumor (TGCT)

- 3 ■ **Minimalinvasive Lungenkrebschirurgie**
Dr. med. Patrick Zardo
Dr. med. Henning Starke
- 6 ■ **Phenylketonurie: Eine schwere angeborene Stoffwechselstörung**
Dr. med. Johannes Krämer
- 9 ■ **Operative Maßnahmen bei Hämophilie-Patienten**
Prof. Dr. med. Guido Fechner
Dr. med. Georg Goldmann
- 12 ■ **Apherese bei Multipler Sklerose**
PD Dr. med. Johannes Dorst
- 16 ■ **Osteoporose – eine chronische Erkrankung**
Prof. Dr. med. Lorenz C. Hofbauer
PD Dr. med. Elena Tsourdi
- 19 ■ **Autoantikörper in der Schwangerschaft**
Prof. Dr. med. Harald Prüß
- 22 ■ **Prostatakrebs**
Prof. Dr. med. Stefan Siemer
- 25 ■ **Magnetresonanzt-gesteuerter fokussierter Ultraschall (MRgFUS)**
Prof. Dr. med. Ullrich Wüllner
- 28 ■ **Klonale Mastzellerkrankungen als Ursache schwerer Anaphylaxien**
PD Dr. med. Frank Siebenhaar
- 31 ■ **Hautkrebsvorstufe „Aktinische Keratose“**
Dr. med. Ricarda Kost
Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth
- 34 ■ **Die Barorezeptorstimulation bei schwerer Herzinsuffizienz**
PD Dr. med. Bert Hansky
- 37 ■ **SARS-CoV-2**
Prof. Dr. med. Felix Herth
- 40 ■ **Detektion von Antikörpern gegen SARS-CoV-2**
Dr. med. Dr. rer. nat. Dieter Münstermann
Kristin Meyer-Schlinkmann PhD
- 43 ■ **Tenosynoviale Riesenzelltumoren**
Prof. Dr. med. Sebastian Bauer
- 46 ■ **Testosteronmangel des Mannes**
Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
- 49 ■ **Sofortrekonstruktion der Brust**
Prof. Dr. med. Andree Faridi
- 52 ■ **Therapieansätze bei schweren ambulant erworbenen viralen Pneumonien (CAP)**
PD Dr. med. Helene Häberle



Liebe Leser,

das Prostatakarzinom zählt zu den häufigsten bösartigen Tumoren des Mannes und stellt die dritthäufigste krebssbedingte Todesursache dar. Der größte Risikofaktor an einem Karzinom der Vorsteherdrüse zu erkranken ist neben genetischen und hormonellen Faktoren ein fortgeschrittenes Lebensalter.

In Deutschland haben Männer ab dem 45. Lebensjahr die Möglichkeit, eine Früherkennungsuntersuchung in Anspruch zu nehmen. Diese beinhaltet eine digitale rektale Tastuntersuchung der Prostata, einen transrektalen Ultraschall als ergänzendes bildgebendes Verfahren und die Bestimmung spezifischer Laborwerte wie dem Prostata-spezifischen Antigen. Die jeweilige Malignität eines Tumors korreliert mit seiner Aggressivität und mit dem Zeitpunkt der Diagnose. Bei einer weiteren Progression der Tumorerkrankung besteht ein nicht zu unterschätzendes Risiko einer Metastasenbildung im gesamten Organismus. Eine frühzeitige Diagnose bietet den größtmöglichen Schutz vor systemischen Folgen. In diesem Zusammenhang soll noch einmal explizit auf die gesetzlich ermöglichte Vorsorgeuntersuchung hingewiesen werden.

In den meisten Fällen kann durch eine operative Entfernung der Vorsteherdrüse eine endgültige Heilung des Patienten erreicht werden. Bei der radikalen Prostatektomie werden neben der Prostata auch die Samenblase und ein Teil des Samenleiters sowie wenn medizinisch erforderlich zusätzlich die lokalen Lymphknoten entfernt. Dieser Eingriff wird heutzutage hauptsächlich minimal-invasiv und schonend durchgeführt. Moderne laparoskopische Verfahren minimieren das Risiko für postoperative Folgen wie Inkontinenz und Impotenz erheblich. Durch die Roboter-assistierten Operationstechniken konnten in den letzten Jahren die Komplikationsraten deutlich gesenkt werden. Prof. Dr. med. Stefan Siemer, erster Vorsitzender der „Deutschen Gesellschaft für Roboterassistierte Urologie e. V.“ leitet das Deutsche DaVinci Zentrum in Homburg. Auch im Universitätsklinikum Bonn werden urologische Roboter-assistierte Operationstechniken in einem interdisziplinären Team angeboten. Das erlaubt im Bereich der Hämophilie ein individualisiertes hämostaseologisches Therapiemanagement der urologischen Patienten durch Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg und Dr. med. Georg Goldmann.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.

Durch die Kombination von neuester Technik
und ökologischen Materialien sowie dem
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.

Forum Sanitas liegt der Landesbibliothek der Westfälischen Wilhelms Universität Münster
als Pflichtlektüre vor.

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Prof. Dr. med. S. Bauer, PD Dr. med. J. Dorst,
Prof. Dr. med. A. Faridi, Prof. Dr. med. G. Fechner,
Dr. med. G. Goldmann, PD Dr. med. B. Hansky,
PD Dr. med. H. Häberle, Prof. Dr. med. F. Herth,
Prof. Dr. med. L. C. Hofbauer, Dr. med. R. Kost,
Dr. med. J. Krämer, K. Meyer-Schlinkmann PhD, Dr. med.
Dr. rer. nat. D. Münstermann, Prof. Dr. med. H. Prüß,
PD Dr. med. F. Siebenhaar, Prof. Dr. med. S. Siemer,
Dr. med. H. Starke, Prof. Dr. med. E. Stockfleth,
PD Dr. med. E. Tsourdi, Prof. Dr. med. U. Wüllner,
Dr. med. P. Zardo, Prof. Dr. med. M. Zitzmann

Layout

Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn
Elke Brosch, Michael Meermeyer,
Melanie Schmidt | prepress
forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer, Melanie Schmidt

Webdesign

Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster | Internet Service

Heiko Garzosch, h.garzosch@forum-sanitas.com

Bezug | Verteilung

Leserzirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH
christine.boeddeker@bonifatius.de

Copyright

Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf.
Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art
sind – auch lediglich auszugsweise – nur mit
Genehmigung der Chefredaktion oder der jeweiligen
Autoren gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig.
Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen nicht
in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar.
Für unverlangt eingesandte Manuskripte und
Bildmaterial wird keine Haftung übernommen.



Minimalinvasive Lungenkrebschirurgie



In Europa stellt das Bronchialkarzinom (Lungenkrebs) mit jährlich über 400.000 Neuerkrankungen und mehr als 350.000 Todesfällen noch immer die häufigste Krebs-assoziierte Todesursache dar und ist für etwa 20 % aller Krebstodesfälle verantwortlich. Bundesweit erkrankten im Jahr 2014 etwa 19.300 Frauen und 34.500 Männer an bösartigen Tumoren der Lunge – 15.524 Frauen sowie 29.560 Männer verstarben daran.

Einleitung

Es wird zwischen dem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs (non small cell lung cancer, NSCLC) und dem kleinzelligen Lungenkrebs (Small Cell Lung Cancer, SCLC) unterschieden, das gilt auch für Verlauf und Therapie. Die meisten Patienten mit der Diagnose „Lungenkrebs“ sind vom einen nicht-kleinzelligen Tumor betroffen.

Stadien-übergreifend ist die Prognose mit einem zu erwartenden 5-Jahres-Überleben von etwa 20 % bei Frauen und 15 % bei Männern unverändert schlecht, und noch immer bietet die operative Entfernung bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) in frühen Stadien die beste Chance auf Heilung.

Video-assisted thoracic surgery, VATS

In den vergangenen Jahren hat sich die minimalinvasive Lungenchirurgie (Video-assisted thoracic surgery, VATS) entgegen anfänglicher Skepsis international als Standardverfahren etabliert und gewinnt zunehmend auch in Deutschland an Bedeutung. Seit Erstbeschreibung einer vollständigen Lungenlappenentfernung mittels minimalinvasiver Technik („VATS-Lobektomie“) durch Giancarlo Roviaro Anfang der 1990er-Jahre, konnte das Verfahren in den vergangenen Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt werden. Vermeintliche Argumente gegen videoassistierte onkologische Operationen an der Lunge, wie eine mögliche suboptimale Übersicht während des Eingriffes oder Bedenken hinsichtlich der notwendigen Radikalität, wurden durch eine Vielzahl klinischer Studien widerlegt. Inzwischen gilt dieses Operationsverfahren den klassischen „offenen“ Techniken aus onkologischer Sicht als ebenbürtig, und bietet zusätzlich relevante Vorteile für die Patienten in der postoperativen Phase. So haben Patienten nach VATS-Lobektomie nicht nur deutlich weniger Schmerzen, sondern leiden seltener unter Vorhofflimmern, Atelektasen, Luftlecks sowie Pneumonien, was in Summe zu kürzeren stationären Liegezeiten führt.

Onkologische Lungenchirurgie unter Spontanatmung

Gleichzeitig ist es bei ausgewählten Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion inzwischen möglich, gänzlich auf Intubation und maschinelle Beatmung zu verzichten, und so eine anatomische Lungenresektion unter Spontanatmung („niVATS“, non-intubated VATS) durchzuführen. Hierdurch werden beschriebene Nachteile wie Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine, mechanischer Schaden auf Alveolarebene durch Barotrauma und Atelektasenbildung der abhängigen Lunge z. B. durch Gabe von Muskelrelaxantien vermieden.

Diego Rivas berichtete 2014 über die Durchführung der ersten uniportalen niVATS, bei der die gesamte Intervention über einen einzelnen ca. 3 cm langen Schnitt („uniportal“) unter lokaler Betäubung erfolgte. An der Medizinischen Hochschule Hannover führten wir 2018 die ersten niVATS-Lobektomien in Deutschland durch. In den vergangenen 2 Jahren sind insgesamt über 30 wissenschaftliche Arbeiten zu diesem Themenkomplex veröffentlicht worden.

Asiatische Arbeitsgruppen, insbesondere die um Jin-Shing Chen aus Taiwan, sind mit eindrucksvollen Fallzahlen führend bei dieser Operationstechnik. Dennoch wird das minimalinvasive Verfahren, global betrachtet, noch immer viel zu selten eingesetzt.

Tendenziell sind niVATS-Lobektomien hinsichtlich der Zeit der stationären Aufenthalte, der Dauer der Operation, Drainageliegezeiten, Komplikationen und auch Sterblichkeit den offenen chirurgischen Verfahren überlegen, aber es mangelt bis dato noch an verlässlichen wissenschaftlichen Daten. Erkennbar ist eine große Akzeptanz für die Durchführung kleinerer Eingriffe unter Spontanatmung, während die eigentliche anatomische Lungenresektion in dieser Form aktuell nur an wenigen Zentren durchgeführt wird.

Erfreulicherweise zeigt eine aktuelle Erhebung an deutschen thoraxchirurgischen Kliniken, dass die niVATS hierzulande bereits an verschiedenen



Dr. med. Patrick Zardo



Dr. med. Henning Starke



duralkatheters oder eines alternativen Regionalverfahrens (Erector spinae-Block, Paravertebralblock, ggf. Katheteranlage) unter sonographischer Kontrolle erfolgt. Nach klassischer Seitenlagerung des Patienten führen wir noch vor dem sterilen Abwaschen des Operationsfeldes eine ausgiebige Lokalanästhesie im 4. Interkostalraum (Operationszugang) durch. Hierdurch wird die erforderliche Einwirkzeit der Lokalverfahren auf jeden Fall eingehalten. Auf die Anlage von Blasenkathe tern, arteriellen Blutdruckmessungen und zentralen Verweilkathetern kann gänzlich verzichtet werden. Es erfolgen lediglich die nicht invasive Messung der Sauerstoffsättigung und des Blutdrucks sowie eine EKG-Ableitung.

Intraoperative Phase

Während des Eingriffs erhält der Patient zur Abschirmung eine Analgosedierung mit titrierter Gabe von Dexmedetomidin (Sedativum) und einem kurzwirksamen Opiat. Dexmedetomidin ist ein selektiver alpha-2-Rezeptor-Agonist mit sedierenden, schmerzlindernden, sympatholytischen und muskelentspannenden Eigenschaften, der eine Sedierungstiefe erlaubt, die ein Erwecken des Patienten durch verbale Stimulation noch zulässt. Ergänzt durch den gezielten Einsatz eines Opioids wird eine hervorragende Analgosedierung erreicht, die für diese Art der Intervention sehr gut geeignet ist.

Unter Spontanatmung und Sauerstoffsufflation erfolgt dann die Anlage einer ca. 3 cm langen Inzision in Höhe des 4. Interkostalraumes sowie das Einbringen der 10mm/ 30°- Optik über einen einliegenden Weichgewebs-Retractor. Da auch die Optik über den einzigen Zugang eingebracht werden muss, sorgt dieser Retraktor für optimale Sichtverhältnisse, indem ein Verschmieren durch das Unterhautfettgewebe zuverlässig verhindert wird. Entscheidend für den Erfolg der Operation ist eine selektive Blockade des Nervus vagus unter direkter Sicht im paratrachealen Bereich, da so der Hustenreiz für die Dauer der Intervention unterdrückt werden kann.

Für dieses besondere Operationsverfahren ist neben der Expertise des Chirurgen modernes Equipment unerlässlich. Wir verwenden für diese Technik spezielle Operationsinstrumente, eine hochauflösende Optik sowie die aktuelle 7 mm Endo-Stapler-Generation mit Präzisionsspitze und regelhaft Ultraschallinstrumente, wie beispielsweise die Harmonic HD-1000i (Ethicon®), um eine schnelle und saubere Präparation zu ermöglichen.

Der Eingriff an sich erfolgt wie auch bei der konventionellen VATS durch eine Präparation der relevanten anatomischen Strukturen (Bronchien, Gefäße), die schrittweise mit dem geeigneten Instrument abgesetzt werden. Am Ende des Eingriffs wird der zu entfernende Lungenteil mit den dazugehörigen Lymphknoten mittels reißfestem Bergebeutel aus dem Brustkorb entfernt und zur histologischen Untersuchung eingesandt. Zumeist platzieren wir nun am Ende der Operation noch eine Pleuradrai-

Standorten praktiziert und dem Patienten angeboten wird. Insgesamt 32 Kliniken führen regelmäßig niVATS-Prozeduren durch, in 3 Kliniken erfolgen sogar Lobektomien regelhaft.

Dennoch besteht – trotz eines generell vorhandenen Interesses an dem Verfahren – weiterhin ein immenser Aufklärungsbedarf. Unsere klinischen Erfahrungen in den letzten zwei Jahren mit zahlreichen niVATS-Prozeduren und 8 Masterclass-Kursen mit Live-Operationen vor Ort belegen, dass nach geeignetem Coaching niVATS-Programme mit akzeptablem Aufwand etabliert werden können. Das erhaltene Feedback bestätigt, dass die in minimal-invasiven Operationsverfahren versierten Teilnehmer, im Anschluss mit kleineren niVATS-Prozeduren beginnen konnten, um inzwischen auch komplexe Resektionen durchzuführen. Schlüssel zum Erfolg ist das simultane Coaching von Anästhesisten und Chirurgen, die zu einer eingespielten Einheit formiert werden.

Anatomische Lungenresektion unter Spontanatmung Technische Durchführung

Diese Operationstechnik ist, wie oben erwähnt, aktuell noch spezialisierten Zentren mit besonderer Expertise vorbehalten. Der Verzicht auf eine klassische Intubationsnarkose führt zwangsläufig zu ungewollten Patientenbewegungen. Husten durch intraoperativen Zug an den Atemwegen, Zwerchfellexkursionen sowie Mediastinalshift werden, anders als unter Vollnarkose, nicht unterdrückt. Hierdurch steigt der Anspruch an Operateur und Anästhesist gleichermaßen, was regelmäßige Kommunikation bis hin zum „Verstehen ohne Worte“ voraussetzt. Erst durch eine optimale und zielgerichtete Operationsvorbereitung können diese Eingriffe mit der notwendigen hohen Patientensicherheit durchgeführt werden.

Präoperative Phase

Aktuell sieht unser Konzept die präoperative Inhalation mit Lidocain zur Unterdrückung eines möglichen Hustenstoßes vor (30 Minuten vor der OP), bevor entweder die Anlage eines thorakalen Peri-



Powered Vascular Stapler: Dieses Klammernahtinstrument der neuesten Generation wurde speziell entwickelt, um im engen Thorax den Zugang zu Pulmonalgefäßen zu erleichtern und ein sicheres Absetzen zu ermöglichen.



Harmonic HD1000i: Das Operationsinstrument wurde für komplexe offene und endoskopische Verfahren entwickelt. Die moderne Ultraschalltechnologie ermöglicht eine schnelle und zuverlässige Blutstillung während der Behandlung mit minimaler thermaler Schädigung des umliegenden Gewebes.

nage, wobei in Einzelfällen auch darauf verzichtet werden kann („tubeless VATS“).

Postoperative Phase

Durch den Verzicht auf eine Vollnarkose und den Einsatz eines geeigneten Regionalverfahrens sind die Patienten mit Abschluss des Eingriffs wach und schmerzfrei, sodass sie lediglich für eine kurze Überwachungsphase in den Aufwachraum gelangen. In der Regel kann der Patient nach einer morgendlichen Operation bereits am Nachmittag die erste Mahlzeit einnehmen und erste Schritte gehen. Der durchschnittliche postoperative Aufenthalt im Klinikum beträgt etwa 3 Tage; die allgemeine Patientenzufriedenheit nach der Behandlung ist hoch.

Fazit

Minimalinvasive Operationsverfahren sind aus der modernen Lungenchirurgie nicht mehr wegzudenken. Als logische Weiterentwicklung dieses Konzeptes ermöglicht die nVATS vor allem betroffenen Patienten mit eingeschränkter Lungenfunktion oder fortgeschrittenem Alter die Durchführung einer oftmals kurativen Operation, die dieser Patientenklientel ansonsten verwehrt bleiben würde.

Die nVATS erfordert eine besondere Expertise von Chirurgen und Anästhesisten und ist so noch immer wenigen Zentren in Deutschland vorbehalten.

Literatur

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–1403.
2. Krebs in Deutschland 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2017. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile
3. Nur U, Quaresma M, De Stavola B, Peake M, Rachet B. Inequalities in non-small cell lung cancer treatment and mortality. *J Epidemiol Community Health* 2015; 69:985–92.
4. Roviato G, Rebuffat C, Varoli F, Vergani C, Mariani C, Maciocco M. Videoendoscopic pulmonary lobectomy for cancer. *Surg Laparosc Endosc*. 1992 Sep;2(3):244–7.
5. Valo JK, Kytö V, Sipilä J, Rautava P, Sihvo E, Gunn J. Thoracoscopic surgery for lung cancer is associated with improved survival and shortened admission length: a nationwide propensity-matched study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019 Jun 26.
6. Berry MF, D'Amico TA, Onaitis MW, Kelsey CR. Thoracoscopic approach to lobectomy for lung cancer does not compromise oncologic efficacy. *Ann Thorac Surg* 2014;98:197–202.

7. Falcoz PE, Puyraveau M, Thomas PA, Decaluwe H, Hürtgen M, Petersen RH et al. ; ESTS Database Committee and ESTS Minimally Invasive Interest Group. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:602–9.



Von links nach rechts: Dr. N. Zinne, Dr. I. Kropivniskaya, S. Pieplow, M. B. und I. M. (erste nVATS-Lobektomie-Patientinnen in Deutschland), Dr. P. Zardo, A. Selman.

8. Yan TD, Cao C, D'Amico TA, Demmy TL, He J, Hansen H, Swanson SJ, Walker WS; International VATS Lobectomy Consensus Group. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy at 20 years: a consensus statement. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014 Apr;45(4):633–9
9. McKenna RJ Jr, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg*. 2006 Feb;81(2):421–5
10. Phillips JD, Bostock IC, Hasson RM, Goodney PP, Goodman DC, Millington TM, Finley DJ. National practice trends for the surgical management of lung cancer in the CMS population: an atlas of care. *J Thorac Dis*. 2019 Mar;11(Suppl 4):S500–S508.
11. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-0070L_I_S3_Lungenkarzinom_2018-03.pdf
12. Vansteenkiste, J., et al., 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014. 25(8): p. 1462–74.
13. Bach, P.B., et al., Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012. 307(22): p. 2418–29
14. National Lung Screening Trial Research, T., et al., Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011. 365(5): p. 395–409.
15. Stang A, Schuler M, Kowall B, Darwiche K, Kühl H, Jöckel KH. Lung Cancer Screening Using Low Dose CT Scanning in Germany. Extrapolation of results from the National Lung Screening Trial. *Dtsch Arztebl Int*. 2015 Sep 18;112(38):637–44

Informationen

- Prof. Dr. med. Axel Haverich
Dr. med. Patrick Zardo
Dr. med. Norman Zinne
Alaa Selman
Klinik für Herz-, Thorax-, Transplantations- und Gefäßchirurgie
Dr. med. Henning Starke
Dr. med. Jan Frederik Karsten
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
PD Dr. med. Heiko Golpon
Klinik für Pneumologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover
www.mhh.de
- Johnson & Johnson Medical GmbH
Hummelsbütteler Steindamm 71
D-22851 Norderstedt
www.jnjmedicaldevices.com/de-DE
- www.krebsgesellschaft.de
- www.krebsinformationsdienst.de

Phenylketonurie

Eine schwere angeborene Stoffwechselstörung

Neue Therapieoptionen

Einleitung

Die Phenylketonurie (PKU) entsteht aufgrund eines genetischen Defekts der Phenylalaninhydroxylase, der zu einer Störung des Abbaus von Phenylalanin führt. Daraus resultiert ein hoher Phenylalaninplasma Spiegel $>1000\mu\text{mol/l}$ (Normwert $<120\mu\text{mol/l}$). Die mittlere Häufigkeit in Europa liegt bei etwa 1:10.000 Lebendgeburten, wobei sich starke regionale Unterschiede zeigen. In Deutschland entspricht die Inzidenz etwa dem europäischen Durchschnitt, wohingegen skandinavische und afrikanische Länder weniger betroffen sind. Ein besonders häufiges Auftreten beobachtet man in Irland, Italien und der Türkei (bis zu 1:4000 Geburten).

Die ausgeprägte Neurotoxizität des Phenylalanins führt im Kindesalter zu einer Entwicklungsstörung und langfristig zu einer schweren geistigen Behinderung. Da in Folge der Stoffwechselstörung kein Tyrosin zur Verfügung steht, kann nicht ausreichend Melanin gebildet werden. Entsprechend führt der ausgeprägte Tyrosinmangel bei der klassischen PKU zu ungewöhnlich heller Haut und hellen Haaren. Der Zusammenhang zwischen hohen Phenylalaninplasma Spiegeln und einer kognitiven Beeinträchtigung ist seit 1934 bekannt. Bereits 1956 bewies der deutsche Kinderarzt Horst Bickel die positiven Einflüsse einer diätetischen Behandlung. Die PKU war die erste Erkrankung, nach der im Rahmen eines Screenings bei klinisch noch symptomfreien Neugeborenen seit 1961 flächendeckend gesucht wird. Durch die frühe Erkennung der Erkrankung im Neugeborenen Screening und durch rechtzeitiges Einleiten einer Behandlung können die langfristigen Folgen heutzutage weitgehend vermieden werden.

Einteilung



Dr. med. Johannes Krämer

Je nach Höhe der Phenylalaninplasma Spiegel (Phe-Spiegel) lassen sich verschiedene Ausprägungen der PKU unterteilen. Ab einer Restaktivität der Phenylalaninhydroxylase von ca. 5 % der Wildtypaktivität resultieren nur leicht erhöhte Phe-Spiegel von 120 bis $600\mu\text{mol/l}$ (Hyperphenylalaninämie). Ein Monitoring der Phe-Spiegel in besonderen Stoffwechselsituationen (Fastenperioden, banale Infekte, fieberhafte Erkrankungen) offenbart häufig dennoch eine Therapieindikation, die insbesondere bei geplanter



Schwangerschaft, streng umgesetzt werden muss. Bei initialen Phe-Spiegeln zwischen 600 und $1200\mu\text{mol/l}$ kann die Diagnose einer milden PKU gestellt werden. Phe-Spiegel über $1200\mu\text{mol/l}$ werden als klassische PKU bezeichnet. Diese rein metabolische Einteilung ist häufig durch die frühe Diagnosestellung im Rahmen des Neugeborenen Screenings nicht möglich, da die Diagnosestellung und der Therapiebeginn häufig schon vor Erreichen der maximalen Phe-Spiegel im Plasma eingeleitet werden können und müssen. Alternativ erlaubt auch die später ermittelte maximale Phe-Toleranz oder die genetische Untersuchung eine exakte Einordnung.

Genetik

Die Vererbung der PKU erfolgt autosomal-rezessiv. Das Gen PAH wird auf dem langen Arm des Chromosom 12 codiert (12q22-q24.2). Der einfache Überträger mit heterozygotem Mutationsnachweis bleibt lebenslang symptomfrei. Die Häufigkeit des reinen Überträgerstatus in Europa liegt bei ca. 2 %. Nachkommen zweier Überträger einer PAH-Mutation sind rein rechnerisch zu 25 % an einer PKU erkrankt. Durch einen entsprechenden Mutationsnachweis und Datenbanken mit bekannten PAH-Mutationen ist eine prognostische Einschätzung und die Klärung möglicher Therapieoptionen möglich.

Neurokognitive Beeinträchtigungen im Kindesalter

Bereits ab dem ersten Lebensmonat lassen sich bei unbehandelten Kindern schwere Folgen der erhöhten Plasma Spiegel erkennen. Initial fallen die Kinder durch Übererregbarkeit (Hyperexzitabilität), Trinkschwäche und epileptische Anfälle auf. Im weiteren Verlauf kommen die Folgen der fortwährenden Neurotoxizität des Phenylalanins zum Tragen. Im Extremfall zeigen sich eine Erhöhung des Muskeltonus sowie eine spastische Bewegungsstörung, insbesondere eine Gangstörung. Regelmäßig findet sich eine, von der Dauer und Höhe der Phe-Exposition abhängige, kognitive Beeinträchtigung (Intelligenzminderung bis zur geistigen Behinderung) sowie Symptome einer Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörung.

Neurokognitive Beeinträchtigungen im Erwachsenenalter

Obwohl die schwerwiegendsten Folgen im Kindesalter zu erwarten sind, sehen die aktuellen Empfehlungen eine lebenslange Behandlung der PKU vor. Ein häufiges Problem ist der Verlust der Therapieadhärenz im Jugend- und Erwachsenenalter, da die meisten Patienten keine unmittelbaren Folgen erhöhter Phenylalaninspiegel wahrnehmen können. Diese Patientengruppe zeigt ein typisches Muster neurokognitiver Beeinträchtigungen. Obwohl die meisten Patienten in der Lage sind Berufsqualifikationen bzw. Hochschulabschlüsse zu erwerben, zeigen sich häufig Auffälligkeiten bei schlecht eingestellten erwachsenen PKU-Patienten.

Insbesondere Probleme der Aufmerksamkeit, der kognitiven Flexibilität, des Arbeitsgedächtnisses, der Handlungsplanung und der Affektkontrolle lassen sich in gezielten Testungen regelhaft feststellen. In verschiedenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass diese, valide messbaren Parameter, unter Reduktion der Phenylalaninplasmaspiegel verbessert werden konnten.

Pathogenetisch gut erklärbar ist außerdem das gehäufte Auftreten von Depressionen, Angststörungen und Stimmungsinstabilität bei erwachsenen PKU-Patienten. Durch den gemeinsam genutzten Aminosäuretransporter vom L-Typ (L-Type aminoacid carrier) werden die zur Neurotransmittersynthese genutzten Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin nicht suffizient über die Blut-Hirn-Schranke gebracht und stehen folglich nicht zur Bildung von Serotonin und Dopamin zur Verfügung. Der Dopamin- und Serotoninhaushalt spielt eine zentrale Rolle für die emotionale Stabilität und Entstehung von Depressionen.

Entgegen früherer therapeutischer Konzepte, nach welchen eine PKU im Erwachsenenalter nicht mehr behandlungsbedürftig ist, sieht das aktuelle Vorgehen eine lebenslange Behandlung zur Optimierung der Phenylalaninplasmaspiegel vor.

Phenylalaninembryopathie (maternale PKU)

Die Kinder von PKU-Patientinnen sind bezüglich der Phenylalaninhydroxylaseaktivität in der Regel gesund, dennoch führt die intrauterine Exposition mit toxisch erhöhten Phenylalaninspiegeln durch transplazentaren Übergang von Phenylalanin in den fetalen Kreislauf zu schweren Schädigungen des Fetus. Diese als Phenylalaninembryopathie (auch maternale PKU) bezeichnete Erkrankung umfasst einen kongenitalen Mikrozephalus, eine cerebrale Anlagestörung (Balkenagenesie), eine mentale Retardierung, Herzfehlbildungen sowie eine intrauterine Wachstumsretardierung und ist durch eine strenge präkonzeptionelle Stoffwechselkontrolle (Ziel: Phe-Spiegel $<360\mu\text{mol/l}$) während der gesamten Schwangerschaft vollständig vermeidbar.

Bei guter Stoffwechseleinstellung ist die maternale PKU zu verhindern. Trotzdem ist dieses Störungsbild auch bei Neugeborenen in Deutschland nicht vollständig verschwunden.

Diagnostik

Heutzutage wird die Diagnose überwiegend durch erhöhte Phenylalaninspiegel im Neugeborenen-Screening gestellt. Dennoch ist, insbesondere bei milden Formen, ein falsch-negatives Ergebnis denkbar. Daher sollte bei der Abklärung von geistiger Retardierung eine bisher unentdeckte Phenylketonurie immer ausgeschlossen werden. Die Diagnosestellung erfolgt über den Nachweis erhöhter Phenylalaninplasmaspiegel im Trockenblut oder im Plasma in einem Speziallabor. Die Phenylalaninhydroxylase benötigt als obligaten Kofaktor das Tetrahydrobiopterin (BH₄). Differentialdiagnostisch muss bei erhöhten



Phe-Werten immer eine Störung im Tetrahydrobiopterin-Stoffwechsel ausgeschlossen werden.

Ergänzend ist eine genetische Untersuchung der Phenylalaninhydroxylase (PAH) zu empfehlen, um eine Einordnung der erwarteten Schwere der Erkrankung machen zu können. Eine humangenetische Beratung sowie eine genetische Untersuchung der Eltern sind bei weiterem Kinderwunsch dringend angeraten.

Therapiemöglichkeiten

Referenzwerte

Entgegen früherer Empfehlungen ist die PKU in jedem Lebensalter behandlungsbedürftig, um die Phe-Plasmaspiegel innerhalb der empfohlenen Bereiche zu stabilisieren. Aufgrund der erhöhten Vulnerabilität des sich entwickelnden Gehirns, sind bis zum vollendenden 12. Lebensjahr Phe-Spiegel $<360\mu\text{mol/l}$ einzuhalten. Ab dem 13. Lebensjahr sind lebenslang Zielwerte $<600\mu\text{mol/l}$ höchstwahrscheinlich nicht mit kognitiven Beeinträchtigungen verbunden. Im Falle einer Schwangerschaft (siehe maternale PKU) müssen Grenzwerte $<360\mu\text{mol/l}$ eingehalten werden, um eine Schädigung des Fetus zu vermeiden. Im klinischen Alltag hat sich für Schwangere der Zielbereich von 120 bis $240\mu\text{mol/l}$ bewährt, um im Falle metabolischer Ausnahmesituationen (Hyperemesis Gravidarum, Gestosen) einen Pufferbereich bis zum Erreichen der Neurotoxizitätsgrenze als therapeutisches Fenster zur Verfügung zu haben. In jedem Lebensalter ist eine Verarmung an Phenylalanin (als essentielle Aminosäure) unter Spiegel von $60\mu\text{mol/l}$ zu vermeiden.

Diät

Basis der Behandlung ist seit der Entdeckung der Zusammenhänge im Jahr 1956 eine phenylalaninarme Diät. Prinzipiell wird durch eine Restriktion der Eiweißzufuhr und die Auswahl phenylalanin armer Lebensmittel eine Reduktion der täglichen Phenylalaninaufnahme angestrebt. Einige besonders phenylalaninreiche Lebensmittel (Nüsse, Fleisch) sollten nicht konsumiert werden. Die Kalorienzufuhr wird über natürlicherweise eiweißarme (viele Obstsorten, Blattsalate) oder eiweißreduzierte Speziallebensmittel (Brot, Nudeln, Reis) gedeckt. Die für den Organismus, insbesondere in Entwicklungs- und Wachstumsphasen, essentielle Eiweißzufuhr wird durch Zufuhr von phenylalaninfreien Nahrungsergänzungen (Aminosäuremischungen, meist mit Beimengung von Mikronährstoffen) gewährleistet.

Trotz der einfachen Zusammenhänge ist eine lebenslange Einhaltung von diätetischen Einschränkungen oft schwierig. Insbesondere



in der Adoleszenz gewinnt die zunehmende Eigenverantwortung über die Therapie und der Versuch einer Negierung der Erkrankung, nicht zuletzt aus gruppenspezifischen Aspekten, eine herausragende Bedeutung. Ein häufiges Problem ist dementsprechend der Verlust der Therapieadhärenz im Jugend- und Erwachsenenalter, im Besonderen erschwert durch die Tatsache, dass die meisten Patienten keine unmittelbaren Folgen erhöhter Phenylalaninspiegel wahrnehmen können. Der Verlust der Therapieadhärenz betrifft damit auch alle Frauen mit PKU im gebärfähigen Alter, hier mit erneut zu betonender Relevanz für das ungeborene Kind.

Tetrahydrobiopterinbehandlung und Responsivitätstestung

Seit 2008 ist ein synthetisch hergestelltes Tetrahydrobiopterin (BH4, Sapropterin, Kuvan®) erhältlich, das als exogen zugeführter Kofaktor der Phenylalaninhydroxylase vorhandene Restaktivität des defizienten Enzyms stimulieren kann. Entsprechend der Wirkungsweise sind zur Entfaltung der Wirksamkeit eine gewisse Restenzymaktivität und eine intakte BH4-Bindestelle erforderlich. Daher kommen nur manche PKU-Patienten für eine Behandlung in Frage. Die Wirksamkeit soll durch eine BH4-Responsivitätstestung bei jedem Patienten individuell geprüft werden. Bei Patienten mit klassischer PKU und genetischem Nachweis von zwei funktionellen Null-Allelen kann auf die Testung aufgrund der fehlenden Wirksamkeitsmöglichkeit verzichtet werden. Idealerweise findet die Testung direkt nach der Diagnosestellung statt. Vor Einleitung einer phenylalaninreduzierten Ernährung

erfolgt die Gabe von Sapropterin (10 bzw. 20mg/kg/KG) p.o. und die 6-malige Messung der Phe-Plasmaspiegel innerhalb von 24 Stunden (Stunde 0, 4, 8, 12, 16, 24). Ein Abfall der Phenylalaninplasmaspiegel um >30 % zeigt das Vorliegen mindestens einer BH4-responsiven Mutation an. Kuvan® ist seit 2018 bei Kindern jeglichen Alters zugelassen. Im späteren Alter (auch bei Erwachsenen) erfolgt die Testung durch wiederholte Blutentnahmen über 48 Stunden nach Einnahme von Sapropterin oder über einen Langzeitanwendungsversuch. Ein Abfall der Phe-Spiegel >30 % oder unterhalb des entsprechenden Grenzwertes zeigt hierbei das Therapieansprechen an. Die Behandlung sollte zum Erreichen der Zielwerte und idealerweise auch zu einer deutlichen Steigerung der täglichen Phe-Toleranz führen. Erleichterungen der Diätereinschränkungen sind für die Patienten mit einer signifikanten Steigerung der Lebensqualität verbunden. Gerade bei der Notwendigkeit der auswärtigen Mahlzeiteinnahme (Ganztagesschule, Außendienst) kann oft erst durch diesen Therapieansatz die uneingeschränkte Teilhabe am Schul- und Arbeitsleben ermöglicht werden. Die Behandlung wird in den meisten Fällen langfristig ohne relevante Nebenwirkungen vertragen. Aufgrund der meist weiterhin notwendigen Ernährungsberatung und Phe-Spiegelbestimmungen bleibt die Behandlung einem spezialisierten Stoffwechselzentrum vorbehalten.

Enzymsubstitutionstherapie

Seit 2019 ist ein durch Bakterien synthetisiertes Enzym (Pegvaliase, Palynziq®) zur täglichen subkutanen Injektion bei der Behandlung der PKU zugelassen. Das Enzym Phenylalaninammoniak-Lyase spaltet das im Körper akkumulierte Phenylalanin zu Ammoniak und Zimtsäure. Beides wird unproblematisch über die Leber metabolisiert bzw. über die Niere ausgeschieden. Aufgrund der Wirkungsweise ist der Therapieeffekt unabhängig von der genetischen Konstellation. Die Behandlung ist bei Jugendlichen und Erwachsenen ab dem 16. Lebensjahr zugelassen. Aufgrund der erwarteten Immunogenität ist eine längere Titrationsphase bis zum Erreichen der therapeutischen Dosierung notwendig. Daneben erfolgt in den ersten 6 Monaten eine orale Begleitmedikation (Antihistaminika vom H1- und H2-Typ sowie nicht-steroidale Antiphlogistika). Außerdem ist die Anwesenheit eines geschulten Beobachters jeweils eine Stunde nach Injektion erforderlich. Diese, im Allgemeinen als Sicherheitsmaßnahmen verstandene, Begleitbehandlung kann nach 6 Monaten individuell in Abhängigkeit des Nebenwirkungsprofils deeskaliert werden. Langfristig ist bei der Behandlung mit Pegvaliase eine normale Ernährung ohne diätetische Einschränkungen mit Phe-Plasmaspiegeln innerhalb der Empfehlungen das therapeutische Ziel. Entsprechend dem kurzen Zeitraum seit der Zulassung des Medikaments in Deutschland liegen nur wenige individuelle Erfahrungsberichte vor. Insgesamt scheint die Therapie bei 80 % der Patienten erfolgreich zu sein und bietet insbesondere in der Gruppe der schlecht eingestellten und diätmüden erwachsenen Patienten ein großes Potential. Die Behandlung bleibt auch hier dem spezialisierten Stoffwechselzentrum vorbehalten.

Fazit

Die Phenylketonurie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung des Phenylalaninstoffwechsels. Die ausgeprägte Neurotoxizität des Phenylalanins führt unbehandelt bei Betroffenen im Kindesalter zu einer schweren Entwicklungsstörung und langfristig zu schwerer geistiger Behinderung. Durch die frühe Erkennung der Erkrankung im Neugeborenen Screening und rechtzeitiges Einleiten der Behandlung können die langfristigen Folgen weitgehend vermieden werden. Patienten sollten in einem ausgewiesenen Stoffwechselzentrum mit besonderer Expertise behandelt werden.

Informationen

■ Dr. med. Johannes Krämer
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
der Universität Ulm
Sektion Sozialpädiatrisches Zentrum
und pädiatrische
Neurologie/Stoffwechsel
Eythstr. 24, 89075 Ulm
www.uniklinik-ulm.de/kinder-und-
jugendmedizin

■ BioMarin Deutschland GmbH
Westerbachstraße 28
61476 Kronberg/Ts.
www.biomin.com

Operative Maßnahmen bei Hämophilie-Patienten am Beispiel der Urologie

Moderne urologische Operationstechniken und individualisiertes hämostaseologisches Therapiemanagement

Die Hämophilie ist eines der ältesten, vererbaren Blutungsleiden des Menschen. Betroffene Patienten bluten nach scheinbar banalen Verletzungen oder entwickeln aufgrund von wiederkehrenden Blutungen – insbesondere in Gelenke – früh einen Gelenkschaden und sind dadurch sehr in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Über Jahrzehnte hinweg wurden Operationen an Hämophilen strengstens vermieden und nur im äußersten Notfall durchgeführt. Noch bis in die 1950er Jahre lag die Sterblichkeit hämophiler Patienten nach einer Operation bei über 60 %.



Einleitung

Erst mit der Einführung einer entsprechenden Behandlung mit aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren in den 1970er Jahren sind die Blutungskomplikationen und damit auch die Todesfälle rapide zurückgegangen – die Sterblichkeit lag schließlich um 1980 unter 5 %. Mit dem Fortschritt in der Gentechnologie stehen seit Mitte der 1990er Jahre auch einige gentechnisch hergestellte, sogenannte rekombinante Gerinnungsprodukte, zur Therapie der Bluterkrankheiten zur Verfügung. Neben Faktor Standardpräparaten werden mittlerweile bei den Hämophilie-Patienten zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte – sogenannte EHL (Extended-Half-Life) Faktorprodukte – eingesetzt (siehe Infokasten).

Somit war endlich der Weg frei, um Routineoperationen auch bei dieser speziellen Patientengruppe mit einer vertretbaren Blutungs- und Komplikationsrate durchführen zu können.

Inzwischen konnte durch verschiedene Studien im orthopädischen, aber auch urologischen, allgemein- und viszeralchirurgischen Bereich wissenschaftlich belegt werden, dass Hämophilie-Patienten heutzutage eine mit gesunden Patienten vergleichbare Komplikationsrate haben und keine erhöhte Blutungsrate mehr aufweisen.

Historie der Hämophilie

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die bereits im Talmud erwähnte Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar. Sie

wird auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin der Hämophilie B eine Verbreitung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte. Erstmals systematisch beschrieben wurde die Erkrankung vom amerikanischen Chirurgen John C. Otto 1803. Das Wort „Hämophilie“ wurde erstmals 1828 durch Hopff im Titel seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen“ verwendet. In den 1950er Jahren gelang die Unterscheidung zwischen Hämophilie A (Faktor-VIII Mangel) und B (Faktor-IX Mangel) durch Biggs sowie 1984 die Klonierung der Gene F8 und F9 durch Gitschier. Mit der Entwicklung moderner, lagerbarer und schnell zu applizierender Gerinnungskonzentrate und der Einführung des sogenannten „Home Treatments“ in den USA bzw. der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung in Deutschland durch Egli und Brackmann in den 1970er Jahren gelang es, die Therapie für die betroffenen Patienten deutlich zu vereinfachen – bei gleichzeitiger Steigerung der Effizienz.

Das Hämophiliezentrum Bonn – Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT)

Das Hämophiliezentrum Bonn, welches von Herrn Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg geleitet wird, ist seit nahezu 50 Jahren eines der größten Hämophiliezentren weltweit. Jährlich werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von



Prof. Dr. med. Manuel Ritter



Prof. Dr. med.
Johannes Oldenburg

Bei Faktor-VIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit, den sogenannten EHL-FVIII-Konzentraten (engl. extended half-life), kommt es im Vergleich zu konventionellen plasmatischen bzw. rekombinanten Faktorkonzentraten zu einer ca. 1,5fach verlängerten Halbwertszeit. Je länger die Halbwertszeit ist, desto seltener muss das Faktorpräparat verabreicht werden, um einen ausreichenden Wirkspiegel im Blut des Patienten zu erreichen. Derzeit stehen mit den Wirkstoffen Rurioctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol sowie Turoctocog alfa pegol (für Pat. ab 12 Jahren zugelassen) bzw. Efmoroctocog alfa (für Kinder und Erwachsene zugelassen) insgesamt vier FVIII-Konzentrate mit einer verlängerten Halbwertszeit (EHL) zur Verfügung. Die zur Erreichung der verlängerten Halbwertszeiten eingebrachte Modifikationen am FVIII wird durch Pegylierung (Rurioctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol, Turoctocog alfa pegol) bzw. durch eine natürliche Fc-Fusion (Efmoroctocog alfa) bewirkt.

30 % ausmachen. Jährlich werden ca. 200 Hämophilie-Patienten in der Universitätsklinik Bonn operiert und umfassend interdisziplinär betreut.

Aufgrund der vielen männlichen Hämophilie-Patienten betrifft ein großer Teil der operativen Maßnahmen urologische Operationen in der Poliklinik für Urologie und Kinderurologie, Direktor Prof. Dr. med. Manuel Ritter.

Alle Abläufe und Organisationsstrukturen sind hier für die Behandlung von Hämophilie-Patienten optimiert. Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept. Viele Patienten fahren für eine spezialisierte und interdisziplinäre Behandlung über 100 km in ein zertifiziertes Fachzentrum. Das Bonner Hämophiliezentrum behandelt derzeit etwa 20 % aller schwer betroffenen Hämophilie A Patienten aus ganz Deutschland. Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Dr. Brackmann bereits in den frühen 1970er Jahren eingeführte Konzept der ärztlich kontrollierten (Heim-)Selbstbehandlung der Hämophilie. Dabei erhalten Patienten Faktorkonzentrate und werden angeleitet sich selbstständig eine bestimmte Menge in einem bestimmten Intervall (z. B. 2-3 / Woche) in die Vene zu applizieren. Dieses hat den Vorteil spontanen Blutungen vorzubeugen und damit Blutungskomplikationen und das Entwickeln eines Gelenkschadens zu verhindern. Ein weiterer Grund für die überregionale Bekanntheit des Hämophiliezentriums Bonn ist die seit nun fast 50 Jahren bestehende enge Kooperation mit den ärztlichen Kollegen aus anderen Fachdisziplinen (u. a. Urologie, Orthopädie, Allgemein-Chirurgie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie). Durch diese hämostaseologisch fokussierten Spezialsprechstunden und die entsprechende perioperative Betreuung bieten wir Patienten mit Gerinnungsstörungen die Möglichkeit, elektive Operationen sicher durchführen zu lassen. Ein spezieller Schwerpunkt liegt im urologischen Bereich in der Anwendung moderner Operationstechniken, die in Bonn auch Hämophilie-Patienten durch interdisziplinäre Behandlung in Anspruch nehmen können. Um das Blutungs- und Komplikationsrisiko so gering wie möglich zu halten, ist vor und nach der Operation eine intensivierte chirurgisch-urologische Kontrolle, als auch die Versorgung mit Faktorkonzentraten durch un-



Prof. Dr. med. Guido Fechner



Dr. med. Georg Goldmann

sere Hämophiliespezialisten notwendig. Die Betreuung der Patienten erfolgt dabei nicht nur vor und während des stationären Aufenthaltes, sondern wird nach Entlassung sowohl durch die urologischen Spezialisten als auch durch das Hämophiliezentrum fachkompetent und interdisziplinär fortgeführt. Gerade diese individuelle „rundum-Betreuung“ garantiert ein hohes Versorgungsniveau, welches das wichtige Vertrauen beim Patienten sichert und gewährleistet, dass Komplikationen gar nicht erst auftreten oder gegebenenfalls umgehend behandelt werden können.

Die Klinik und Poliklinik für Urologie und Kinderurologie im Universitätsklinikum Bonn

Seltene Erkrankungen erfordern eine interdisziplinäre Zusammenarbeit spezialisierter Behandlungszentren und erlauben urologische Operationen bei hämophilen Patienten mit allergrößter Sicherheit und Expertise. In der Klinik für Urologie und Kinderurologie im Universitätsklinikum Bonn werden unter der Leitung von Prof. Dr. med. Manuel Ritter im Jahr ca. 5000 Patienten ambulant behandelt und ca. 1800 Patienten operiert. Das Behandlungsspektrum deckt die gesamte konservative und operative Urologie ab. Folgende Operationsverfahren können im Universitätsklinikum Bonn bei interdisziplinärer Betreuung auch urologisch erkrankten Hämophilie-Patienten angeboten werden:

Operationen durch die Harnröhre („transurethrale Operation“)

Die kontinuierliche technologische und wissenschaftliche Weiterentwicklung hat die operativen transurethralen Operationsverfahren optimiert. Bestand früher bei der klassischen Operation (insbesondere der erheblich vergrößerten Prostata) mit einer elektrischen Schlinge durch die Harnröhre (transurethrale Resektion der Prostata = TURP) ein relevantes Blutungsrisiko, konnte dies vor etwa 10 Jahren durch die Einführung der sog. „bipolaren Resektion“ als technische Modifikation deutlich reduziert werden. Die bipolare Resektion hat sich heute als Standardverfahren bei Operationen der gutartigen Prostatavergrößerung fest etabliert. Das Verfahren kommt ebenfalls bei der Operation von Harnblasentumoren (transurethrale Resektion der Harnblase = TURB) üblicherweise zum Einsatz.

Die Einführung der LASER-Technologie vor ca. 15 Jahren hat insbesondere die transurethral-operativen Verfahren erweitert und ergänzt. Das Grundprinzip besteht in einer Koagulation (Verschmelzung) des Gewebes durch Lichtenergie während des Schnittvorgangs. Der wesentliche Vorteil besteht darin, dass dabei auch Blutgefäße simultan verschlossen werden und somit das Blutungsrisiko minimiert wird. Je nach Geräteeinstellung des genutzten LASERS kann Gewebe „weggeschmolzen“ oder analog zur Elektroresektion ausgeschnitten („reseziert“) werden. Gerade letzteres ermög-

licht die Gewinnung von Prostatamaterial zur feingeweblichen Untersuchung, so dass ein möglicherweise zuvor nicht diagnostiziertes Prostatakarzinom am Resektionsmaterial erkannt werden kann. Die klassische „Bauchschnittoperation“ z. B. bei einer sehr stark vergrößerten Prostata ist zwischenzeitlich bis auf sehr wenige Ausnahmen komplett durch die LASER-gestützten Operationsverfahren durch die Harnröhre ersetzt worden. Die Vorteile dieser minimal-invasiven Interventionen ohne großen Bauchschnitt sind evident. Neben dem geringeren Blutverlust und Blutungsrisiko, was für Patienten mit einer erblichen Blutungsneigung von medizinischer Relevanz ist, werden außerdem weniger Schmerzmedikamente benötigt, die Erholungsphase nach der Operation ist ebenso wie der Klinikaufenthalt deutlich kürzer.

Minimal-invasive Operationen durch den Bauchraum an Niere und Prostata

Auch in der Urologie setzt sich der Trend zu minimal-invasiven Operationen z. B. bei bösartigen Tumoren an Niere und Prostata weiter durch. Die Behandlung eines Nierentumors durch eine große, offene Operation ist nur noch selten in wenigen ausgewählten Fällen erforderlich. Üblicherweise kann die Intervention durch eine Bauchspiegelung (Laparoskopie) erfolgen, die insbesondere im Hinblick auf Blutungsrisiken und Erholungsphase erhebliche Vorteile für den Patienten mit sich bringt. Wissenschaftliche Untersuchungen konnten belegen, dass die minimal-invasive operative Behandlung von Tumorerkrankungen im Ergebnis der offenen Operation gleichzusetzen ist. Insbesondere bei Operationen eines Prostatakarzinoms hat jedoch der laparoskopische Eingriff Grenzen, letztlich auch bedingt durch die beengten Operationsverhältnisse im unteren Becken. Daher hat im Bereich der Prostatachirurgie (aber auch bei anderen urologischen Eingriffen z. B. an der Niere) die Roboter-assistierte Laparoskopie die „herkömmliche Laparoskopie“ zunehmend ersetzt.

Roboter assistierte Operationen mit dem DaVinci®-System

Die seit der Jahrtausendwende stetig weiterentwickelte Technik einer Roboter-assistierten Operation bietet eine Reihe weiterer Vorteile für Patient und Operateur. Es handelt sich um eine weiterentwickelte Form der Laparoskopie, bei der über bis zu 6 kleine Öffnungen Instrumente in den Bauchraum eingebracht werden. Der Operateur blickt unter Verwendung einer 3D-Kamera und der Möglichkeit einer optischen Vergrößerung in den Operationsbereich hinein und arbeitet bzw. operiert an einer Bedienerkonsole. Der Arzt steuert über ein komplexes System die Roboter-Instrumente im Bauchraum. Im Vergleich zur herkömmlichen Laparoskopie erfolgt die Bedienung der Instrumente mit größerer Präzision. Zudem erlaubt der Operationsroboter Bewegungen der Instrumente im Bauchraum, die



dem Operateur wesentliche Vorteile verschaffen. So kann beim Führen eines Instrumentes die Beweglichkeit des menschlichen Handgelenks perfekt imitiert werden. Gerade im Bereich der Prostatachirurgie (sog. Radikale Prostatektomie bei Prostatakarzinom) konnte diese Technik bedingt durch die hohe operative Präzision das Blutungsrisiko erheblich senken. Zusätzliche Vorteile der Methode sind entsprechend der konventionellen Laparoskopie die schnellere und deutliche schmerzärmere Erholungsdauer nach der Operation. Nachteile hinsichtlich des Heilungserfolges oder hinsichtlich möglicher postoperativer Folgen wie unwillkürlicher Urinverlust oder Impotenz sind im Vergleich zu den offenen „klassischen“ Operationsverfahren nahezu identisch. Aufgrund ihrer Vorteile kommen die Roboter-assistierte Operationsverfahren auch bei der Nierenchirurgie zunehmend zum Einsatz.

Nierensteinoperationen

Endoskopische Operationsverfahren dominieren die operative Therapie bei Steinen im Harntrakt. Die immer weitere Verbesserung und Miniaturisierung der Endoskopie erlaubt fast ausnahmslos eine Behandlung der Steine durch die Harnröhre bzw. den Harnleiter bis in die Niere hinein. Schonende LASER-Verfahren können die meisten Steine zuverlässig zerkleinern und eine endoskopische Entfernung ermöglichen. Relevante Blutungskomplikationen spielen in der modernen Endourologie heutzutage kaum noch eine Rolle.

Fazit

Für die operative urologische Behandlung von Hämophilie-Patienten stehen neben der dringend erforderlichen medikamentösen Therapie mit Faktor-konzentraten unterschiedliche Verfahren und Therapieoptionen zur Verfügung. Wichtig ist eine individuell angepasste Behandlungsstrategie durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team aus Urologen und Hämostasologen, was nur in einer Klinik mit besonderer interdisziplinärer Expertise und einem spezialisierten Hämophiliezentrum zu gewährleisten ist.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Manuel Ritter
Ärztlicher Direktor
Prof. Dr. med. Guido Fechner
Leitender Oberarzt
Klinik und Poliklinik für Urologie
und Kinderurologie

Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Ärztlicher Direktor
Dr. med. Georg Goldmann
Oberarzt
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
www.ukbonn.de

■ Interessengemeinschaft
Hämophiler e.V.
Bundesgeschäftsstelle
Remmingsheimer Str. 3D
72108 Rottenburg am Neckar
www.igh.info

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft
Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
www.dhg.de

■ Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Fraunhoferstr. 9a
82152 Martinsried
sobi-deutschland.de

Swedish Orphan Biovitrum ist ein international tätiges Unternehmen, das sich auf seltene Erkrankungen spezialisiert hat – mit dem Ziel patientengerechte Therapien zu entwickeln.

Apherese bei Multipler Sklerose

Apherese bezeichnet eine Therapieform, bei der das Blut von Patienten in einem extrakorporalen Kreislauf von bestimmten Substanzen befreit wird. Bei Autoimmunerkrankungen wie der Multiplen Sklerose dient die Apherese der Entfernung immunologischer Substanzen, insbesondere Immunglobulinen. Als bewährtes Verfahren steht hierbei die Plasmapherese (Plasmaaustausch) zur Verfügung, darüber hinaus hat sich in den letzten Jahren daneben die Immunadsorption als selektivere, nebenwirkungsarme Methode etabliert.

Multiple Sklerose

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um die häufigste zur Behinderung führende Erkrankung junger Erwachsener, womit eine enorme medizinische und sozioökonomische Bedeutung einhergeht. Die autoimmun-vermittelte Entzündung des zentralen Nervensystems führt zu einer Demyelinisierung und einem axonalen Schaden. Mehr als 80 % der Patienten weisen am Anfang einen schubförmigen Krankheitsverlauf auf. Obwohl in den letzten Jahren verschiedene Medikamente entwickelt wurden, welche die Schubrate der MS teilweise erheblich reduzieren, sind die Therapieoptionen des akuten Schubes selbst stark begrenzt.

Die Standardtherapie des akuten Schubes besteht in einer hochdosierten intravenösen Gabe von Methyl-Prednisolon. Jedoch bildet sich die Schub-Symptomatik in der Folge nicht bei allen Patienten vollständig zurück; so ergab eine rezente Publikation nur bei 29 % der Patienten eine komplette Remission¹. Bei mangelndem Ansprechen erfolgt in der Regel eine zweite, noch höher dosierte Methyl-Prednisolon-Therapie, basierend auf der Erkenntnis, dass ein Ansprechen möglicherweise dosisabhängig ist². Ist auch diese Therapie erfolglos, stehen als einzige Alternativen ausschließlich die Aphereseverfahren zur Verfügung.

Plasmapherese und Immunadsorption

Noch bis vor Kurzem galt die Plasmapherese (auch Plasmaaustausch, plasma exchange, PE) als die Standard-Eskalationstherapie bei steroid-refraktärem Schub. Die Evidenz zur Wirksamkeit dieses Verfahrens beim MS-Schub basiert vornehmlich auf einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie, in der

22 Patienten mit Steroid-refraktärem MS-Schub entweder mit PE oder einer Scheinbehandlung therapiert wurden. Während sich in der PE-Gruppe eine Ansprechrate von 42,1 % zeigte, lag diese in der Scheinbehandlung mit 5,9 % deutlich darunter³. Zu beachten ist jedoch die recht niedrige Fallzahl. In der Folge ergaben mehrere publizierte Fallserien Hinweise auf eher höhere Ansprechraten von 44–91 %^{4–12}.

Bei der Plasmapherese wird das gesamte Blutplasma oder ein Teil des Blutplasmas mit allen darin enthaltenen Plasmaproteinen entfernt



PD Dr. med. Johannes Dorst



Apheresezentrum Neurologische Abteilung Uni Ulm: Dr. med. Tanja Fangerau, Dr. med. Anette Wassner, Larissa Herbst, PD Dr. med. Johannes Dorst, Margarete Furch, Helmut Lehner, Dr. med. Makbule Senel, Prof. Dr. med. Hayrettin Tumani

und durch eine Volumenersatzlösung (Humanalbumin oder Fresh Frozen Plasma) ersetzt. Die Wirkung der Plasmapherese basiert auf der Entfernung pro-inflammatorischer Plasmaproteine, jedoch ist das Verfahren unselektiv, und es gehen auch andere Plasmaproteine wie Gerinnungsfaktoren verloren, was verschiedene Risiken wie z. B. Thrombosen und Blutungen bedingen kann⁴. Ein weiteres, relevantes Risiko besteht in möglichen allergischen Reaktionen auf die Volumenersatzlösung.

In den letzten Jahren wurde die Immunadsorption (IA) zunehmend als alternatives Apherese-Verfahren wahrgenommen. Während der IA

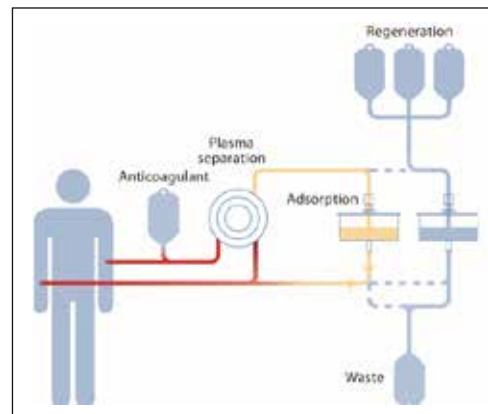


Abb. 1:
Schematische
Darstellung der
Immunadsorption.

durchläuft das Blutplasma eine Adsorber-Säule, welche mit einer Substanz beschichtet ist, die selektiv Immunglobuline bindet. Anschließend fließt das Blutplasma mit allen anderen Bestandteilen zum Patienten zurück (Abb. 1). Da Plasmaproteine weitgehend erhalten bleiben, erfordert die IA keine Volumenersatzlösung und gilt als ein äußerst nebenwirkungsarmes Verfahren¹³. Aus dem gleichen Grund ermöglicht die IA hohe Behandlungsfrequenzen und die Prozessierung hoher Blutvolumina; bei der PE sind diese durch den Proteinverlust (insbesondere Fibrinogen) begrenzt. Wesentliche Charakteristika beider Verfahren sind in Abb. 2 dargestellt.

Durch die hohe Selektivität der IA werden jedoch auch andere pro-inflammatorische, pathophysiologisch möglicherweise wichtige Plasmaproteine ausgespart. Es ist daher anzunehmen, dass die IA insbesondere bei solchen Erkrankungen wirksam ist, die auf einem primär

Antikörper-vermittelten Pathomechanismus beruhen. Ein Beispiel hierfür ist die Myasthenia gravis, welche in den meisten Fällen auf der Bildung von Acetylcholinrezeptor-Antikörpern beruht, die mit Hilfe der IA effektiv entfernt werden können. Entsprechend belegen Studien eine sehr gute Wirksamkeit der IA bei diesem Krankheitsbild¹⁴.

Die Pathogenese der MS ist hingegen weniger klar, und ein spezifischer, bei der Mehrzahl der Patienten vorhandener Antikörper, konnte bisher nicht identifiziert werden. Es existiert jedoch eine Reihe von Hinweisen für die Bedeutung von Antikörpern bei MS. So sind der Nachweis oligoklonaler Immunglobulin G (IgG-) Banden und Antikörper gegen Masern, Röteln und Zostern (MRZ-Reaktion) ein wesentlicher Bestandteil der MS-Diagnostik. Auch die Wirksamkeit B-Zell-depletierender Substanzen wie Rituximab¹⁵ und Ocrelizumab¹⁶ gilt als indirekter Hinweis für die pathogenetische Bedeutung der humoralen Komponente des Immunsystems bei der MS. Bei einem Teil der Patienten können darüber hinaus spezifische Antikörper wie anti-myelin basic protein (anti-MBP) und anti-oligo-dendrocyte glycoprotein (anti-MOG) nachgewiesen werden. Basierend auf diesen Erkenntnissen wird angenommen, dass die IA auch bei Patienten mit Steroid-refraktärem MS-Schub wirksam sein könnte. Jedoch muss diese Hypothese noch durch klinische Studien belegt werden.

Klinische Studien zur Wirksamkeit der Immunadsorption

Zur Frage der Wirksamkeit der IA bei Steroid-refraktärem Schub lagen bis vor Kurzem lediglich überwiegend retrospektive Fallserien vor, die Ansprechraten zwischen 71 und 88 % zeigten^{13, 17-26} (Abb. 3). Retrospektive Vergleichsstudien zeigten weiterhin eine etwa vergleichbare Wirksamkeit und Nebenwirkungsrate von IA und PE^{19, 25, 26} (Abb. 3). Eine kleinere prospektive Fallserie ergab zudem Hinweise auf eine mögliche Wirksamkeit der IA bei sekundär chronisch-progredienten Formen²⁷.

Neue Erkenntnisse erbrachte jetzt erstmals eine randomisierte, kontrollierte Studie (IAPEMS-Studie)²⁸. In dieser Studie wurden 61 Patienten mit Steroid-refraktärem Schub (mindestens ein vorheriger Therapiezyklus mit Hochdosis-Methylprednisolon) randomisiert entweder einer IA- oder einer PE-Behandlung zugeteilt. Primärer Endpunkt war das Ausmaß der klinischen Symptomatik, gemessen anhand des Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) Scores, der die Funktion der oberen und unteren Extremitäten sowie der Kognition misst.

Das selektiv von Immunglobulinen gereinigte Plasma wird dem Patienten wieder zugeführt.



Sowohl in der IA- als auch in der PE-Gruppe zeigte sich eine signifikante Verbesserung des MSFC nach 4 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert, wobei der Effekt in der IA-Gruppe signifikant größer war. Auf der anderen Seite setzte die Wirkung der PE schneller ein; so zeigte sich in der PE-Gruppe im Gegensatz zur IA bereits direkt nach der letzten Behandlung eine signifikante Verbesserung des MSFC. Auch der Expanded Disability Status Scale (EDSS) Score wurde als in der klinischen Routine gebräuchlichster klinischer Outcome-Parameter als sekundärer Endpunkt erfasst. In beiden Gruppen zeigte sich hier nach 4 Wochen eine signifikante Verbesserung. Im Median sank der EDSS sowohl in der IA- als auch der PE-Gruppe von 3,0 auf 2,0 Punkte ab, was einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik entspricht.

Darüber hinaus zeigte sich in beiden Gruppen eine sehr gute Verträglichkeit der jeweiligen Therapieoption. Als nennenswerte, möglicherweise Therapie-assoziierte Komplikation, war jeweils eine tiefe Venenthrombose in beiden Gruppen zu verzeichnen, jeweils mit folgenloser Ausheilung. Als häufige, in der Regel asymptomatische Laborveränderungen, zeigten sich Anämien (38 %) und Thrombozytopenien (20 %), wobei erstere häufiger in der PE-, letztere häufiger in der IA-Gruppe auftraten. Häufige Phänomene in beiden Gruppen waren zudem Hypokaliämie und Hypoproteinämie, weshalb die meisten Patienten während der Therapie eine Kalium- und Protein-Substitution erhielten.

Insgesamt kann festgehalten werden, dass beide Apherese-Verfahren eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aufwiesen, wobei die IAPEMS-Studie mögliche Hinweise auf eine bessere Wirksamkeit der IA gegenüber der PE ergab. Aufgrund der relativ niedrigen Fallzahl

muss dieses Ergebnis allerdings in einer größeren Studie bestätigt werden. Fasst man die gesamte, bisher vorliegende Evidenz für IA und PE beim Steroid-refraktären MS-Schub zusammen (Abb. 3), ist zu konstatieren, dass trotz allgemein niedrigem Evidenzniveau (jeweils nur eine randomisierte Studie für PE und IA) Hinweise für eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit beider Verfahren existieren.

Differentialtherapie

Die aktuellen Leitlinien empfehlen im Falle eines MS-Schubs nach erfolgter erstmaliger Hochdosis-Methylprednisolon-Therapie (in der Regel 5x1000 mg i.v.) eine zweiwöchige Beobachtungszeit, bei

	Plasmapherese (PE)	Immunadsorption (IA)
Prinzip des Verfahrens	Austausch des Plasmas gegen eine Volumenersatzlösung	Entfernung von Plasmabestandteilen, anschließend Rückführung des Plasmas
Was wird entfernt?	▪ sämtliche Plasmaproteine	▪ fast vollständige Entfernung von Immunglobulinen ▪ geringer Verlust anderer Plasmaproteine
Behandlungsschema	▪ meist 5 Therapiesitzungen ▪ pro Behandlung Austausch des 0.7-1.5-fachen Plasmavolumens ▪ Behandlungen in 1-2-tägigen Abständen (abhängig von Volumen)	▪ meist 5 Therapiesitzungen ▪ pro Behandlung Prozessierung des 1.5-2-fachen Plasmavolumens ▪ Behandlungen in 1-2-tägigen Abständen (abhängig von Adsorber)
Nebenwirkungen	▪ Blutungen, Thrombosen (Verlust von gerinnungsfördernden und –hemmenden Proteinen) ▪ Infektionen, Sepsis ▪ Allergische Reaktionen (Volumenersatzlösung)	▪ Infektionen, Sepsis
Vorteile	▪ breite Verfügbarkeit ▪ Entfernung aller immunologisch wirksamer Plasmaproteine ▪ rascher Wirkungseintritt	▪ sehr gute Immunglobulin-Absenkungsrate ▪ sehr gute Verträglichkeit ▪ Hinweise auf besseres Endergebnis im Vergleich zur PE

Abb. 2: Vergleich von Plasmapherese und Immunadsorption

Abb. 3: Studienlage zur Wirksamkeit von Plasmapherese und Immunadsorption bei steroidrefraktärem MS-Schub.

	Plasmapherese (PE)	Immunadsorption (IA)
Randomisierte Klinische Studien	Weinshenker et al., Ann Neurol 1999 22 Patienten, PE vs. Schein-Apherese Cross-Over bei Nicht-Ansprechen ▪ Ansprechraten: PE 42%, Placebo 5% ▪ keine schweren, PE-bezogenen Nebenwirkungen	Dorst et al., EclinicalMedicine 2019 61 Patienten, PE vs. IA ▪ signifikante Verbesserung nach 4 Wochen in beiden Gruppen ▪ Ansprechraten: PE 77%, IA 87% ▪ signifikant größere Verbesserung im MSFC (prim. Endpunkt) in IA-Gruppe (p=0.034) ▪ 1 tiefe Venenthrombose in beiden Gruppen, sonst gute Verträglichkeit
Fallserien (Anzahl Patienten, Ansprechraten)	Keegan et al., Neurology 2002 (n=59, 44%) Ruprecht et al., Neurology 2004 (n=10, 70%) Schilling et al., Nervenarzt 2006 (n=16, 69%) Trebst et al., Blood Purif 2009 (n=20, 88%) Ehler et al., Ther Apher Dial 2004 (n=11, 91%) Deschamps et al., J Neurol 2017 (n=34, 56%) Correia et al., Mult Scler Relat Disord 2018 (n=46, 80%)	De Andres et al., Rev Neurol 2000 (n=3, 100%) Mauch et al., Nervenarzt 2011 (n=14, 86%) Trebst et al., Blood Purif 2011 (n=10, 66%) Koziol et al., Neuroinflamm 2012 (n=11, 73%) Heigl et al., Atheroscler Suppl 2013 (n=60, 88%) Hohenstein et al., Atheroscler Suppl 2015 (n=4, 100%) Schimrigk et al., Eur Neurol 2016 (n=147, 71%) Dorst et al., J Mult Scler 2016 (n=25, 67%)
Retrospektive Vergleichsstudien (Anzahl Patienten, Vergleich)	Mühlhausen et al., Atheroscler Suppl 2015 (n=140, IA=PE) Faissner et al., J Neurol 2016 (n=48, IA=PE) Lipphardt et al., J Clin Apher 2019 (n=140, IA=PE)	

mangelnder Besserung einen zweiten Zyklus mit erhöhter Dosis (üblich sind 5x2000 mg i.v.) und nach erneuter zweiwöchiger Beobachtungszeit und weiterhin unbefriedigendem Ergebnis die Durchführung von PE oder IA. Dieses Schema hat sich als grobes Raster für die Praxis bewährt, jedoch stellt sich im Einzelfall häufig die Frage nach Modifikationen dieser Vorgehensweise.

Es existiert beispielsweise derzeit noch keine Evidenz zu der Frage, ob eine Apherese nicht schon zu einem früheren Zeitpunkt, etwa anstatt der zweiten, eskalierten Methylprednisolon-Therapie zum Einsatz kommen sollte. Zu dieser Fragestellung wird derzeit eine multizentrische Studie in Deutschland durchgeführt (EMMA-Studie; Studienleitung Prof. Then-Bergh, Leipzig). Die Rationale für eine zweiwöchige Beobachtungszeit nach jedem Therapiezyklus beruht auf der Erfahrung, dass der klinische Effekt einer Methylprednisolon-Therapie häufig erst verzögert eintritt. Jedoch kann es im Einzelfall (insbesondere bei weiterer klinischer Verschlechterung unter Therapie) angezeigt sein, die nächste Eskalationsstufe schon früher durchzuführen.

Grundsätzlich gilt, dass die Chancen für ein Ansprechen auf eine Apheresetherapie umso höher sind, je eher diese durchgeführt wird. Entsprechend wird in den aktuellen Leitlinien ein Zeitkorridor von spätestens bis zu 6 Wochen nach Schubereignis für den Beginn einer Apheresebehandlung angegeben. Die IAPEMS-Studie hat jedoch gezeigt, dass auch Patienten mit teilweise deutlich längeren Latenzen zwischen Schub-Manifestation und Therapiebeginn von einer Apherese teilweise noch profitieren können²⁸. Die aktuell vorliegende Datenlage lässt keine sichere Definition eines zeitlichen Maximal-Abstands zu, so dass ein Therapieversuch nach individueller Abwägung der Symptomschwere und des Leidensdrucks nach unserer Erfahrung unter Umständen auch nach mehreren Monaten noch gerechtfertigt werden kann.

Weiterhin ergibt sich auf Basis der bisherigen Studien nach wie vor keine klare Antwort auf die Frage, welche Patienten speziell von einer Apherese-Therapie profitieren und ob die IA oder die PE zu bevorzugen ist. Eine neuere Publikation zeigt, dass das Ansprechen mit der immunhistologischen Subform der MS zusammenhängt und insbesondere Patienten des Typs 2, der mit immunglobulin- und komplement-vermittelter Demyelinisierung assoziiert ist, von einer Apherese-Therapie profitieren²⁹.

In der Praxis hat sich gezeigt, dass einige Patienten besser auf IA ansprechen, andere auf PE. Die immunologischen Faktoren, die eine bessere Wirksamkeit des einen oder anderen Verfahrens bedingen, sind noch nicht bekannt. Eine multizentrische Studie der Universität Rostock (Prof. Zettl) mit 200 Patienten geht aktuell genau dieser Fragestellung nach. Hierbei werden Blutproben von Patienten sowohl auf immunologisch wirksame Proteine wie Zytokine, Antikörper und

Komplementfaktoren als auch zelluläre Immun-Charakteristika und Genexpressionsprofile untersucht und mit dem klinischen Ansprechen auf die verschiedenen therapeutischen Verfahren korreliert.

Aus eigener Erfahrung lohnt es sich, im Falle eines mangelnden Ansprechens auf das zuerst gewählte Aphereseverfahren noch das andere Verfahren zum Einsatz zu bringen. Ziel sollte in jedem Fall stets die optimale Behandlung des Patienten bzw. die vollständige Rückbildung der Schubsymptomatik sein.

Durchführung der Apherese

Weitgehend unerforscht ist die wichtige Frage, nach welchem Schema eine IA oder PE durchgeführt werden soll. Je höher das behandelte Plasmavolumen, desto höher ist die Absenkrungsrate immunologisch wirksamer Plasmaproteine, auf der anderen Seite steigt jedoch auch die Komplikationsrate.

In der einzigen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zur PE bei MS³ wurden 7 Behandlungen mit jeweils einem Tag Pause zwischen zwei Therapiesitzungen durchgeführt, wobei pro Behandlung im Durchschnitt das 1,1-fache Plasmavolumen ausgetauscht wurde. Nach unserer eigenen Erfahrung ist aber auch der Austausch kleinerer Plasmavolumina möglich. So tauschen wir im Rahmen der IAPEMS-Studie pro Therapiesitzung durchschnittlich nur das 0,7-fache Plasmavolumen aus²⁸, was ein tägliches Therapieregime ohne Behandlungspausen und ohne den Einsatz von Fresh Frozen Plasma ermöglichte, da der Fibrinogen-Verlust im tolerierbaren Rahmen blieb. Die in dieser Studie mit PE behandelten Patienten zeigten dennoch eine signifikante klinische Verbesserung bei einer für PE Verhältnisse sehr niedrigen Nebenwirkungsrate²⁸. Ein tägliches Behandlungsregime ermöglicht zudem eine Verkürzung des stationären Aufenthaltes.

Bei der IA hängt das Therapieregime zusätzlich von der Art des verwendeten Adsorbers ab. So werden aktuell verschiedene Adsorbertypen zur IA eingesetzt, die sich hinsichtlich Adsorber-Kapazität, Bindungsspezifität und Regenerierbarkeit teilweise stark unterscheiden. Ein hochselektiver Adsorber ermöglicht aufgrund des niedrigen Fibrinogen-Verlusts ein tägliches Therapieregime ohne Behandlungspausen, wobei die Prozessierung deutlich größerer Plasmavolumina im Vergleich zur PE möglich sind. Bewährt hat sich ein 5-tägiger Therapiezyklus mit täglicher Prozessierung des 2,0- bis 2,5-fachen individuellen Plasmavolumens; dieses Schema wurde auch in der IAPEMS-Studie durchgeführt²⁶. Jedoch lässt sich mangels vergleichender Studien aktuell keinesfalls ausschließen, dass auch andere Behandlungsregimes (wie beispielsweise eine wöchentliche Behandlung) möglich oder sogar besser wirksam sind.

Fazit

Wenngleich es bisher nur wenige randomisierte kontrollierte Studien mit vergleichsweise geringen Patientenzahlen gibt, spricht die Gesamtlage der Daten für eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit für Aphereseverfahren in der Therapie des Steroid-refraktären MS-Schubs. Die kürzlich publizierte IAPEMS-Studie²⁶ erbrachte Hinweise auf eine mögliche Überlegenheit der IA gegenüber der PE, wobei allerdings insbesondere im Hinblick auf die Variabilität hinsichtlich der Therapieregimes bestätigende Studien mit größeren Patientenzahlen wünschenswert sind. Die aktuelle Evidenz rechtfertigt den Einsatz von PE oder IA als Eskalationstherapie nach insuffizientem Ansprechen auf eine Prednisolon-Hochdosistherapie. Dabei ist es aktuell unklar, ob vor dem Einsatz von Aphereseverfahren eine zweite Cortison-Hochdosistherapie mit erhöhter Dosis durchgeführt werden sollte. Eine weitere unbeantwortete Frage ist, nach welcher maximalen Latenz eine Apheresebehandlung noch zu einer Verbesserung führen kann. Grundsätzlich empfehlen wir auf Basis der eigenen Erfahrungen, bei beeinträchtigenden Restsymptomen im Sinne der Patienten alle Eskalationsmöglichkeiten auszuschöpfen, einschließlich Einsatz des zweiten Aphereseverfahrens (PE oder IA) nach mangelndem Ansprechen auf das erste.

Referenzen

1. Stoppe M, Busch M, Krizek L, Then Bergh F. Outcome of MS relapses in the era of disease-modifying therapy. *BMC neurology*. 2017;17(1):017-0927.
2. Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. *Neurology*. 1998 Jun;50(6):1833-6.
3. Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Annals of neurology*. 1999 Dec;46(6):878-86.
4. Keegan M, König F, McClelland R, et al. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*. 2005 Aug 13-19;366(9485):579-82.
5. Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology*. 2002 Jan 8;58(1):143-6.
6. Rupprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology*. 2004 Sep 28;63(6):1081-3.
7. Schilling S, Linker RA, König FB, et al. [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: clinical experience with 16 patients]. *Der Nervenarzt*. 2006 Apr;77(4):430-8.
8. Trebst C, Reising A, Kielstein JT, Hafer C, Stangel M. Plasma exchange therapy in steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood purification*. 2009;28(2):108-15.
9. Ehler J, Koball S, Sauer M, et al. Response to Therapeutic Plasma Exchange as a Rescue Treatment in Clinically Isolated Syndromes and Acute Worsening of Multiple Sclerosis: A Retrospective Analysis of 90 Patients. *PloS one*. 2015;10(8).
10. Ehler J, Koball S, Sauer M, et al. Therapeutic plasma exchange in glucocorticosteroid-unresponsive patients with Clinically Isolated Syndrome. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2014;18(5):489-96.
11. Deschamps R, Gueguen A, Parquet N, et al. Plasma exchange response in 34 patients with severe optic neuritis. *Journal of neurology*. 2016;263(5):883-7.
12. Correia I, Ribeiro JJ, Isidoro L, et al. Plasma exchange in severe acute relapses of multiple sclerosis - Results from a Portuguese cohort. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;19:148-52.
13. Hohenstein B, Passauer J, Ziemssen T, Julius U. Immunoabsorption with regenerating systems in neurological disorders --A single center experience. *Atherosclerosis Supplements*. 2015 May;18:119-23.
14. Kohler W, Bucka C, Klingel R. A randomized and controlled study comparing immunoabsorption and plasma exchange in myasthenic crisis. *Journal of clinical apheresis*. 2011 Dec;26(6):347-55.

15. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2008;358(7):676-88.
16. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2017;376(3):221-34.
17. Koziol MJ, Tampe D, Bahr M, et al. Immunoabsorption therapy in patients with multiple sclerosis with steroid-refractory optical neuritis. *Journal of neuroinflammation*. 2012;9:80.
18. Schimrigk S, Faiss J, Kohler W, et al. Escalation Therapy of Steroid Refractory Multiple Sclerosis Relapse with Tryptophan Immunoabsorption - Observational Multicenter Study with 147 Patients. *European neurology*. 2016;75(5-6):300-6.
19. Muhlhausen J, Kitz B, Huppke P, Muller GA, Koziol MJ. Apheresis in treatment of acute inflammatory demyelinating disorders. *Atherosclerosis Supplements*. 2015 May;18:251-6.
20. Heigl F, Hettich R, Arendt R, Durner J, Koehler J, Mauch E. Immunoabsorption in steroid-refractory multiple sclerosis: clinical experience in 60 patients. *Atherosclerosis Supplements*. 2013 Jan;14(1):167-73.
21. de Andres C, Anaya F, Gimenez-Roldan S. [Plasma immunoabsorption treatment of malignant multiple sclerosis with severe and prolonged relapses]. *Revista de neurologia*. 2000 Apr 1-15;30(7):601-5.
22. Mauch E, Zwanzger J, Hettich R, Fassbender C, Klingel R, Heigl F. [Immunoabsorption for steroid-unresponsive multiple sclerosis-relapses: clinical data of 14 patients]. *Der Nervenarzt*. 2011 Dec;82(12):1590-5.
23. Trebst C, Bronzlik P, Kielstein JT, Schmidt BM, Stangel M. Immunoabsorption therapy for steroid-unresponsive relapses in patients with multiple sclerosis. *Blood purification*. 2012;33(1-3):1-6.
24. Dorst J KM, Vintonyak O, Senel M, Rau D, Fathinia P, Hansel A, Endruhn S, Fangerau T, Taranu D, Gastl R, Jesse S, Schuster J, Ludolph AC, Tumani H. Immunoabsorption with Regenerating Columns in Treatment of Steroid-Refractory Relapse in Multiple Sclerosis and Optic Neuritis. *J Mult Scler (Foster City)*. 2016;3:178.
25. Lipphardt M, Muhlhausen J, Kitz B, et al. Immunoabsorption or plasma exchange in steroid-refractory multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Journal of clinical apheresis*. 2019;30(10):21686.
26. Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, et al. Plasmapheresis and immunoabsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. *Journal of neurology*. 2016 Jun;263(6):1092-8.
27. Moldenhauer A, Haas J, Wascher C, et al. Immunoabsorption patients with multiple sclerosis: an open-label pilot study. *European journal of clinical investigation*. 2005 Aug;35(8):523-30.
28. Dorst J, Fangerau T, Taranu D, et al. Safety and efficacy of immunoabsorption versus plasma exchange in steroid-refractory relapse of multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: A randomised, parallel-group, controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2019;16:98-106.
29. Stork L, Ellenberger D, Beissbarth T, et al. Differences in the Responses to Apheresis Therapy of Patients With 3 Histopathologically Classified Immunopathological Patterns of Multiple Sclerosis. *JAMA neurology*. 2018;75(4):428-35.

Informationen

■ PD Dr. med. Johannes Dorst
Oberarzt der
Neurologischen Abteilung
der Universität Ulm im RKU
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
www.rku.de

■ Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Medizinischer Informationsservice
Therapeutische Apherese (TheraSorb®)
Friedrich-Ebert-Str. 68
51429 Bergisch Gladbach
www.miltenyibiotec.com



Foto: Amac Garbe
www.amacgarbe.de

Osteoporose – eine chronische Erkrankung der Knochenarchitektur

Aktueller Stand zur Diagnostik und Therapie

Die Osteoporose ist eine chronische Erkrankung der Knochenmikroarchitektur, die in Deutschland zu jährlich über 750.000 Fragilitätsfrakturen führt und Kosten von etwa 11 Milliarden Euro verursacht. Neben einer gründlichen

Anamnese und einem definierten Laborprogramm dient vor allem die Messung der Knochendichte der Einschätzung des Frakturrisikos. Zu den wichtigsten nicht-pharmakologischen therapeutischen Maßnahmen zählen ein aktiver Lebensstil, eine gesunde Ernährung und ein gezieltes Training. Bei unzureichender Versorgung mit Kalzium und Vitamin D über die Ernährung sollten diese substituiert werden. Verschiedene Osteoporose-Medikamente schützen vor Frakturen. Aufgrund der Chronizität der Erkrankung ist ein langfristiges Therapiekonzept sinnvoll. Dazu stehen mittlerweile einige neue, gut verträgliche Medikamente zur Verfügung.



Prof. Dr. med.
Lorenz C. Hofbauer

Unterschätzte Volkskrankheit

Die Osteoporose stellt eine chronische Erkrankung mit einer im Alter deutlich ansteigenden Prävalenz dar, die zu Fragilitätsfrakturen führt. Die typischen Lokalisationen sind Brust- und Lendenwirbelkörper, proximaler Femur (Schenkelhals- oder peritrochantäre Fraktur), subkapitaler Humerus, distaler Radius, Beckenring sowie Rippen. Gerade im höheren Alter sind diese Frakturen eine direkte Folge von Bagateltraumen (z. B. Stürze im Alltag). Im Laufe ihres Lebens erleiden in Deutschland etwa jede zweite Frau und jeder fünfte Mann eine osteoporotische Fraktur. Die Einjahresmortalität nach einer Hüftfraktur beträgt etwa 30 %; die gesamten primären und sekundären Kosten summieren sich allein in Deutschland auf 11 Milliarden Euro pro Jahr.

Neben einem hohen Alter und dem Östrogenmangel nach der Menopause gibt es eine Reihe von Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen wie chronisch-entzündliche Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankung), maligne Erkrankungen (multiples Myelom, systemische Mastozytose), neurologische Erkrankungen (Hirninfarkt, M. Parkinson, multiple Sklerose) oder die Dauereinnahme bestimmter Medikamente, wie Glukokortikoide, Protonenpumpeninhibitoren und Aromataseinhibitoren. Für eine Reihe dieser einzelnen Unterformen existieren robuste

Daten zur Therapieeffizienz, wie beispielsweise der postmenopausalen und männlichen Osteoporose, der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose sowie der Osteoporose unter Aromataseinhibitorthherapie bei Frauen mit Brustkrebs bzw. unter Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom.

Ungeachtet der medizinischen und sozioökonomischen Bedeutung werden trotz valider Leitlinien und effizienter Therapieoptionen weltweit nur etwa zehn Prozent aller Patienten nach einer Hüftfraktur spezifisch behandelt. Auch in Deutschland erhalten weniger als 40 % aller Frauen mit postmenopausaler Osteoporose nach einer Fraktur eine spezifische Therapie, obwohl hier das Risiko für weitere Frakturen auf das Fünffache erhöht ist.

Rationelle Diagnostik

Neben der gezielten Befragung des Patienten (Anamnese), einer körperlichen Untersuchung und einem definierten Laborprogramm dient vor allem die Messung der Knochendichte der Einschätzung des Frakturrisikos. In der Anamnese werden systematisch Frakturen beim Patienten selbst sowie Frakturen in der Familie erfragt, ebenso Komorbiditäten wie chronisch-entzündliche, neurologische, onkologische Erkrankungen, Dauermedikationen (Glukokortikoide, endokrine Therapien, Protonenpumpeninhibitoren) und Umstände früherer Stürze.



PD Dr. med. Elena Tsourdi

In der körperlichen Untersuchung sollten ein Höhenverlust über 3 cm, Querfalten am Rücken, Gibbus- und Brustkyphosebildung und (neu aufgetretene bzw. zunehmende) Rückenschmerzen erfasst werden. Auch nach neurologischen und muskulären Defiziten sowie kognitiven und visuellen Einschränkungen sollte gezielt gefahndet werden. Vor allem bei häufigen Stürzen können zur Einschätzung von Muskelkraft, Gleichgewichtssinn und Mobilität der sog. "Chair-Rising-Test" und der sog. "Timed Up and Go-Test" durchgeführt werden. Beim Chair-Rising-Test steht der Patient so schnell wie möglich ohne Armeinsatz fünfmal hintereinander von einem Stuhl auf und setzt sich wieder hin; beim Timed Up and Go-Test steht der Patient ohne Hilfsmittel selbstständig von einem Stuhl mit Armlehnen auf, geht drei Meter und kehrt dann wieder um und setzt sich.

Die Osteodensitometrie mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA-Messung) im Bereich der Hüfte und der Lendenwirbelsäule (L1-L4) stellt den Goldstandard der Osteoporosedagnostik dar. Alle Therapiestudien und damit sämtliche Empfehlungen basieren auf dieser Untersuchung, wodurch eine Osteoporose verlässlich gesichert oder ausgeschlossen werden kann. Die Knochendichte wird als T-Wert – als Standardabweichung zu einer jungen Referenzkohorte – angegeben. Numerisch spricht man ab einem T-Wert unterhalb von -2,5 an einem der Messorte von einer Osteoporose. Eine Entscheidung zur spezifischen Therapie ergibt sich aus dem DXA-Befund in Kombination mit weiteren Faktoren (Alter, Geschlecht, eigene und familiäre Frakturen, Komorbidität, Medikamente).

Ein definiertes basales Laborprogramm (Tabelle 1) dient dem Ausschluss anderer Erkrankungen, die entweder selbst zur Osteoporose führen (multiples Myelom, Hyperthyreose, primärer Hyperparathyreoidismus) oder bei denen bestimmte Osteoporosemedikamente kontraindiziert sind (Bisphosphonate bei höhergradiger Niereninsuffizienz, Teriparatid bei Hyperkalzämie). Ferner liefern die Laborparameter eine Aussage über eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D. Bei einem konkreten klinischen Verdacht kann dieses Programm erweitert werden. Die Bestimmung biochemischer Knochenumbau-marker ist in der Primärdiagnostik nicht notwendig, kann aber zum Therapiemonitoring eingesetzt werden.

Tabelle 1: Basales Laborprogramm bei Osteoporose

Albumin
Alkalische Phosphatase
Blutbild
CRP
Gamma-Glutamyl-Transferase
Glukose
Kalzium und Phosphat
Kreatinin bzw. glomeruläre Filtrationsrate
Natrium
Serumelektrophorese/ Immunfixation
Thyreoida-stimulierendes Hormon
25-OH Vitamin D

Therapieoptionen

Nicht-medikamentöse Therapieansätze

Zu den wichtigsten nicht-pharmakologischen Maßnahmen einer effektiven Sturz- und Frakturprävention zählen ein aktiver Lebensstil mit ausgewogener Ernährung sowie ein gezieltes Training von Ausdauer, Balance, Koordination und Kraft. Durch Bewegungs- und Krafttraining lässt sich einer kürzlich erschienenen Cochrane-Metaanalyse zufolge die Sturzrate um 23 % senken.

Proximale
Femurfraktur
rechts mit
Achsenabwei-
chung und
Verkürzung.



Bild: Prof. Dr. med. Lorenz Hofbauer

Basistherapie

Bei unzureichender Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sollten diese substituiert werden. Ein Kalziummangel kann Folge einer Anazidität des Magens (nach Magen-OP oder bei PPI-Dauertherapie) oder einer Milchaversion bzw. Laktoseintoleranz sein. Sofern die empfohlenen 1200 mg pro Tag nicht über die Nahrung zugeführt werden können, kann eine Substitution mit 500-1000 mg Kalzium pro Tag als Karbonat-, Ziträt- oder Glukonatsalz erfolgen. Ein dadurch normalisierter Serumkalziumwert minimiert bei der Therapie mit antiresorptiven Substanzen eine mögliche Hypokalzämie. Der ideale Serumwert von 25OH-Vitamin D3 sollte über 30 ng/ml liegen, dieser Wert ist Bestandteil des Laborprogramms bei Osteoporose. Da bei erniedrigten Werten in höherem Alter weder längere Aufenthalte im Freien noch eine vermehrte Zufuhr über die Nahrung (z. B. 300 g Lachs/Tag) dauerhaft praktikabel sind, um den Vitamin D-Mangel zu korrigieren, sollte eine Substitution mit Vitamin D (800-1200 IE/d) erfolgen, um den Zielwert zu erreichen. Gerade bei starkem Vitamin D-Mangel (<10 ng/ml) wirkt sich eine Substitution vor allem auch positiv auf die Muskelkraft aus und reduziert das Sturzrisiko. Gerade nach frischen Wirbelkörperfrakturen ist ein interdisziplinäres Therapiekonzept mit Schmerz- und Physiotherapie, dem Tragen einer Orthese und in begründeten Einzelfällen eine Kyphoplastie/Vertebroplastie sinnvoll.

Spezielle Osteoporosetherapie

Verschiedene Osteoporose-Medikamente schützen wirksam vor Frakturen und reduzieren das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen um 50 – 90 %, von Hüftfrakturen um etwa 40 % und von peripheren Frakturen um etwa 20 %. Bei Letzteren dominiert der Einfluss des Sturzes den protektiven Effekt einer Osteoporose-Therapie. Aufgrund des chronischen Charakters ist ein langfristiges Therapiekonzept sinnvoll, eine Beendigung der Therapie erhöht das Frakturrisiko deutlich.

Die verschiedenen Präparate unterscheiden sich hinsichtlich der Route der Anwendung (oral, intravenös, subkutan), des Intervalls (täglich bis jährlich), der Selbstinitiative der Patienten, der Nebenwirkungen und Kontraindikationen.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen osteoanabolen Therapien, die zu einem Aufbau des Knochens führen (Teriparatid, Romosozumab) und antiresorptiven Therapien, die einen gesteigerten Knochenabbau verhindern (Bisphosphonaten, Denosumab). Am wirksamsten ist eine Sequenztherapie einer osteoanabolen Therapie direkt gefolgt von einer antiresorptiven Therapie. Diese Sequenztherapie sollte bei hohem Frakturrisiko, d. h., nach multiplen Fragilitätsfrakturen oder ab einem sehr niedrigen T-Wert (z. B. unter -4,0) vermehrt zur Anwendung kommen.



Foto: Amac Garbe; www.amacgarbe.de

Teriparatid

Die osteoanabol wirksame Substanz Teriparatid (20 µg) wird täglich subkutan in Eigenregie appliziert, was für ältere oder beeinträchtigte Patienten einen beträchtlichen Aufwand darstellt. Teriparatid entspricht dem biologisch aktiven N-terminalen 1-34-Fragment des humanen Parathormons und fördert den Remodelingprozess. Dadurch steigt zunächst die Knochenformation, später auch die Knochenresorption. Die maximale Therapiedauer beträgt 2 Jahre und die Wirkung umfasst vor allem eine Senkung vertebraler Frakturen um bis zu 90 %, während hingegen Radiusfrakturen kaum reduziert werden. Kontraindikationen umfassen eine unerklärte Hyperkalziämie, eine vorherige Bestrahlung des Knochens oder eine maligne Grunderkrankung. Nach der zweijährigen Therapie sollte ohne Verzug eine antiresorptive Therapie zur Konsolidierung angeschlossen werden. Die besten Ergebnisse zeigen sich laut DATA-Switch-Studie für eine Sequenz bestehend aus 2 Jahren Teriparatid plus 2 Jahre Denosumab.

Romosozumab

Romosozumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen Sklerostin, einem körpereigenen Hemmer des Wnt-Signalwegs. Die Blockade von Sklerostin aktiviert das Knochenmodeling, bei dem die Knochenformation steigt. Die Therapie erfolgt durch Injektion von 210 mg einmal monatlich für ein Jahr. Im direkten Vergleich zu Teriparatid und Alendronat war der Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten mit 11,3 % deutlich ausgeprägter als bei den beiden anderen Wirkstoffen (7,1 und 4,1 %). In zwei großen Phase III-Studien zeigte sich dann der Anti-Fraktureffekt von

Romosozumab eindrucksvoll. In der FRAME-Studie kam es unter Romosozumab gegenüber Placebo bei 7180 Frauen nach 12 Monaten zu einer 73%-igen Reduktion von Wirbelkörperfrakturen und einer 36%-igen Reduktion aller klinischen Frakturen. In der ARCH-Studie ließ sich nach 12 Monaten Romosozumab gegenüber 12 Monaten Alendronat, jeweils gefolgt von 12 Monaten Alendronat in der mit Romosozumab vorbehandelten Gruppe, nach 24 Monaten ein um 48 % niedrigeres Risiko neuer Wirbelkörperfrakturen und eine 27%-ige Reduktion aller klinischen Frakturen belegen. Aufgrund erhöhter kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse in ARCH, nicht aber in FRAME, ist dieser humane mo-

noklonale Antikörper bei einer positiven Vorgeschichte für Myokard- und Hirninfarkt kontraindiziert. In der STRUCTURE-Studie, bei denen mit Bisphosphonaten vorbehandelte Patienten für 12 Monate entweder Romosozumab oder Teriparatid erhielten, lag die Knochendichte an der Hüfte nach Romosozumabgabe 2,6 % höher, nach Teriparatidgabe hingegen 0,6 % niedriger. Zusammenfassend belegen diese Befunde die rasch wirksame osteoanabole Potenz von Romosozumab. Romosozumab ist seit März 2020 zur Therapie der manifesten postmenopausalen Osteoporose mit hohem Frakturrisiko in Deutschland zugelassen.

Bisphosphonate

Über viele Jahre waren die oralen Amino-Bisphosphonate Alendronat (70 mg/Woche) und Risedronat (5 mg/Tag bzw. häufiger 35 mg/Woche) die Firstline-Medikamente gegen Osteoporose. Beide Präparate und auch der Wirkstoff Ibandronat reduzierten vor allem Wirbelkörper- und Hüftfrakturen. Die oral verabreichten Wirkstoffe weisen eine geringe Bioverfügbarkeit auf und verursachen in bis zu 20 % gastrointestinale Nebenwirkungen. Etwa die Hälfte aller Patienten bricht die Therapie innerhalb des ersten Jahres ab.

Die parenterale Leitsubstanz für Bisphosphonate ist die potente Zoledronsäure, die nur einmal pro Jahr in einer Dosierung von 5 mg über 40 min i.v. verabreicht wird. Im HORIZON-Studienprogramm zeigten sich 65 % weniger Wirbelkörperfrakturen und eine um 28 % geringere Einjahresmortalität nach Hüftfrakturen. Etwa ein Viertel aller Patienten gab Grippe-ähnliche Symptome an, vor allem nach der ersten Gabe. Diese sind meist transient und sprechen auf Paracetamol gut an. Eine Einschränkung besteht bei einer Niereninsuffizienz mit einer GFR <35 ml/min.

Generell steigt die Knochendichte nach etwa 3-5 Jahren unter einer Bisphosphonattherapie nicht weiter an und auch die Frakturreduktion zeigt ein Plateau. Eine seltene unerwünschte Folge der Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten und Denosumab ist die Osteonekrose des Kiefers mit einer Häufigkeit von auf 1:2000 Patientenjahre. Eine konsequente Zahnhygiene sowie eine periprozedurale Antibiose vor invasiven Zahn Eingriffen minimieren dieses Risiko.

Denosumab

Denosumab ist ein seit 2010 zugelassener monoklonaler Antikörper gegen RANKL (60 mg s. c. halbjährlich). In der FREEDOM-Studie ergab sich unter dieser Therapie gegenüber Placebo eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen um 68 % und von Hüftfrakturen um 40 %. Die hervorragende Verträglichkeit und das lange Injektionsintervall (6 Monate) macht es zu einer von den Patientinnen gut akzeptierten Form der Langzeittherapie. Auch kann es als einziges der hier diskutierten Osteoporosemedikamente bis zu einer Kreatinin-clearance von 15 ml/min eingesetzt werden. Die Wirksamkeit ist nach dem Absetzen rasch reversibel, weshalb es entweder langfristig weitergegeben oder eine Therapiealternative eingesetzt werden sollte. In verschiedenen Studien zur Sequenztherapie erfolgte die 2. Phase der antiresorptiven Therapie mit Denosumab.

Fazit

Eine rasche Diagnostik und eine individualisierte Therapie der Osteoporose können weitere Frakturen verhindern und hohe Folgekosten minimieren. Hier stehen moderne Medikamente zur Verfügung, die ein sehr gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. Aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankung ist ein langfristiges Therapiekonzept erforderlich. Die besten Resultate ergeben sich bei einer Sequenztherapie aus zunächst osteoanaboler und dann antiresorptiver Therapie.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Lorenz C. Hofbauer
PD Dr. med. Elena Tsourdi
Universitätsklinikum "Carl Gustav Carus" der Technischen Universität Dresden
Endokrinologie, Diabetologie und Knochenstoffwechselerkrankungen
Zertifiziertes Osteoporosezentrum
Fetscherstraße 74
D-01307 Dresden
www.uniklinikum-dresden.de

■ UCB Pharma GmbH
Informationsservice „Romosozumab“
Alfred-Nobel-Str. 10
www.ucb.de/Produkte/informationen-für-fachkreise
www.ucb.de
www.warnsignal-knochenbruch.de

Autoantikörper in der Schwangerschaft

Autoimmun-bedingte Hirnerkrankungen



Während einer Schwangerschaft gelangen Antikörper aus dem mütterlichen Blut über die Nabelschnur in den fetalen Kreislauf, um das sich entwickelnde Kind vor Infektionen zu schützen. In der gleichen Weise werden auch pathogene Antikörper übertragen, z. B. Antikörper, die sich gegen das Gehirn des Fötus richten und aufgrund einer noch nicht vollständig ausgebildeten Blut-Hirn-Schranke zu Entwicklungsstörungen des Kindes führen können. Aktuelle Studien untersuchen, ob die in der Bevölkerung häufig vorkommenden Antikörper gegen den sog. „NMDA-Rezeptor“ und weitere wichtige Ionenkanäle im Gehirn einen grundsätzlichen Risikofaktor für die Hirnentwicklung des Kindes sowie für neurologische und psychiatrische Erkrankungen darstellen. In diesem Fall könnte eine zielgerichtete Immuntherapie während der Schwangerschaft mit Entfernung der Antikörper möglicherweise eine lebenslange Symptomatik des Kindes verhindern.

Einleitung

Antikörper gegen das wichtige Hirnprotein „NMDA-Rezeptor“ sind in den letzten Jahren als die häufigste Ursache einer autoimmunen Hirnentzündung (Enzephalitis) bekannt geworden. Es wurden immer mehr neue Formen von Hirnentzündungen identifiziert, die nicht durch pathogene Keime wie Bakterien oder Pilze, sondern durch gegen das Nervensystem gerichtete Antikörper ausgelöst werden (autoimmun). Diese wissenschaftliche Erkenntnis hatte weitreichende Konsequenzen für viele medizinische Fachdisziplinen (von Neurologie und Psychiatrie über Psychosomatik bis hin zur Kinderheilkunde) und führte zu ungeahnten diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten: Bestimmte neurologische Krankheiten können inzwischen sicher entdeckt und behandelt werden, die vor weniger als einem Jahrzehnt noch als psychisch bedingt oder unheilbar galten beziehungsweise gar nicht diagnostiziert wurden. Patienten mit einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis leiden häufig an einer neu aufgetretenen Psychose mit Halluzinationen oder Wahnvorstellungen, epileptischen Anfällen, Bewegungs- oder Bewusstseinsstörungen; einige schwer Betroffene müssen auf der Intensivstation behandelt werden. Sogar im Tierreich kann die Erkrankung auftreten, wie der prominente Fall des Eisbären Knut aus dem Berliner Zoo gezeigt hatte, der 2011 an den Folgen einer autoimmunen Enzephalitis verstarb.

Ursachen einer autoimmun-bedingten Enzephalitis

Inzwischen konnten verschiedene Auslöser einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis gefunden wer-

den. Bei zahlreichen betroffenen erwachsenen Frauen lässt sich ein sog. „Ovarial-Teratom“ nachweisen, ein gutartiger Tumor der Eierstöcke, der auch Nervengewebe mit NMDA-Rezeptoren enthält. Offenbar greift das Immunsystem den Tumor an und bildet dabei Antikörper gegen die Rezeptoren, eine wahrscheinlich zunächst sinnvolle Maßnahme des menschlichen Immunsystems in der Abwehr von Krebszellen. Allerdings zirkulieren die gebildeten Antikörper im gesamten Organismus, gelangen auch ins Gehirn und führen dort zu einem Abbau der Rezeptoren aus der Nervenzell-Oberfläche. Auch Viren können bei einigen Patienten als ursächlich für die Antikörperbildung diagnostiziert werden, allen voran das Herpes-simplex-Virus Typ 1. Das ist besonders interessant, da Virusinfektionen auch bei anderen Autoimmunerkrankungen aus völliger Gesundheit heraus eine Attacke des Immunsystems gegen das eigene Gehirn auslösen können. Möglicherweise besteht hier ein Zusammenhang mit dem relativ häufigen Auftreten von NMDA-Rezeptor-Antikörpern in der Allgemeinbevölkerung von ca. einem Prozent (Grundlage waren Serumproben von Blutspendern).

Die nur im Blut vorhandenen Antikörper müssen aber klar von einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis unterschieden werden, die erst bei einer Produktion der Antikörper direkt im Gehirn und dem es umgebenden Nervenwasser (Liquor) auftritt. Normalerweise gelangen während einer Schwangerschaft viele mütterliche Antikörper in den kindlichen Kreislauf, um einen sicheren Schutz vor einer Vielzahl von Infektionen zu bieten. Die an der Antikörper-Übertragung beteiligten Strukturen in der Plazenta unterscheiden jedoch nicht zwischen nützlichen und potentiell gefährlichen Antikörpern. Ein ähnlicher Mechanismus ist das bei Schwange-



Prof. Dr. med. Harald Prüb

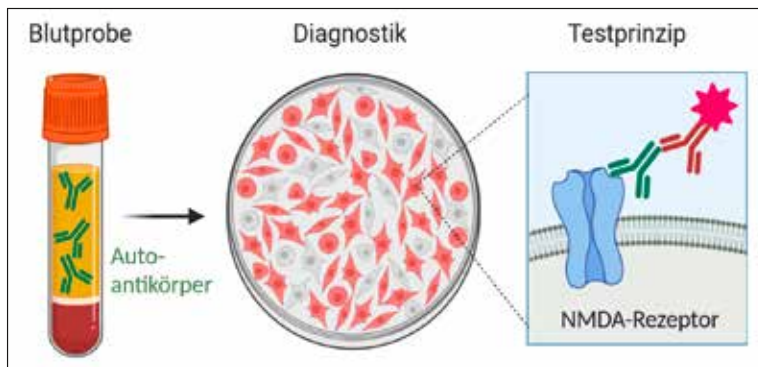


Studie zum Auftreten von Autoantikörpern in der Schwangerschaft

Um die Häufigkeit und Entstehung von NMDA-Rezeptor-Antikörpern in der Schwangerschaft besser zu verstehen, werden derzeit im Rahmen einer Querschnittstudie Blutproben von schwangeren Frauen auf das Vorhandensein dieser und weiterer gegen das Gehirn gerichteter Antikörper untersucht. Dazu kann nach vorheriger Kontaktaufnahme mit dem Studienzentrum eine kleine Blutprobe durch den Hausarzt oder Frauenarzt abgenommen, eingesandt und kostenlos getestet werden. Auf diese Weise lässt sich schon früh ausschließen, ob bei der Mutter Antikörper vorliegen und auf das Kind übertragen werden könnten. Kontakt: Chiara Bode (im Bild mittig), Email: chiara.bode@charite.de

NMDA-Rezeptor-Antikörper können das kindliche Gehirn angreifen.

Da die Blut-Hirn-Schranke während der Entwicklung des Gehirns im Mutterleib noch nicht vollständig ausgebildet ist, können pathogene Autoantikörper von der Mutter auf das Kind übertragen werden und in einer bestimmten Phase der Schwangerschaft zu Veränderungen der normalen Hirnfunktion des Kindes führen. Dabei scheint es sich nicht um eine einzelne Erkrankung zu handeln, sondern um einen zusätzlichen und bisher unbeachteten Risikofaktor für die Entstehung unterschiedlicher neuropsychiatrischer Symptome.



Antikörper-Testung

Aus der Blutprobe einer Schwangeren lässt sich einfach feststellen, ob Autoantikörper gegen NMDA-Rezeptoren (grün) oder weitere Hirnweiße vorliegen. Das Blut wird auf Zellen gegeben, die auf ihrer Oberfläche NMDA-Rezeptoren in großer Zahl produzieren. Nachdem die Patienten-Antikörper an die Zellen gebunden haben, können sie durch eine Farbreaktion (rot) sichtbar gemacht werden.

ren routinemäßig geprüfte Risiko einer sog. Rheusfaktor-Unverträglichkeit. Dabei werden Autoantikörper gegen kindliche rote Blutzellen von der Mutter übertragen und eine schwere Blutarmut beim Kind ausgelöst. Auch für andere bekannte Antikörper besteht das Risiko, dem Kind Schaden zuzuführen.

NMDA-Rezeptor-Antikörper und fetale Hirnentwicklung

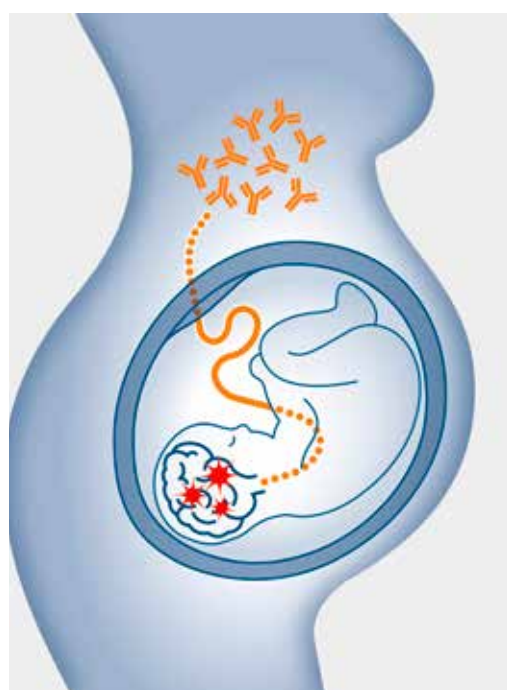
Unter Kenntnis dieses Krankheitsmechanismus lag es auf der Hand, auch nach einem möglichen Zusammenhang zwischen den im Blut besonders häufig vorkommenden NMDA-Rezeptor-Antikörpern und der Hirnentwicklung des im Mutterleib befindlichen Fetus zu fahnden. In einer aktuellen Studie wurden zunächst schwangere Mäuse untersucht, denen menschliche NMDA-Rezeptor-Antikörper verabreicht wurden. Es zeigte sich eine massive An-

reicherung der Antikörper im fetalen Blutkreislauf, die in großer Menge in das noch unreife Gehirn gelangten. Dort dockten sie an die Nervenzellen an, führten zu einem Abbau von NMDA-Rezeptoren und zu nachhaltigen neuronalen Funktionsstörungen. Die Nachkommen zeigten bis ins hohe Alter Verhaltensauffälligkeiten, wie beispielsweise veränderte Aktivität oder Angstverhalten. Einige Hirnbereiche waren im Vergleich zu gesunden Tieren kleiner ausgebildet.

Schwangerschafts-assoziierte Hirnerkrankungen

Eine in derselben Publikation (Originalstudie Zusammenhang zwischen NMDA-Rezeptor-Antikörpern in der Schwangerschaft und Veränderungen der Hirnfunktion: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.25552>) thematisierte Pilotstudie mit rund 200 Frauen beschreibt, dass diese Autoantikörper tatsächlich häufiger bei Müttern von Kindern mit einer neurobiologischen Entwicklungsstörung oder psychiatrischen Erkrankung identifiziert werden konnten. Diese wissenschaftlichen Studien lassen vermuten, dass spezielle Antikörper langanhaltende Störungen der Hirnfunktion des Kindes verursachen können. Das Besondere daran ist, dass es sich dabei um eine bislang unbekannte Form von Schwangerschafts-assoziierten Hirnerkrankungen handeln könnte, die in den üblichen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen noch nicht beachtet und folglich nicht diagnostiziert werden. Ähnlich wie bei einer Infektion durch Röteln- oder Windpocken-Erreger käme es auch hier nur kurzzeitig zu einer Einwirkung auf das Gehirn des Ungeborenen, die aber für das Kind lebenslange Folgen haben kann. Im Gegensatz zum fetalen Gehirn schützt bei Erwachsenen die vollständig ausgebildete Blut-Hirn-Schranke vor dem Übertritt der Antikörper.

Um die Befunde dieser richtungsweisenden Studie mit einer höheren Anzahl von schwangeren Frauen abzusichern, ist an der Charité eine Querschnittuntersuchung geplant, an der sich Schwangere beteiligen können. Bei dieser weiteren Studie



soll auch geklärt werden, ob andere Risikofaktoren wie Entzündungen, Erbanlagen oder psychosozialer Stress den Effekt der Antikörper hinsichtlich psychiatrischer Störungen verstärken. Die Untersuchungsergebnisse könnten zudem einen Hinweis darauf geben, warum bisherige Studien keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen NMDA-Rezeptor-Antikörpern und psychiatrischen Erkrankungen wie der Schizophrenie nachweisen konnten. Denn im Neugeborenen sind die von der Mutter übertragenen Antikörper nach wenigen Wochen abgebaut. Fahndete man nun bei Patienten im zumeist jungen Erwachsenenalter nach diesen Autoantikörpern, sind diese natürlich nicht mehr vorhanden.

Immuntherapie

Therapeutische Apherese

Die aktuellen Forschungen konnten belegen, dass es die NMDA-Rezeptor-Antikörper selbst sind, die die Hirnveränderungen des Kindes im Mutterleib auslösen. Damit steht prinzipiell auch eine Behandlungsoption (Immuntherapie) zur Verfügung, wie sie sich bei der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis schon lange als Standardbehandlung etabliert hat. Neben medikamentösen Immuntherapien hat sich eine Entfernung der Antikörper mittels Blutwäschen bewährt. Dafür stehen zwei Verfahren der extracorporalen Blutwäsche zur Entfernung der Antikörper zur Verfügung, die als effizient und sicher gelten.

Plasmapherese

Der Patient erhält dazu einen venösen Katheter, häufig in eine große Halsvene, über den er im zweitägigen Abstand für mehrere Stunden an eine Apheresemaschine angeschlossen wird. Die Maschine trennt die festen Bestandteile des Blutes (z. B. rote Blutkörperchen oder Immunzellen) von den flüssigen Bestandteilen (Blutplasma). Die Plasmapherese entfernt dann das Plasma, in dem sich neben den Antikörpern noch weitere Eiweißstoffe befinden. Das entzogene Blutvolumen wird anschließend durch Albumin-Lösungen oder humanes Frischplasma ersetzt.

Immunadsorption

Die Immunadsorption ist selektiver und entfernt die Antikörper durch Bindung an eine Adsorbersäule. Das restliche Plasma kann in den Körper zurückgegeben werden.

Beide Verfahren der therapeutischen Apherese kommen bei unterschiedlichen neurologischen Autoimmunerkrankungen routinemäßig zum Einsatz, z. B. dem Guillain-Barré-Syndrom oder der Myasthenia gravis. Aktuell wird eine Studie geplant, die klären soll, ob die Apherese auch während der Schwangerschaft zur Absenkung von NMDA-Rezeptor-Antikörpern im mütterlichen und im kindlichen Blut geeignet ist.



Zur Entfernung der pathogenen Substanzen wird das Blutplasma von einem Apherese-Gerät in einem kontinuierlichen Kreislauf über einen sog. „Adsorber“ geleitet.

Mittlerweile ist durch wissenschaftliche Untersuchungen deutlich geworden, dass neben dem NMDA-Rezeptor-Antikörper noch weitere pathogene Antikörper während einer Schwangerschaft übertragen werden können. So konnten Forschungsgruppen aus England und den USA kürzlich nachweisen, dass Autoantikörper gegen das im Gehirn und im peripheren Nervensystem vorkommende Eiweiß CASPR2 bei Frauen gefunden wurden, die ein Kind mit Autismus entbunden hatten. In gleicher Weise hatten die mütterlichen CASPR2-Antikörper im Tiermodell zu Entwicklungsverzögerungen und Verhaltensänderungen geführt, die aus der Autismus-Forschung bekannt sind. Nicht zuletzt können mütterliche Antikörper gegen den fetalen Acetylcholin-Rezeptor, ein Schlüssel-Eiweiß an der Übertragungsstelle vom peripheren Nerv auf den Muskel, beim Kind im Mutterleib zu schweren Entwicklungsstörungen führen, der sogenannten „Arthrogryposis multiplex congenita“. Auch hier sind die Mütter in der Regel gesund, da im Erwachsenenalter eine andere Unterform des Acetylcholin-Rezeptors gebildet wird.

Fazit

Die Ergebnisse dieser Studien lassen den Schluss zu, dass embryonale Schäden durch Autoantikörper ein bisher nicht beachteter Risikofaktor für ein ganzes Spektrum lebenslanger neuropsychiatrischer Erkrankungen wie Autismus, Schizophrenie oder ADHS sein könnten. Auch wenn es für eindeutige Empfehlungen zur Diagnostik der Autoantikörper und einer möglichen Therapie noch zu früh erscheint, so könnte die Entfernung der NMDA-Rezeptor-Antikörper in Einzelfällen schon jetzt eine mögliche kausale Behandlungsoption in der Schwangerschaft darstellen. Diese wissenschaftlichen Erkenntnisse bedeuten weitergehende medizinische und ethische Implikationen sowie einen völlig neuen Therapieansatz in der Neurologie und/oder der Psychiatrie: Der prophylaktische Ansatz, Mütter mit Immuntherapien zu behandeln, um eine gesunde Hirnentwicklung des Kindes zu sichern bzw. zu erhalten. Eine gezielte Diagnostik und die daraus resultierenden therapeutischen Maßnahmen könnten sich (nach Vorliegen weiterer Studienergebnisse) in Einzelfällen lohnen, um lebenslange psychiatrische Krankheitssymptome des Kindes verhindern zu können.

Informationen

■ Univ.-Prof. Dr. med. Harald Prüß
Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Berlin, Arbeitsgruppe „Autoimmune Enzephalopathien“ und
Charité – Universitätsmedizin Berlin,
Klinik für Neurologie und
Experimentelle Neurologie
Charitéplatz 1, 10117 Berlin

■ Charité-Sprechstunde für
Enzephalitis & Paraneoplasien:
https://neurologie.charite.de/leistungen/klinische_schwerpunkte/enzephalitis_und_paraneoplasien/

■ Arbeitsgruppe für Autoimmune Enzephalopathien am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin:
<https://www.dzne.de/forschung/forschungsbereiche/grundlagenforschung/forschungsgruppen/pruess/forschungsschwerpunkte/>

■ Das Deutsche Netzwerk zur Erforschung der autoimmunen Enzephalitis bietet Expertenrat und wissenschaftliche Kooperationen:
www.generate-net.de

■ Der berühmteste Patient mit einer Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis, der Berliner Eisbar „Knut“:
<https://www.nature.com/articles/srep12805>

■ Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Medizinischer Informationsservice
„TheraSorb Apheresis“
Friedrich-Ebert-Str. 68
51429 Bergisch Gladbach
www.miltenyibiotec.com

Prostatakrebs

Minimalinvasive, Roboter-assistierte Operationen



© 2020 Intuitive Surgical, Inc.

In Deutschland ist Prostatakrebs die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Es werden jährlich rund 60.000 neue Fälle diagnostiziert. Je nach Stadium der Erkrankung ist die radikale Prostatektomie Mittel der Wahl. Offene Operationstechniken werden zunehmend durch minimalinvasive Roboter-assistierte Techniken ersetzt. Studien zeigen, dass sich mittel- und langfristig mit einer Roboter-assistierten Technik oftmals bessere klinische Ergebnisse erzielen lassen.

Mit mehr als 1,2 Mio. diagnostizierter Fälle pro Jahr ist Prostatakrebs weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern, und nach Lungen- und Darmkrebs die dritthäufigste krebserkrankte Todesursache. Daten aus Krebsregistern belegen, dass zwar auch eine genetische Prädisposition vorliegen kann; das Alter stellt jedoch den größten Risikofaktor dar. Den Statistiken zufolge erkrankt jeder 20. Mann zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr an Prostatakrebs – mit steigendem Risiko.

Früherkennung – einfach (und) wichtig

Wenn eine bösartige Wucherung der Vorsteherdrüse rechtzeitig erkannt wird, ist der Krebs in der Regel gut behandelbar. Allerdings gibt es gerade zu Beginn der Erkrankung keine typischen Anzeichen. Prostatakrebs wächst im Normalfall sehr langsam und verursacht erst spät Schmerzen oder andere Symptome. Ausnahmen stellen aggressive Prostatakarzinome dar, die sich schnell ausbreiten können.

Eine Früherkennung ist von größter Relevanz, um die Chancen auf eine Heilung zu erhöhen. In Deutschland kann daher jeder Mann ab 45 im Rahmen des gesetzlichen Krebs-Früherkennungsprogramms jährlich eine Tastuntersuchung der Prostata sowie der Lymphknoten in der Leiste durchführen lassen. Die Untersuchung ist einfach und voll-

kommen schmerzfrei. Neben der Begutachtung der äußeren Geschlechtsorgane wird die Prostata durch den Enddarm abgetastet. Dieses Vorgehen wird als „digitale rektale Untersuchung“ (DRU) bezeichnet.

Um eine Diagnose sicher stellen zu können, reicht der Tastbefund allein allerdings nicht aus. Dadurch können lediglich oberflächlich gelegene oder größere Tumoren identifiziert werden. Neben der Durchführung eines PSA-Tests können Veränderungen der Prostata auch mittels transrektalem Ultraschall (TRUS) identifiziert werden. Die Diagnose wird allerdings erst durch eine Prostatabiopsie gesichert. Dabei werden mehrere Gewebeproben aus der Drüse entnommen, die im Labor auf Tumorgewebe untersucht werden.

Mögliche Symptome bei Prostatakrebs

- Schmerzen im Bereich des Beckenbodens
- Beeinträchtigungen bei der Blasen- und/oder Darmentleerung
- Vermehrter Harndrang
- Blut im Urin oder Sperma
- Potenzprobleme
- Verminderter Samenerguss
- Müdigkeit
- Krankheitsgefühl
- Schwäche



Prof. Dr. med. Stefan Siemer

Schweregrad der Erkrankung und Therapieansätze

Wurde die Diagnose Prostatakrebs gestellt, richtet sich die Therapie nach der Aggressivität des Tumors und danach, wie weit fortgeschritten die Erkrankung bereits ist. Unterschieden wird in Prostata-tumoren, die lokal begrenzt (Frühstadium), lokal fortgeschritten oder metastasiert (fortgeschrittene Stadien) sind. Zu Beginn der Erkrankung kann eine aktive Überwachung ausreichend sein. Hier sind regelmäßige Kontrollen (u. a. auch mit erneuter Probenentnahme) notwendig. Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren können dem Patienten neben einem operativen Vorgehen sowohl eine Strahlentherapie als auch eine Hormonbehandlung vorgeschlagen werden. Bei metastasierten Erkrankungen ist eine systemische Therapie erforderlich.

Sind die Tumorzellen auf die Prostata oder deren Umgebung begrenzt, kann durch eine operative Entfernung der Vorsteherdrüse eine Heilung erzielt werden. Bei der Operation (radikale Prostatektomie) werden die Prostata und meist auch die benachbarten Lymphknoten entfernt. Dieser Eingriff hat keinen Einfluss auf die Produktion der männlichen Hormone (Testosteron). Durch die anatomisch bedingte Nähe zu wichtigen Nerven und dem Schließmuskel, kann es nach der Operation jedoch zu unwillkürlichem Urinverlust (Inkontinenz) und einem Verlust der Potenz kommen. Diese postoperativen Folgen sind maßgeblich von der lokalen Tumorausdehnung und der Erfahrung des Operateurs abhängig. Durch die modernen Roboter-assistierte Operationstechniken mit Vergrößerungsmöglichkeiten konnten die Komplikationsraten in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt werden.

Operationsmethoden im Überblick

- Offene Operation: Die Prostata wird über einen Schnitt am Unterbauch entfernt. Es ist die klassische Vorgehensweise bei einer Operation.
- Laparoskopische Operation (Schlüssellochoperation): Die Alternative zu einer offenen Operation ist die laparoskopische Operation. Durch kleine Schnitte im Bauchraum werden Instrumente minimalinvasiv eingeführt. Man spricht hierbei auch von einer minimalinvasiven Operation oder Schlüssellochoperation. Über eine Kamera (meist 2-D) kann der Chirurg den zu operierenden Bereich auf einem Monitor betrachten, die Instrumente von außen per Hand steuern und die Operation überwachen.
- Roboter-assistierte Operation: Eine Weiterentwicklung der Laparoskopie. Wie auch bei der laparoskopischen Operation handelt es sich bei der Roboter-assistierte Chirurgie um eine minimalinvasive Operationstechnik, die durch kleine Öffnungen vorgenommen wird. Der Operateur kann über eine Konsole die minimalinvasiven Instrumente millimetergenau steuern und sieht hierbei auf dem Monitor in der Konsole ein hochauflösendes 3-D-Bild des zu operierenden Bereiches.



© Rüdiger Koop

Roboter-assistierte Prostata-Operationen

Die Roboter-assistierte Operationstechnik hat sich seit Jahrzehnten in der Chirurgie fest etabliert. Das da Vinci-Chirurgiesystem erhielt als erste Roboter-assistierte Technik eine Zulassung. In Deutschland sind mittlerweile über 160 da Vinci-Systeme installiert und alleine in der Urologie wurden bisher neben Nieren- und Blaseneingriffen über 84.000 Prostataentfernungen mit dieser sicheren und präzisen Operationstechnik durchgeführt. Die wesentlichen Vorteile im Vergleich zur klassischen Laparoskopie, aber auch zur offenen Operation, sind die Beweglichkeit der Instrumente (sieben Freiheitsgrade) und ein sicheres, präzises Arbeiten am Monitor, mit optimaler Einsicht für den Operateur. Vergrößerungsmöglichkeiten für den Operateur, 3-D-Sicht und eine Firefly Fluoreszenz-Bildgebung erleichtern dem Urologen die filigrane Feinarbeit. Ein nicht zu unterschätzender Vorteil ist die Arbeitsposition des Operateurs an der Konsole. Die entspannte Haltung mit den dargestellten Vorteilen der Technik ermöglichen ein intuitives, präzises und schonendes Vorgehen.

Im Vergleich zu den anderen Operationsmethoden treten postoperativ weniger Infektionen und Komplikationen auf, die Wundheilung ist besser, die Narbenbildung vermindert und die Patienten können das Krankenhaus aufgrund einer kürzeren Regenerationszeit schneller verlassen. Kontinenzraten um 70 Prozent nach einer Woche, über 92 Prozent nach einem Jahr und Potenzraten um 85 Prozent sind motivierend und sprechen für die moderne Operationstechnik.

Operationsmethode der Zukunft

Über 60 Prozent aller Prostatektomien in Deutschland werden inzwischen Roboter-assistierte durchgeführt – mit steigender Tendenz. Die Ergebnisse der Hochpräzisionschirurgie mit einer Patienten-

Vergleich: Offene und Roboter-assistierte radikale Prostatektomie

Parameter	Open prostatectomy n = 499)	da Vinci prostatectomy (n = 932)	p value
Patients with postoperative complications (at any time), n (%)	212 (42.5)	245 (26.3)	<0.0001
Minor complications* within 30 days, n (%)	203 (40.7)	253 (27.2)	<0.0001
Major complications# within 30 days, n (%)	43 (8.6)	31 (3.3)	<0.0001
Minor complications* beyond 30 days, n (%)	1 (0.2)	7 (0.8)	0.337
Major complications# beyond 30 days, n (%)	39 (7.8)	24 (2.6)	<0.0001
Mortality, n (%)	1 (0.2)	2 (0.2)	1.00
Hospital stay, days, mean ± SD	15.2±3.6	8.7±2.2	<0.0001
Catheterization duration, days, mean ± SD	12.8±4.0	6.6±6.2	<0.0001
Hospital re-admissions, n (%)	97 (19.4)	127 (13.6)	0.0050

* Clavien Dindo grades I and II; # Clavien Dindo grades III and IV.

Bei einem Vergleich zwischen offener und Roboter-assistierter radikaler Prostatektomie in Deutschland konnten deutlich bessere Resultate für die moderne Operationstechnik belegt werden. Es traten signifikant weniger postoperative Komplikationen auf und auch die Wiederaufnahmerate war bei Patienten, die Roboter-assistiert operiert wurden, niedriger. Darüber hinaus zeigten sich überlegene Ergebnisse in Bezug auf die Resektionsränder, die Anzahl von intraoperativen Transfusionen, die Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie die Tragedauer des Katheters (aus Niklas et al. 2016).



Deutsche Gesellschaft für Roboter-assistierte Urologie e.V.

Die Deutsche Gesellschaft für Roboter-assistierte Urologie e.V. wurde 2007 ins Leben gerufen, um den wissenschaftlichen Austausch in Bezug auf diese noch junge Disziplin zu fördern und neue Behandlungskonzepte zu entwickeln. Die weltweit erste radikale Prostatektomie mit Hilfe eines Roboter-assistierten Chirurgiesystems wurde 1999 in Deutschland von PD Dr. med. Jochen Binder durchgeführt. In den USA stellt der Einsatz des OP-Roboters für die radikale Prostatektomie mit über 80 Prozent inzwischen den Gold-Standard dar. In Deutschland sind mehr als 160 da Vinci-Systeme implementiert und die Krankenhäuser verwenden diese neben dem Eingriff an der Prostata auch für Operationen an Niere, Nebenniere, Harnleiter und Blase. 2016 wurde zudem die erste Nierentransplantation in Deutschland in unserer Klinik in Homburg mit dem da Vinci-Chirurgiesystem durchgeführt. Durch die enormen Vorteile, vor allem bei adipösen Patienten, erfolgt dieser Eingriff mittlerweile routinemäßig in Homburg. Darüber hinaus wird die Roboter-assistierte Chirurgie zunehmend auch in anderen Disziplinen eingesetzt, wie zum Beispiel in der Gynäkologie, der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, der Allgemein- und Thoraxchirurgie. Daher bietet die DGRU nicht nur regelmäßig Trainings- und Meisterklassen an, sondern auch ein jährliches, inzwischen zum Teil auch interdisziplinäres Symposium. Dieses unterstützt den regen Austausch unter den einzelnen Fachgebieten, um Erfahrungen zu sammeln, neue Impulse zu geben und sich auf wissenschaftlicher Basis auszutauschen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Stefan Siemer
Deutsche Gesellschaft für Roboter-assistierte Urologie e.V.
Universitätsklinikum des Saarlandes
Klinik für Urologie und Kinderurologie
Kirrberger Straße
D-66421 Homburg/Saar
www.uniklinikum-saarland.de

■ Intuitive Surgical Deutschland GmbH
Am Flughafen 6
D-79108 Freiburg
www.intuitive.com/de

■ Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS) e. V.
www.prostatakrebs-bps.de

versorgung auf höchstem Niveau sprechen für sich. Überlegene Visualisierung, höhere Präzision, ergonomischer Komfort: Die moderne und verlässliche Operationsmethode optimiert die Möglichkeiten des Chirurgen und bietet so die bestmöglichen Chancen für eine erfolgreiche Operation.

Auch die Kostenträger bemühten sich um Klarheit in der Frage, ob Roboter-assistierte Systeme im OP die Behandlungsqualität verbessern. Das Wissenschaftliche Institut der AOK (Wido) führte eine große Versorgungsanalyse ihrer Versicherten durch. Die Wissenschaftler analysierten Routinedaten von mehreren 10.000 Versicherten aus den Jahren 2008 bis 2010. Die Ergebnisse überzeugen: Bei der Komplikationsrate gibt es signifikante Vorteile für die Roboter-assistierte Operation.

Magnetresonanz-gesteuerter fokussierter Ultraschall (MRgFUS)

Eine nicht invasive Therapieoption für Tremor-Patienten

Einleitung

Tremor kann die Aktivitäten und die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinträchtigen. Gezielte lokale Ausschaltung spezifischer Kerne und Verbindungen des Thalamus und der Basalganglien erlauben es, Tremor bei Bewegungsstörungen wie beim essenziellen Tremor (ET) (Tremor ohne neurologische Grunderkrankung mit ungeklärter Ursache) oder bei der Parkinson-Krankheit (PK) deutlich zu lindern, was medikamentös häufig nur unvollkommen gelingt. Mittels transkraniell magnetisch-gesteuertem fokussiertem Ultraschall (MRgFUS) können sehr kleine Bereiche in der Tiefe des Gehirns sicher und präzise thermisch ablatiert werden. Die MRgFUS erlaubt es, solche Behandlungen ohne Öffnung des Schädels unter engmaschiger MRT-Kontrolle vorzunehmen („incisionless surgery“). Mit MRgFUS ist es möglich, den ET und auch Tremor der PK durch adaptive Läsion des ventromedialen Thalamuskerns zu behandeln. Durch diesen minimal-invasiven Eingriff kann die oft stark beeinträchtigte Lebensqualität der meist älteren Patienten von einem auf den anderen Tag grundlegend verbessert werden.

Morbus Parkinson und essenzieller Tremor

Tremor, d.h. Bewegungsstörungen mit unwillkürlichen, rhythmischen Kontraktionen antagonistischer Muskelgruppen (lateinisch tremere: zittern), wird häufig als eine eher geringe gesundheitliche Beeinträchtigung unterschätzt, führt aber tatsächlich bei vielen Betroffenen zu einer schweren Behinderung: Selbstständiges Essen und/oder Trinken sowie die Verwendung unterschiedlicher Geräte von der Zahnbürste bis zum Smartphone ist beeinträchtigt und eine breite Palette sozialer Aktivitäten eingeschränkt.

Behindernder Tremor tritt bei der Parkinson-Krankheit (PK) und als essenzieller Tremor (ET) auf – stellt aber auch bei Patienten mit multipler Sklerose und einer Reihe anderer, seltener Erkrankungen ein Problem dar. Die PK ist die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft 1–3 % aller Menschen über 65 Jahre. Schätzungsweise 1,6 Millionen Parkinson-Patienten in Europa und etwa 300.000 allein in Deutschland leiden an Tremor, Rigidität und Bradykinesie, den kardinalmotorischen Anzeichen der PK sowie an zusätzlichen nicht-motorischen Symptomen. Während die pharmakologi-

sche dopaminerge Ersatztherapie in den frühen Stadien der PK erfolgreich ist, verschlechtert sich die Wirksamkeit mit dem Fortschreiten der Erkrankung, und etwa 5 % der Parkinsonkranken leiden an einem schweren behindernden Tremor (1). Der ET ist die häufigste Bewegungsstörung und tritt bei bis zu 5 % der Allgemeinbevölkerung auf (2). Bei Patienten mit schweren Symptomen und einem mangelnden Ansprechen auf die medikamentöse Therapie handelt es

sich um eine behindernde Erkrankung, die die Betroffenen sehr belastet und in vielen Aktivitäten des täglichen Lebens einschränkt. ET ist eine fortschreitende Erkrankung, und die zugrundeliegende Ursache ist noch nicht geklärt. Aufgrund des Tremors leiden die Betroffenen unter funktionellen Behinderungen und verminderter Lebensqualität (3). Da die motorischen und kognitiven Beeinträchtigungen bei ET in der Regel nicht als schwerwiegend genug angesehen werden, um eine ständige Pflege oder einen kostenpflichtigen Betreuer zu rechtfertigen, sind Menschen mit ET auf Familienmitglieder und Freunde angewiesen, die sie bei einer Vielzahl täglicher Aktivitäten wie Kochen, Essen, Anziehen, Ausfüllen von Formularen oder der Benutzung eines Computers unterstützen. Einige Patienten sind nicht in der Lage, sich selbst zu ernähren und schränken aufgrund des Tremors ihre sozialen Aktivitäten auf ein Minimum ein. Grundsätzlich gilt dasselbe für Parkinsonkranke mit einer tremor-dominanten Form.

Therapieansätze

Die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten sowohl für Tremor im Rahmen der PK, aber auch für den häufigeren ET, sind auf wenige Präparate mit begrenzter Wirksamkeit und potentiell ungünstigen Nebenwirkungen beschränkt. Kein einziges Medikament ist explizit zur Behandlung des ET zugelassen. Die beiden am häufigsten eingesetzten Medikamente Propranolol und Primidon (ein Beta-blocker und ein Barbiturat) sind nur mäßig wirksam, haben aber zahlreiche Nebenwirkungen. Auch die medikamentöse Behandlung des Parkinsontremors ist besonders anspruchsvoll, da der Schwere-



Prof. Dr. med. Ullrich Wüllner

grad des Tremors weniger eng mit dem dopaminergen Defizit assoziiert ist als Akinese und Rigidität und keine Tremor-spezifischen Medikamente zur Verfügung stehen. Anticholinergika – obwohl beim Tremor einigermaßen wirksam – haben erhebliche Nachteile (erhöhtes Risiko für Demenz, Herzrhythmusstörungen usw.); die Off-Label-Anwendung von Clozapin ist nur bei wenigen Betroffenen möglich.

Zusätzlich zu den etablierten invasiven, offenen chirurgischen Verfahren (Tiefe Hirnstimulation, THS; englisch Deep Brain Stimulation) und Thalamotomie-Radiochirurgie (Gamma-knife oder Radiofrequenz-Thalamotomie) ist nach prospektiven Studien kürzlich von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) ein inzisionsloses Verfahren zur interventionellen Neuromodulation durch gezielte Thermokoagulation bei Tremor zugelassen worden: Magnetresonanz (MR)-gesteuerter hochfokussierter Ultraschall/MRgFUS (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfPCD/classification.cfm?id=4120>). Dieses im Vergleich zur THS schonende und nicht invasive Verfahren erlaubt es, durch MR-basierte Neuronavigation die gewünschten Zielpunkte in der Tiefe des Gehirns zu inaktivieren, ohne den Schädel öffnen zu müssen. Im Gegensatz zu den älteren ablativ-invasiven Operationstechniken, bei denen eine offene Operation durchgeführt wurde, um durch chemische Toxine oder direkte Erhitzung durch Elektrokoagulation das betroffene Gehirngewebe zu zerstören, erlaubt MRgFUS ein sichereres und präziseres Vorgehen.



Exablate Neuro® nutzt fokussierten Ultraschall für schnittfreie Behandlungen tief im Gehirn. MR-Bildgebung bietet dabei eine vollständige anatomische Übersicht über den behandelten Bereich und ermöglicht patientenspezifische Planung und Echtzeit-Ergebnisüberwachung während der gesamten Behandlung. (Quelle: INSIGHTEC Ltd.)

MRgFUS

Bei einer Behandlung mit dem MRgFUS werden bis zu 1024 Ultraschallwellen am gewünschten Zielort gebündelt. Dort wird die Ultraschallenergie in Wärmeenergie umgewandelt. So ist es möglich, das Zielgewebe ohne Schädigung der umgebenden Hirnstrukturen zu inaktivieren. Ein besonderer Vorteil dieses Verfahrens besteht in der Möglichkeit einer vorübergehenden Inaktivierung des Zielgewebes für eine Funktionskontrolle durch Erwärmung auf 48–52° C, bevor die eigentliche Läsion gesetzt wird. Die kontinuierliche Kontrolle der Temperatur im Zielfokus und im umgebenden Hirngewebe sowie die Diskussion der erzielten Effekte mit dem wachen Patienten machen unerwünschte thermische Läsionen unwahrscheinlich. Die durch MRgFUS festgelegte bleibende Läsion bei etwa 56–60° C ist wesentlich kleiner als bei den älteren chirurgischen Methoden. Kontraindikationen für die Behandlung sind im Wesentlichen die allgemeinen Kontraindikationen für die MRT-Bildgebung (z. B.

nicht MRT-kompatible Implantate) und die Unfähigkeit, während der Behandlung auf dem Rücken zu liegen. In klinischen Studien hat sich der MRgFUS als sicheres und wirksames Verfahren gezeigt, insbesondere bei der Behandlung von Tremor durch Läsionen des Nucleus Intermedius Thalami (VIM).

Die guten Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten 2-Jahres-Follow-up-Studie mit den ersten behandelten Patienten bestätigen die Wirksamkeit dieser wenig invasiven Therapie (4,5):

- Verbesserung des Handzitterns um 56 %
 - Verbesserung des Invaliditätsscores um 63 %
 - Verbesserung des posturalen Scores um 70 %
 - Verbesserung des Aktionscores um 63 %
- im Vergleich zum Ausgangswert.

Wissenschaftliche Studien

Unterschiedliche Studien belegen Sicherheit und Effektivität der MRgFUS. In der Indikation des ET liegen mehrere prospektive, vergleichende Studien vor, die Tremorintensität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse vergleichen. Alle Verbesserungen waren signifikant und hielten auch über den Zeitraum von 4 Jahren nach der Thalamotomie an. Während der 4-jährigen Nachbeobachtungszeit gab es keine dauerhaften nachteiligen Auswirkungen (6). Daten von 186 Tremor-Patienten, die mit MRgFUS behandelt wurden, ergaben eine Rate unerwünschter Ereignisse von weniger als 2 Prozent. Zum Vergleich: In einer Studie zur Tiefen Hirnstimulation (DBS) wurden bei 127 Patienten mit Tremor etwa viermal so viele Nebenwirkungen wie Hirnblutungen, Infektionen, epileptische Anfälle und Hemiparese berichtet (7).

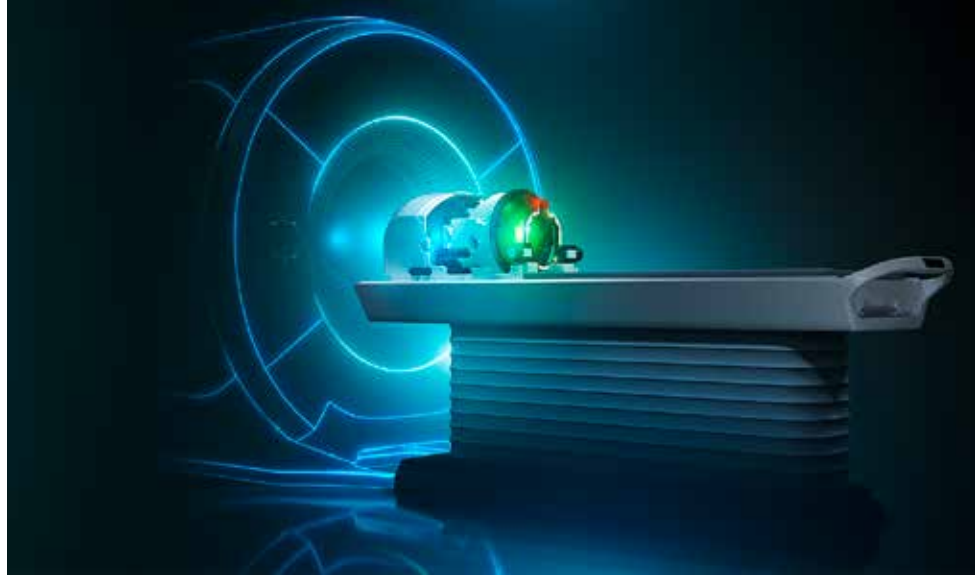
Erste, vielversprechende Studiendaten zur Behandlung des Morbus Parkinson liegen vor (8). Die MRgFUS-Therapie war zunächst bei 15 Patienten mit schwerem, nicht medikamentös behandelbarem essentiellen Tremor eingesetzt worden (4). Bei allen Patienten war die Behandlung bereits initial erfolgreich, was in einer signifikanten Verbesserung des Tremors in der kontralateralen Hand sowohl nach 3 als auch nach 12 Monaten resultiert hatte (5). Auch hinsichtlich der Lebensqualität konnten eindrucksvolle Verbesserungen erzielt werden („Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire“ (QUEST)). In dieser multizentrischen, randomisierten kontrollierten Studie wurden Patienten mit mittelschwerem bis schwerem ET im Verhältnis 3:1 einer Behandlung mit MRgFUS oder einer Scheinbehandlung zugeführt; Untersucher und Patienten waren verblindet. 76 Patienten, bei denen mindestens zwei Medikamente keine Wirksamkeit gezeigt hatten, nahmen an der Studie teil (5). In einem Überkreuz-Studiendesign war es möglich, nach drei Monaten von der Scheinbehandlung in die MRgFUS-Gruppe zu wechseln. Durch MRgFUS verbesserten sich der Handtremor, die körperlichen Einschränkungen und die Lebensqualität anhaltend (12 Monate).

Um die Langzeitwirkung der MRgFUS-Behandlung zu untersuchen, wurden die selben Patienten über weitere zwei Jahre beobachtet. Nach zwei Jahren bestätigte sich die signifikante Verbesserung des Handtremors, und auch die Verbesserungen der körperlichen Einschränkungen blieben anhaltend bestehen (4). In einer umfassenden Meta-Analyse zu den klinischen Endpunkten und den Komplikationen der MRgFUS-Therapie bei ET (eine randomisierte kontrollierte Studie, 6 retrospektive und 2 prospektive Studien, die insgesamt 160 Patienten einschlossen) konnten die Verbesserungen des Tremors und der Lebensqualität noch einmal wissenschaftlich belegt werden (9).

Auch die Behandlung der PK wurde bereits in Studien evaluiert: So zeigte die Behandlung mittels MRgFUS ebenso gute Ergebnisse wie die Therapie mit Radiofrequenz-Ablation (8). Später wurden 7 Patienten mit schwerwiegendem Parkinson-Tremor und einer diagnostizierten Therapieresistenz gegenüber anticholinergen und dopaminerg wirkenden Medikamenten behandelt (10). Zielpunkt war der VIM. Berichtet wurde, dass der Tremor bei den behandelten Patienten nach der Behandlung mit MRgFUS nicht mehr vorhanden war. Die klinischen Veränderungen wurden mittels der „Unified Parkinson's Disease Rating Scale“ (UPDRS-Skala) gemessen. Der UPDRS-Wert verbesserte sich signifikant; ebenso der Resttremor der behandelten Seite. Auch der Aktionstremor der behandelten Seite zeigte eine deutliche Besserung. Die Lebensqualität (beurteilt mit Hilfe des „Parkinson's Disease Questionnaire“ (PDQ39) verbesserte sich nach der Behandlung ebenfalls. In einer weiteren Untersuchung waren Patienten mit ET (n=18) und PK (n=12) eingeschlossen worden, wobei ähnliche Ergebnisse erzielt wurden (11). Bei der PK verbesserte sich der UPDRS Wert ebenso wie die Lebensqualität. Während des Nachbeobachtungszeitraumes (6-24 Monate) kehrte der Tremor bei nur zwei Patienten zurück – jedoch mit geringerer Ausprägung als vor der Behandlung.

Fazit

In einer vergleichenden Beurteilung zwischen der THS und MRgFUS wurde bestätigt, dass sowohl die THS als auch MRgFUS die Tremorintensität und die Lebensqualität deutlich verbessern können (Harary et al., 2019) (12). In einer gemeinsamen Erklärung kamen auch die Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN) und Neurochirurgie (DGNC) zu dem Schluss, dass "MRgFUS hohe Genauigkeit und Sicherheit bietet und sich zu einer Alternative zur Tiefen Hirnstimulation entwickeln kann, wenn Nutzen und Risiko nach wissenschaftlichen Standards bewertet werden". MRgFUS bietet eine inzisionslose, hochpräzise Läsionstechnologie, allerdings sind die langfristigen Vorteile (und möglichen Nebenwirkungen) noch nicht vollständig evaluiert und eine vergleichende Studie sollte in naher Zukunft durchgeführt werden.



Literatur

1. Heusinkveld, 2018; PMID: 30123178
2. Deuschl & Berg, 2018; PMID: 29404649
3. Morgan, 2017; PMID: 28855888
4. Chang et al. (2018) A Prospective Trial of Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor: Results at the 2-Year Follow-up. *Ann Neurol* 2018;83:107–114
5. Elias WJ et al. (2016) A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *N Engl J Med* 2016;375:730–9
6. Park YS, Jung NY, Na YC, Chang JW. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2019;34(5):727–734
7. Fishman PS, Elias WJ, Ghanouni P, Gwinn R, Lipsman N, Schwartz M, Chang JW, Taira T, Krishna V, Rezai A, Yamada K, Igase K, Cosgrove R, Kashima H, Kaplitt MG, Tierney TS, Eisenberg HM. Neurological adverse event profile of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *Mov Disord*. 2018;33(5):843–847
8. Magara A et al. (2014) First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of therapeutic ultrasound*. 2014;2:11
9. Mohammed N et al. (2018) A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor. *Neurosurgical focus*. 2018;44(2):E4
10. Schlesinger I et al. (2015) MRI guided focused ultrasound VIM thalamotomy for Parkinson's disease—First case series. *Movement Disorders*. 2015;1):S238
11. Zaaroor M et al. (2018) Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases. *Journal of neurosurgery*. 2018:1–9
12. Harary M, Segar DJ, Hayes MT, Cosgrove GR. Unilateral Thalamic Deep Brain Stimulation Versus Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. *World Neurosurg*. 2019;126:e144–e152. doi:10.1016/j.wneu.2019.01.281

Informationen

■ Prof. Dr. med. Ullrich Wüllner
Stellvertretender Direktor
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Bonn
und Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE)
Venusberg Campus 1 und 2
D-53127 Bonn
neurologie.uni-bonn.de
www.dzne.de

■ www.parkinson-gesellschaft.de
www.dgn.org
www.dgnc.de

■ INSIGHTEC Ltd.
5 Nachum Heth St.
POB 2059 Tirat Carmel
39120 Israel
www.insightec.com



Klonale Mastzellerkrankungen als Ursache schwerer Anaphylaxien

Unter dem Begriff „klonale Mastzellerkrankungen“ werden Erkrankungen zusammengefasst, die zu einer klonalen (auf dem Boden genetischer Veränderungen basierenden) Vermehrung von Mastzellen in unterschiedlichen Geweben führen. Hierzu gehören einerseits die verschiedenen Formen der Mastozytose als auch das monoklonale Mastzellaktivierungssyndrom (MMAS). Mastzellen sind Zellen der körpereigenen Immunabwehr und kommen natürlicherweise in fast allen Geweben vor, sind jedoch vor allem in der Haut und der Schleimhaut der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes lokalisiert und spielen eine Schlüsselrolle bei der Auslösung allergischer Symptome und sind ebenso bei anderen Erkrankungen wie der Urtikaria und der Mastozytose von zentraler Bedeutung.

Einleitung

Mastozytosen sind eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, deren Ursache in einer erworbenen somatischen gain-of-function Mutation des KIT-Gens liegt. Nach der WHO-Klassifikation werden die rein kutane Mastozytose (ohne Nachweis einer systemischen Beteiligung) von den systemischen Mastozytosen unterschieden. Die häufigste im Erwachsenenalter vorkommende systemische Mastozytose ist die indolente systemische Mastozytose, der eine gutartige Vermehrung von Mastzellen, vor allem im Knochenmark, in der Haut und im Gastrointestinaltrakt zugrunde liegt. Seltenerer Formen schließen die ‚smoldering‘ systemische Mastozytose, mit einer hohen Anzahl von Mastzellen, und die fortgeschrittenen Formen der systemischen Mastozytose wie die aggressive systemische Mastozytose und die Mastzellleukämie ein. Letztere beruhen auf weiteren, zusätzlich zur KIT-Mutation erworbenen Mutationen, die zu einer extensiven organinfiltrierenden Mastzellvermehrung führen, die die Lebenserwartung betroffener Patienten einschränkt. Diese gehen jedoch normalerweise nicht aus einer indolenten systemischen Mastozytose hervor und stellen daher eigene Entitäten der Erkrankung dar. Patienten mit indolenter systemischer Mastozytose haben in der Regel eine normale Lebenserwartung, sind jedoch durch Beschwerden, die durch eine erhöhte Freisetzung von Mastzellmediatoren verursacht werden, in ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt.

Die durch eine Aktivierung von Mastzellen freigesetzten Mediatoren umfassen Histamin, Proteasen (Trypsin, Chymase, Carboxypeptidase), Lipidmediatoren (Prostaglandine, Leukotriene) sowie eine Vielzahl von Zytokinen und Chemokinen. Diese Mediatoren wirken auf verschiedene Organsysteme und verursachen unterschiedlichste Symptome wie Erröten (Flush), Juckreiz, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Blutdruckabfall, Herzrasen sowie Ohnmachtsanfälle und Bewusstlosigkeit bis hin zu lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen mit Schock und Herz-Kreislaufstillstand. Histamin kommt bei der Auslösung dieser Reaktionen eine besondere Bedeutung zu. Es ist nicht nur der wohl bekannteste Mastzellmediator für seine zentrale Rolle bei allergischen Erkrankungen – Histamin fungiert ebenso als potenter Botenstoff bei einer Vielzahl weiterer immunologischer Entzündungsreaktionen. Histamin führt u. a. zu Juckreiz, Schmerz und Kontraktion der glatten Muskulatur beispielsweise in den Bronchien oder im Magen-Darm-Trakt, bewirkt weiterhin eine Erweiterung (Dilatation) kleiner Blutgefäße und bedingt somit eine erhöhte Durchlässigkeit (Permeabilität) der Gefäßwände. Bei überschießenden Reaktionen verursacht Histamin die gleichzeitige Weitstellung praktisch aller kleinen Blutgefäße in der peripheren Strombahn. Somit kann der Blutdruck nicht aufrechterhalten werden und es kommt zur schweren Anaphylaxie und einem anaphylaktischen (allergischen) Schock.



PD Dr. med. Frank Siebenhaar

Risikofaktor Anaphylaxie

Neben einer sekundären Osteoporose stellt die Anaphylaxie eine wichtige Komorbidität der systemischen Mastozytose dar.

Als Anaphylaxie bezeichnet man akute, allergische Reaktionen des Immunsystems. Diese reichen von leichten Hautreaktionen mit Rötungen, Quaddeln und Juckreiz, über Behinderung der Atmung durch Schwellungen der oberen Atemwege (Angio-ödem) und durch Verengung der kleinen Bronchien (Asthma) bis hin zum anaphylaktischen Schock mit potentiell tödlichem Organ- und Kreislaufversagen.

Den meisten anaphylaktischen Reaktionen liegt eine IgE-Antikörper-vermittelte Soforttyp-Reaktion (Typ-1 nach Coombs und Gell) zugrunde. Die Bildung Antigen-spezifischer Immunglobuline (IgE) ist die Folge einer Sensibilisierung gegen ein Allergen.

Die häufigsten Auslöser IgE-abhängiger Anaphylaxien sind Insektengifte (Biene/Wespe) und Nahrungsmittelallergene (z. B. Erdnuss, Soja).

Von sogenannten „idiopathischen Anaphylaxien“ spricht man, wenn sich keine konkreten Auslöser oder IgE-vermittelten Sensibilisierungen diagnostisch nachweisen lassen. Diese können beispielsweise durch eine zugrundeliegende und (noch) nicht diagnostizierte klonale Mastzellerkrankung ausgelöst bzw. verstärkt werden. Es ist nicht abschließend geklärt, ob Anaphylaxien bei Patienten mit klonaler Mastzellerkrankung insgesamt häufiger vorkommen, sicher ist jedoch, dass aufgrund einer vermehrten Freisetzung von Mastzellmediatoren ein deutlich erhöhtes Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen besteht.

Bei Patienten mit Mastozytose können schwere IgE-unabhängige Reaktionen, meist durch Medikamente (Analgetika, Narkotika, Röntgenkontrastmittel), ausgelöst werden. Da sich das individuelle Risiko für das Auftreten schwerer anaphylaktischer Reaktionen nicht sicher vorhersagen oder ausschließen lässt, ist allen erwachsenen Patienten mit Mastozytose und MMAS das Mitführen eines Notfall-Ausweises und Notfall-Medikamenten-Sets, bestehend aus Epinephrin-Autoinjektor (z. B. FASTJEKT), Kortison und Antihistaminikum, unbedingt zu empfehlen. Das wichtigste Notfallmedikament zur Behandlung des anaphylaktischen Schocks ist intramuskulär appliziertes Epinephrin (Adrenalin), das durch seine rasch einsetzenden bronchodilatativen und vaso-kontriktiven Eigenschaften der Pathophysiologie des anaphylaktischen Schocks effektiv entgegenwirkt.

Nach Ring und Messmer lassen sich Anaphylaxien in vier Schweregrade einteilen:

- Grad 1: Hauterscheinung und oder leichte Temperaturerhöhung
- Grad 2: Nachweisbare, aber nicht lebensgefährdende kardiovaskuläre Reaktion (Tachykardie, Blutdruckabfall)
- Grad 3: Schock (schwere Hypotension, Blässe), Bronchospasmus mit bedrohlicher Dyspnoe, Bewusstseinsstörungen; Stuhl- und Urinabgang möglich
- Grad 4: Herz-Kreislauf-Stillstand

Die Diagnose einer systemischen Mastozytose erfolgt anhand von WHO-Kriterien, deren Überprüfung meist die Untersuchung einer Knochenmarkbiopsie erfordert. Die fünf zur Diagnose führenden Kriterien umfassen als Hauptkriterium den Nachweis dichter Mastzell-Akkumulationen von mehr als 15 Zellen in der Knochenmarkhistologie sowie als Nebenkriterien deren atypische, meist spindelförmige Morphologie, Co-Expression von CD25 auf Mastzellen, den Nachweis einer aktivierenden KIT-Mutation (meist D816V) und einer erhöhten basalen Serum-Tryptase von über 20µg/l. Zur Diagnose einer systemischen Mastozytose ist entweder das Vorliegen des Hauptkriteriums plus ein Nebenkriterium oder mindestens drei der vier Nebenkriterien bei fehlendem Hauptkriterium gefordert. In seltenen Fällen reichen die Kriterien nicht aus, um die Diagnose einer systemischen Mastozytose stellen zu können. Jedoch werden der Nachweis einer KIT-D816V-Mutation oder die Co-Expression von CD25 auf Mastzellen als relevante Hinweise für eine klonale Expression gewertet, sodass in diesen Fällen von einem monoklonalen Mastzellaktivierungssyndrom (MMAS) gesprochen wird.

Patienten, bei denen neben einer systemischen Mastozytose oder einem MMAS begleitend eine IgE-vermittelte Sensibilisierung beispielsweise gegen Insektengifte oder Nahrungsmittel vorliegt, haben aufgrund der erhöhten Anzahl von Mastzellen und der Freisetzung von Mastzellmediatoren durch eine IgE-vermittelte Aktivierung von Mastzellen ein nachvollziehbares Risiko für schwere anaphylaktische Reaktionen bis hin zum allergischen Schock mit Bewusstseinsverlust und Herz-Kreislauf-Stillstand. Bei Patienten mit Anaphylaxien sollte daher im Rahmen der allergologischen Diagnostik einer eventuell begleitend vorliegenden klonalen Mastzellerkrankung besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Dies ist nicht nur für die Abschätzung des weiteren Verlaufs und der Schwere möglicher weiterer anaphylaktischer Reaktionen von Bedeutung, sondern insbesondere für das therapeutische Management der Patienten, da die Einleitung einer spezifischen Immuntherapie (beispielsweise gegen Insektengifte) bei Patienten mit Mastozytose (und MMAS) lebenslang fortgeführt und nicht, wie gewöhnlich, nach einigen Jahren ausgesetzt werden sollte. Daher kommt der Diagnose einer klonalen Mastzellerkrankung bei Patienten mit Anaphylaxie eine besondere Bedeutung zu. Aus diesem Grund wird bei Patienten mit (schwerer) Anaphylaxie standardmäßig die Serum-Tryptase als Marker für eine zugrundeliegende Mastzellerkrankung bestimmt und auch die Haut hinsichtlich typischer makulopapulöser Effloreszenzen, wie sie bei einer Mastozytose der Haut vor-





kommen, untersucht. Neue Erkenntnisse haben jedoch gezeigt, dass nicht alle Patienten mit einer zugrundeliegenden Mastzellerkrankung bei Anaphylaxie über diese diagnostischen Marker identifiziert werden. So existiert eine Population von Mastozytose-Patienten mit schweren Anaphylaxien, die weder durch typische Hautveränderungen noch eine Erhöhung der Serum-Tryptase auffallen. Identifiziert werden können diese Patienten mithilfe eines hochsensitiven Verfahrens zum Nachweis einer KIT-D816V-Mutation im peripheren Blut. Mehrere Arbeiten der vergangenen Jahre konnten zeigen, dass in etwa 7 % der Fälle bei Patienten mit schwerer Anaphylaxie und fehlenden sonstigen klinischen

Hinweisen auf eine Mastozytose (keine typischen Hautveränderungen und keine erhöhter Serum-Tryptase) eine KIT-D816V-Mutation im peripheren Blut nachweisbar ist und sich nachfolgend eine systemische Mastozytose oder ein MMAS diagnostizieren lässt.

Spezifische Laborparameter

Somit stellt die hochsensitive PCR zum Nachweis der KIT-D816V-Mutation im Blut einen weiteren wichtigen Screening-Marker für Patienten mit schwerer Anaphylaxie dar, der, wann immer möglich, bestimmt werden sollte, um anderweitig klinisch unauffällige Patienten mit einer zugrundeliegenden klonalen Mastzellerkrankung nicht zu übersehen. Bei der Diagnose IgE-vermittelter Sensibilisierungen bei Patienten mit klonalen Mastzellerkrankungen ist überdies zu beachten, dass die Gesamt-IgE Spiegel im Serum, möglicherweise aufgrund einer erhöhten Bindungskapazität durch die erhöhte Anzahl von Mastzellen, häufig niedrig sind und somit der Nachweis von spezifischem IgE erschwert sein kann. In diesen Fällen empfiehlt sich die Durchführung alternativer diagnostischer Methoden zum Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung wie beispielsweise dem basophilen Aktivierungstest (BAT). Auch bei Patienten mit klonaler Mastzellerkrankung stellt die Einleitung einer spezifischen Immuntherapie (SIT) eine wichtige therapeutische Maßnahme zur Behandlung einer Allergie und Vorbeugung weiterer schwerer anaphylaktischer Reaktionen dar. In Ausnahmefällen kann es zu Komplikationen im Zuge der Einleitung einer SIT kommen. In solchen Fällen hat sich die begleitende Behandlung mit Omalizumab (Anti-IgE) bewährt (Off-Label), da es (zumindest bei Patienten mit Mastozytose) wirkungsvoll das Auftreten anaphylaktischer Reaktionen unterdrückt, was durch zahlreiche Fallberichte und einige Fallserien gut dokumentiert ist. Da bislang kaum Daten über die Aufrechterhaltung einer erreichten Tole-

ranz nach Beendigung einer SIT, beispielsweise gegen Insektengifte bei Patienten mit klonalen Mastzellerkrankungen vorliegen, wird eine lebenslange Fortführung sowie das unbedingte Mitführen von Notfallmedikamenten, insbesondere eines Epinephrin-Autoinjektors, dringend empfohlen.

Fazit für die Praxis

Schweren anaphylaktischen Reaktionen liegt nicht selten eine klonale Mastzellerkrankung zugrunde, die wegen fehlender typischer Hautveränderungen für eine Mastozytose und nicht oder nur gering erhöhter Serum-Tryptasewerte häufig unerkannt bleiben. Die Diagnose einer Mastozytose oder eines MMAS ist jedoch für das weitere Management der Patienten von entscheidender Bedeutung, da das Risiko für das Auftreten weiterer schwerer und potentiell lebensbedrohlicher Anaphylaxien erhöht ist. Der molekulargenetische Nachweis einer KIT-D816V-Mutation im Blut mittels hochsensitiver Methoden (z.B. qPCR) stellt eine wichtige Ergänzung für die diagnostische Abklärung schwerer Anaphylaxien dar, weil durch diesen klinisch unauffällige klonale Mastzellerkrankungen erkannt werden können.

Literatur beim Verfasser

Für Fachkreise:

- Clinical validation of a new commercial highly sensitive KIT D816V mutation analysis in mastocytosis. Kristensen T, Vestergaard H, Bindslev-Jensen C, Møller MB, Broesby-Olsen S; Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH). *Allergy*. 2020 Jun;75(6):1489-1491.
- Pathogenesis and Pathology of Mastocytosis. Metcalfe DD, Mekori YA. *Annu Rev Pathol*. 2017 Jan 24;12:487-514.
- Detection of KIT D816V mutation in patients with severe anaphylaxis and normal basal tryptase—first data from the Anaphylaxis Registry (NORA). Dölle-Bierke S, Siebenhaar F, Burmeister T, Worm M. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Nov;144(5):1448-1450.e1.
- Hymenoptera-induced anaphylaxis: is it a mast cell driven hematological disorder? Brockow K, Akin C. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Oct;17(5):356-362.
- Recognizing mastocytosis in patients with anaphylaxis: value of KIT D816V mutation analysis of peripheral blood. Broesby-Olsen S, Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Vestergaard H, Møller MB, Siebenhaar F, Kristensen T, Mortz CG; Mastocytosis Centre Odense University Hospital (MastOUH); Odense Research Centre for Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Jan;135(1):262-4.
- The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. Gülen T, Hägglund H, Sander B, Dahlén B, Nilsson G. *Clin Exp Allergy*. 2014 Sep;44(9):1179-87.
- Anaphylaxis and mast cell disease: what is the risk? Akin C. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2010 Jan;10(1):34-8.

Informationen

■ **PD Dr. med. Frank Siebenhaar**
Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
www.derma.charite.de
www.mastozytose-charite.de
www.mastozytose.net
www.urtikaria.net
www.ga2len.net
www.ecarf.org

■ **Weitere Informationen:**
www.mein-fastjekt.de
www.mein-allergie-portal.de

Hautkrebsvorstufe „Aktinische Keratose“

Prävention, Diagnostik und Therapie

Die aktinische Keratose (AK) zählt zu den häufigsten dermatologischen Erkrankungen und präsentiert sich durch rötliche oder hautfarbene Auffälligkeiten auf der Hautoberfläche. Aktinische Keratosen werden in erster Linie durch UV-Licht verursacht und sind als eine Krebsvorstufe zu bewerten. Die Prävalenz korreliert mit der geographischen Region und der individuellen Exposition mit UV-Strahlung.

Einleitung

Die innerhalb der obersten Hautschicht auftretende (intraepitheliale) Proliferation von atypischen Hornzellen der Haut (Keratinocyten), sogenannte „aktinische Keratosen“, werden als Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms (PEK) verstanden. Diese Auffälligkeiten können ohne eine entsprechende und rechtzeitige Therapie in das invasive PEK übergehen. Der Zeitraum bis sich eine Aktinische Keratose in ein bösartiges Plattenepithelkarzinom wandelt ist individuell unterschiedlich und von verschiedenen Faktoren abhängig. AK werden somit als Carcinoma in situ bezeichnet, da sie sich zu einer potentiell lebensbedrohlichen Krankheit entwickeln können. Verändertes Freizeitverhalten der Bevölkerung und der demographische Wandel haben insbesondere in den Industrienationen dazu beigetragen, dass die Inzidenz von AK in den letzten Jahrzehnten stark angestiegen ist. Diagnostik und Therapie gehören zur täglichen dermatologischen Praxis und Routine. AK sind besonders häufig an lichtexponierten Körperarealen zu finden, wie z. B. Kapillitium, Stirn, Schläfen, Ohrhelices, Nasenrücken, Decolletée und an den Handrücken (sog. „Sonnenterrassen“). Ist eine größere, zusammenhängende Fläche betroffen, spricht man von Feldkanzerisierung, deren konsequente Therapie bzw. deren Prävention ein essentieller Bestandteil zur Vermeidung einer Karzinom-Entwicklung darstellt. Ist diese chronische Lichtschädigung z. B. auf eine berufliche Tätigkeit im Freien zurückzuführen, kann eine Berufskrankheitsanzeige (BK5103) erfolgen, sofern eine Fläche von >5cm² von aktinischen Keratosen betroffen ist und >5 aktinische Keratosen/Jahr diagnostiziert werden.

Epidemiologie, Ätiologie und Pathogenese

Vor mehr als 120 Jahren wurde die AK erstmalig vom Pariser Dermatologen Dubreuilh beschrieben und schon Anfang des 20. Jahrhunderts als nicht harmlose Hauterkrankung eingestuft. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Prävalenz und beträgt in Deutschland bei den über 60–70-Jährigen ca. 11,5 % mit steigender Tendenz. Neben dem de-

mographischen Wandel kommen vor allem das veränderte Freizeitverhalten (Outdoorsport wie Golfen, Segeln, Tennis und Radfahren) und das vermehrte Reisen (insbesondere in sonnige Regionen über das ganze Jahr verteilt) als Ursachen für die Entstehung einer AK in Betracht. Chronische UV-Exposition (insb. gegenüber UVB-Strahlung) stellt den wesentlichen pathogenetischen Faktor dar. Es kommt zu einer Fehlfunktion des Tumorsuppressorgens p53 und daraus resultierend zu einem unkontrollierten Wachstum von atypischen Keratinocyten. Auch eine chronische Immunsuppression (z. B. bei Organtransplantierten) stellt einen erheblichen Risikofaktor für das Auftreten einer Aktinischen Keratose dar.

Klinik und Diagnostik

In der klinischen Untersuchung werden AK als hautfarbene bis rötliche, manchmal auch pigmentierte, raue, sandpapierartige, oft schuppige Maculae, Papeln oder Plaques diagnostiziert. Sie lassen sich vor allem bei hellhäutigen Individuen (Hauttyp I–III nach Fitzpatrick) und nahezu ausschließlich in UV-exponierten Hautarealen finden, wobei die Größe pro Läsion im horizontalen Durchmesser zwischen wenigen Millimetern bis einigen Zentimetern variieren kann. Die Anordnungen können sowohl solitär, als auch clusterförmig oder konfluierend vorkommen. Tritt dieses Nebeneinander von unterschiedlichen Ausprägungen der Lichtschädigung auf, handelt es sich um eine sog. Feldkanzerisierung. Die klinische Einteilung kann z. B. nach Olsen in drei Graden erfolgen, wobei hier ausschließlich der Grad der Hyperkeratose beschrieben wird. Weitere Scores sind der AK-FAS (Actinic Keratosis Field Assessment Scale) und der AKASI (Actinic Keratosis Area and Severity Index), welche sich auf den prozentualen Anteil der betroffenen Fläche, das Verteilungsmuster und die Hyperkeratose beziehen.

Generell wird die Diagnose einer AK durch die klinische Untersuchung gestellt. Jedoch können diagnostische Schwierigkeiten auftreten, wenn es sich um stark entzündlich veränderte Läsionen oder Pigmentierungen handelt. Hierbei können nicht-



*Optische Kohärenztomographie
Untersuchung einer Aktinischen
Keratose*



Dr. med. Ricarda Kost



*Prof. Dr. med. Eggert
Stockfleth*



Diagnostik mittels Auflicht-mikroskopie

invasive optische Tools helfen, die Diagnose zu sichern. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang die Auflichtmikroskopie mittels Dermatoskop, die optische Kohärenztomographie (OCT) oder die konfokale Laserscanning-Mikroskopie (KLM). Unter dem Dermatoskop imponieren nicht pigmentierte AK mit dem typischen „strawberry pattern“; durch um die Haarfollikelöffnungen gelegene Gefäße erscheint hier eine erdbeerähnliche Oberfläche. Bei pigmentierten AK zeigt sich Auflicht-mikroskopisch ein braunes bis graues Pseudonetzwerk.

Mit den neueren Methoden OCT und KLM wird eine optische Schnittbildgebung der Haut durchgeführt. Es können so Aussagen zur Tiefenausdehnung und Abgrenzung zu PEK auf nicht invasive Weise durchgeführt werden. Somit können operative probebiopsische Eingriffe reduziert werden. Limitationen dieser Anwendungen sind erschwerte Aussagefähigkeit an schwer erreichbaren Lokalisationen (z. B. Augeninnenwinkel) oder eine ausgeprägte Hyperkeratose sowie die aktuell eingeschränkte Kostenübernahme durch die Krankenkassen.

Den Goldstandard zur Diagnosestellung von AK stellt weiterhin die Histopathologie dar. Hier werden AK in drei Grade eingeteilt. Finden sich atypische Keratinozyten im unteren Drittel der Epidermis spricht man von Grad I, bei Grad II finden diese sich in den unteren zwei Dritteln und Grad III zeigt eine Durchsetzung der gesamten Epidermis mit atypischen Keratinozyten.

Therapie und Ziel

Zur Therapie von AK stehen eine Vielzahl an Möglichkeiten – sowohl invasiv als auch nicht invasiv – zur Verfügung. Diese können im Einzelfall auch miteinander kombiniert werden. Die Entscheidung, welche Therapie bei welchem Patienten eingesetzt werden sollte, ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig:

1. Wie groß ist die Befundausdehnung bzw. sind mehrere Körperareale betroffen?
2. Welche Therapien kamen bereits zum Einsatz?
3. Liegt ein Zustand nach einem oder mehreren invasiven Karzinomen vor?
4. Besteht eine Immunsuppression?
5. Gab es Unverträglichkeiten in der Vorgeschichte des Patienten?
6. Wie hoch ist die Compliance des Patienten?
7. Wird die Therapie von der Krankenkasse übernommen?
8. Auch die Möglichkeiten des Behandelnden (z. B. räumliche Ausstattung, Praxis/Krankenhaus, Erfahrung und Equipment) müssen berücksichtigt werden.

Es sollte immer offen kommuniziert werden, dass es sich bei AK um eine chronische Lichtschädigung der Haut handelt und eine komplette Hautverjüngung nicht mehr möglich ist. Vielmehr stehen die Verhinderung einer weiteren Ausbreitung und die Vermeidung des Übergangs in ein invasives PEK im Vordergrund. Die Therapieziele sollten im-

mer klar formuliert und mit dem Patienten kommuniziert werden.

Da es sich oft um eine Flächenerkrankung von manchmal (noch) subklinischen AK handelt, ist eine Flächentherapie des gesamten UV-geschädigten Areals sinnvoll. Einzelne Läsionen können mit chirurgischen Verfahren wie der Laserablation, tangentialen Exzisionen, Kürretage oder der Kryochirurgie mit einem flüssigem Stickstoff abgetragen werden. Die histopathologische Sicherung ist immer dann obligat, wenn eine Invasivität nicht auszuschließen ist bzw. weitere Differentialdiagnosen (z. B. superfizielle Basalzellkarzinome, Ekzeme) erforderlich sind. Chirurgische Therapien können auch im Vorfeld einer Flächentherapie sinnvoll sein, um eine Verbesserung der Wirkstoffpenetration zu erzielen. Es können auch im Anschluss an eine Flächentherapie chirurgische Interventionen an besonders therapieresistenten AK durchgeführt werden.

Generell gilt, dass ein konsequenter Lichtschutz – während der Therapie und darüber hinaus – als wichtigster präventiver Faktor durchgeführt werden muss. Durch die verschiedenen Therapien können auch subklinische Läsionen sichtbar gemacht werden; diese stellen das tatsächliche Ausmaß der chronischen Lichtschädigung und den damit verbundenen Nutzen der jeweiligen Therapie dar.

Lokaltherapien

Das allgemeine Prinzip der Lokaltherapien zur Behandlung von Aktinischen Keratosen ist eine im betroffenen Areal induzierte Entzündungsreaktion, um die atypischen Keratinozyten in den programmierten Zelltod (Apoptose) zu drängen, sodass kein PEK entstehen kann.

Sind einzelne Läsionen betroffen kann neben den o. g. chirurgischen Interventionen eine Lokaltherapie mit 5-Fluorouracil 0,5 % mit Salicylsäure 10 % in Lösung erfolgen. Die Lösung wird 1x täglich für 6–12 Wochen aufgetragen, wobei die therapierte Fläche nicht größer als 25cm² sein sollte. Nebenwirkungen können im Sinne von Überempfindlichkeitsreaktionen bzw. oberflächlichen Entzündungen auftreten.

Sind größere Läsionen betroffen eignet sich eine Flächentherapie. Für die Behandlung von nicht stark hyperkeratotischen AK wird Diclofenac-Natrium 3 % empfohlen. Das Gel wird 2x täglich für einen Zeitraum von 2–3 Monaten auf betroffene Läsionen aufgetragen. Bei einer Unverträglichkeit gegenüber Diclofenac ist der Einsatz obsolet. Überreaktionen kann mit einer Behandlungspause und dem kurzfristigen Einsatz von topischen Steroiden sowie dem Auftragen von kühlenden pflegenden Externa (z. B. mit einer Panthenol-haltigen Wund- und Heilsalbe) begegnet werden.

5-Fluorouracil-5%-Creme kann auf einer Fläche von maximal 500cm² aufgetragen werden. Die Anwendung des Pyrimidin-Analogons erfolgt 2x täglich für maximal 4 Wochen.

Seit Anfang des Jahres 2020 ist ein zuvor ebenfalls zur Behandlung von AK eingesetztes Präparat

vom europäischen Markt genommen worden. Es handelte sich hierbei um Ingenolmebutat, eine in der Garten-Wolfsmilch vorkommende Substanz. Dieses Gel (Picato®) durfte auf einer begrenzten Fläche von 25cm² im Gesicht (an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, in einer Dosierung von 0,015 %) und am Stamm (an 2 aufeinanderfolgenden Tagen mit 0,05 %) angewendet werden. Jedoch zeigten mehrere Studien, dass es zu einem gehäuften Auftreten von hellem Hautkrebs bei Patienten gekommen war, die mit Ingenolmebutat behandelt wurden, sodass das Gel nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung von der europäischen Arzneimittelagentur vom Markt genommen wurde.

Imiquimod gehört zur Gruppe der Virostatika und wird neben der Behandlung von AK auch zur Therapie von superfiziellen Basalzellkarzinomen, Feigwarzen (Condylomata acuminata) und/oder kutanen Warzen eingesetzt. Imiquimod produziert eine Immunantwort, in dem es an die auf Immunzellen befindlichen Toll-like Rezeptoren 7 und 8 bindet, sodass es zu einer Aktivierung des Immunsystems kommt und eine körpereigene Tumor- oder Virenabwehr induziert wird.

5 % Imiquimod darf ebenfalls auf einer kleinen Fläche von 25 cm² eingesetzt werden. Die Creme wird 3x pro Woche für einen Zeitraum von maximal 4 Wochen abends auf betroffene Läsionen aufgetragen. Sind größere Areale z. B. das Kapillitium betroffen sollte man 3,75 %-iges Imiquimod verwenden. Dies wird 1x täglich abends 14 Tage lang aufgetragen, anschließend erfolgt eine zweiwöchige Behandlungspause – nach klinischer Reevaluation durch den Behandler wird ggf. ein weiterer Zyklus angeschlossen. Diese Creme sollte nicht auf Wunden oder auf stark gereizte Haut aufgetragen werden. Als Nebenwirkungen sind vor allem Hautreizungen beschrieben. Auch das Auftreten von allgemeinen, grippeähnlichen Symptomen – insbesondere in der Initiierungsphase – wird genannt.

„Der Wirkstoff Imiquimod hat immunstimulierende Wirkungen. In der Behandlungszeit kommt es zur Apoptose der kanzerogen umgewandelten Zellen, die durch die Immunabwehr zerstört werden. Nach langjähriger Erfahrung mit der 5%igen Imiquimod-Zubereitung Aldara® für die topische Behandlung von flachen aktinischen Keratosen im Gesicht und auf der Kopfhaut bei Patienten mit einem intakten Immunsystem, steht der Wirkstoff nun auch als Zyclara® 3,75 Prozent zur Verfügung. Der Vorteil: Während Aldara auf begrenzte Areale aufgetragen wird, kann Zyclara auf die gesamte unbehaarte Kopfhaut oder das ganze Gesicht aufgebracht werden. Diese als Flächentherapie bezeichnete Anwendungsform erfasst neben den sichtbaren auch subklinische, also zunächst unsichtbare Läsionen.“ (Quelle: www.aerzteblatt.de/archiv/148562/Aktinische-Keratosen-Nur-die-Spitze-des-Eisbergs-sichtbar)

men – insbesondere in der Initiierungsphase – wird genannt.

Photodynamische Therapie (PDT)

Die PDT wird zur Flächenbehandlung von leichten und mittelschweren AK eingesetzt. Es sind zwei Arzneimittel zugelassen: 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und Methylaminolävulinsäure (MAL), welche als Pflaster und Emulsion (ALA) bzw. als Creme (MAL) für 3-4 Stunden auf betroffene Läsionen lichtgeschützt aufgetragen werden. Es handelt sich hierbei um Stoffwechselvorläufer des Photosensibilisators Protoporphyrin IX, welcher sich nach einer Einwirkzeit insb. in isolierten Hauttumorzellen anreichert. Nach Ablauf der Einwirkzeit wird das betroffene Areal mit Rotlicht (37J/cm²) für 10-20 Minuten bestrahlt. Diese Prozedur kann vom Patienten als sehr schmerzhaft empfunden werden, sodass die systemische Gabe eines Schmerzmittels notwendig wird. Auch das Setzen eines Nervenblocks mittels Lokalanästhesie kann dem Patienten angeboten werden. Aufgrund der häufig als stark belastend eingestuften Schmerzen wird in der Praxis mehr und mehr der Einsatz der Tageslicht-PDT (Daylight-PDT) bevorzugt. Hierbei muss sich der Patient nach der Einwirkzeit für ca. zwei Stunden im Tageslicht aufhalten, um ähnliche Effekte (verglichen mit der klassischen PDT) zu erzielen. Im Anschluss an eine PDT-Behandlung ist konsequenter Sonnenschutz unabdingbar. Des Weiteren kann lokale Kühlung, das Auftragen von Panthenol-haltiger Wund- und Heilsalbe sowie ggf. das kurzfristige Auftragen eines lokalen Steroids Linderung verschaffen.

Prävention

Dem Patienten sollten die Grundsätze im Umgang mit UV-Exposition vermittelt werden, da diese für eine suffiziente Prävention von wesentlicher Bedeutung sind. Hierbei spielen vor allem Sonnenschutzmaßnahmen wie das tägliche Auftragen von Lichtschutzfaktor-haltigen Cremes (LSF50), das Meiden der Mittagssonne zwischen 12 und 15h sowie textiler Lichtschutz eine große Rolle. Des Weiteren sind regelmäßige Ganzkörperuntersuchungen zur frühen Entdeckung möglicher Hauttumoren dringend und im Intervall von spätestens 6-12 Monaten durchzuführen. Sind bereits in der Vergangenheit Hauttumore festgestellt worden, wird zu engeren Nachkontrollen geraten.

Fazit

Es ist wichtig, Aktinische Keratosen als chronische Erkrankung zu verstehen. Der Prävention sollte eine übergeordnete Rolle zugeschrieben werden, um den Übergang in ein PEK zu verhindern. Aufgrund der Bandbreite an Behandlungsmöglichkeiten kann eine individualisierte Therapie für jeden Patienten angeboten werden.

Literatur beim Verfasser



Photodynamische Therapie

Informationen

■ Dr. med. Ricarda Kost
Prof. Dr. med. Eggert Stockfleth
Direktor der Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
St. Josef-Hospital
Klinikum der Ruhr-Universität
Bochum
Gudrunstraße 56
44791 Bochum
www.klinikum-bochum.de

Die Barorezeptorstimulation bei schwerer Herzinsuffizienz



Die Bundesärztekammer definiert die Herzinsuffizienz (Heart failure/HF) als eine gravierende Herzmuskelschwäche. Das Herz ist nicht mehr in der Lage, den Organismus ausreichend mit Blut und Sauerstoff zu versorgen, um einen stabilen Stoffwechsel unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen zu gewährleisten^[1]. Eine Herzinsuffizienz beeinträchtigt die Leistungsfähigkeit betroffener Patienten enorm und führt zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Weiterhin erfordert die Herzinsuffizienz eine kostenintensive medizinische Versorgung und ist mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert. Nach einem Bericht des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland^[2], lag die Patientenzahl im Jahr 2017 bei 2,5 Millionen und war im Vergleich zu 2009 um 17 % angestiegen. Auch wenn die Häufigkeit der Herzinsuffizienz mit steigendem Lebensalter zunimmt, sind vielfach bereits Menschen in jüngeren Jahren betroffen.

Einleitung



PD Dr. med. Bert Hansky

Obwohl die Ursachen für die Entstehung einer Herzinsuffizienz vielfältig sein können, zeigen die Patienten typische und vergleichbare Symptome: Eine belastungsabhängige Kurzatmigkeit (Belastungs-dyspnoe), Erschöpfung und Müdigkeit, Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, eine zunehmende Tendenz Gewebeflüssigkeit (vor allem) in den Beinen einzulagern (Ödemneigung). Gemäß der New York Heart Association (NYHA) erfolgt die Einteilung der Herzinsuffizienz in vier Schweregrade. Während beim NYHA Grad I keine subjektiven Einschränkungen bestehen, und beim Grad II nur bei starker Belastung Symptome auftreten, zeigen die Patienten beim Grad III bereits bei geringer Belastung und bei Grad IV auch in Ruhe Zeichen der Herzinsuffizienz. Die Schweregrade NYHA III und IV werden demgemäß als schwere Herzinsuffizienz definiert. Die einstige rein hämodynamische Definition (unzureichendes Herzzeitvolumen) ist inzwischen um eine neurohumorale sowie eine metabolische Komponente ergänzt worden. Durch begleitende Veränderungen (u. a. Stimulation des sympathischen Nervensystems) versucht der Organismus die Dysfunktion von Herz- und Skelettmuskulatur und Niere zu kompensieren. Dabei kommt es als Reaktion des Organismus zu einem Anstieg der sympathischen Nervenaktivität und zu einem Ungleichgewicht im vegetativen Nervensystem^[1].

Bisherige Therapie der Herzinsuffizienz

Die Therapie der Herzinsuffizienz erfordert in aller Regel eine Kombination verschiedener Behandlungsmethoden. Neben der Behandlung erkennba-

rer Ursachen (z. B. Stentimplantationen oder Bypassversorgung bei koronarer Herzerkrankung bzw. Klappenoperationen bei erkrankten Herzklappen) und der Gabe verschiedener Medikamente, besteht auch die Möglichkeit, Patienten bei bestimmten Herzrhythmusstörungen wie beim Vorliegen eines Linksschenkelblocks im EKG durch die Implantation eines Resynchronisationssystems (CRT) zu versorgen. Zur Vermeidung einer Übersterblichkeit an einem plötzlichen Herztod infolge schneller Herzrhythmusstörungen der Herzkammern (ventrikuläre Tachykardie oder Kammerflimmern) erhalten die meisten Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz einen implantierten Defibrillator (ICD), der bei entsprechender Erkrankung mit einem Resynchronisationssystem kombiniert ist. Trotz der in den vergangenen Jahren ständig ausgeweiteten Behandlungsmöglichkeiten ist es aber nicht in jedem Fall möglich, eine schwere Herzmuskelschwäche ausreichend zu verbessern, sodass dann ggf. die Implantation eines Herzunterstützungssystems (ventricular assist device = VAD) oder eine Herztransplantation erwogen wird.

Barorezeptorstimulation (BAT)

Eine weitere Behandlungsoption bietet die Implantation eines Barorezeptorstimulators (BarostimNeo der Firma CVRx, Abbildung 1). In einer jetzt veröffentlichten Studie^[3] konnte gezeigt werden, dass sich durch die Barorezeptorstimulation die Herzinsuffizienz langfristig und nachhaltig verbessern läßt. Seit längerem wird diese Therapie bereits erfolgreich bei der Behandlung von Patienten mit schwer einstellbarem Bluthochdruck (maligner Hypertonus) angewandt. (Siehe Forum Sanitas 1.



Prof. Dr. med.
Christoph Stellbrink

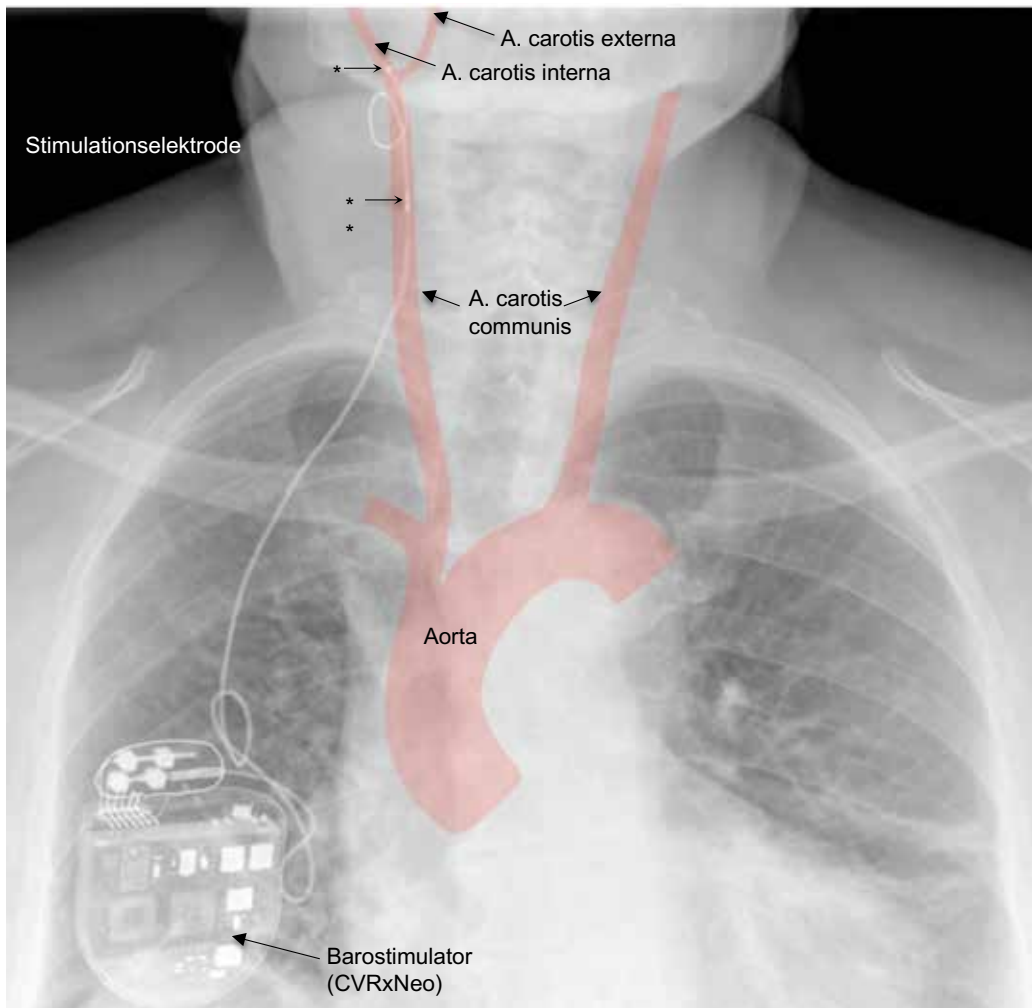


Abbildung 1: Röntgenbild bei Pat. mit implantiertem BAT-System. Darstellung der Elektrodenfixation (* = A. carotis interna; ** = A. carotis communis)

2018: Ein neues Therapiekonzept bei schwer einstellbarem Bluthochdruck; Definition und Häufigkeit der Hypertonie).

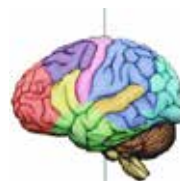
Die Barorezeptorstimulation (BAT) nutzt dabei die Möglichkeit, durch eine permanente gezielte elektrische Erregung aufsteigender Nervenbahnen des autonomen Nervensystems ein Ungleichgewicht zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität auszugleichen, die Balance wieder herzustellen und so Herz-Kreislaufparameter positiv zu beeinflussen (Abbildung 2). Ebenso wie bei der Behandlung von Bluthochdruckpatienten erfolgt hierzu in Narkose die Implantation einer Stimulationselektrode an der Teilung der Halsschlagader (Arteria carotis communis) in eine äußere (A. carotis externa) und innere Halsarterie (A. carotis interna). Dort am sog. Glomus caroticum finden sich feinste Nervenfasern, die zum Gehirn aufsteigen und dem vegetativen Nervensystem Informationen über den aktuellen Blutdruck und die Herzfrequenz vermitteln. Durch die gezielte elektrische Stimulation dieser Nervenfasern simuliert man das Vorliegen einer massiven Blutdruckerhöhung infolge starker sympathischer Erregung. Als Reaktion darauf drosselt das Gehirn die sympathische Nervenaktivität. Intraoperativ zeigt sich das an einer rapiden Abnahme der Pulsfrequenz und mit geringer Zeitverzögerung auch an einem Absinken des Blutdrucks. Beide Effekte treten jedoch nur wäh-

rend der Stimulation mit hohen Energien auf und sind daher auch ausschließlich intraoperativ zu beobachten. Bei der später vorgenommenen dauerhaften Aktivierung des Systems mit individuell an-

Abbildung 2: Wirkungsprinzip der Barorezeptorstimulation

Barorezeptorstimulation

Aktivierung afferenter Nervenbahnen am Glomus Caroticum



Reaktion des integrierten Autonomen Nervensystems:

- Inhibierung der sympathetischen Aktivität
- Steigerung der parasympathetischen Aktivität



↓ Herzfrequenz
↓ Remodeling



↑ Vasodilation
↓ Bluthochdruck



↑ Urinausscheidung
↓ Reninsekretion



Abbildung 3: Schematische Darstellung des CVRx Neo Systems

gepasster Stimulationsenergie kommt es dagegen zu einem ausgewogenen Verhältnis von Sympathikus und Parasympathikus. Dadurch tritt zwar bei Hypertonikern eine dauerhafte Blutdrucksenkung ein, nicht jedoch bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Auch eine Herzfrequenzsenkung lässt sich so bei allen Patienten vermeiden. Die permanent abgegebenen Gleichstromimpulse erhält die Elektrode durch ein unterhalb des Schlüsselbeins im Bereich der Brustmuskulatur implantiertes Aggregat (Abbildung 3). Wie auch bei der Therapie der malignen Hypertonie ist es ausreichend, diese Stimulation einseitig vorzunehmen. Bevorzugt erfolgt die Implantation des Systems auf der rechten Seite, zumal die Mehrzahl herzinsuffizienter Patienten mit einem meist auf der linken Seite implantierten ICD versorgt sind. Nur wenn ein solches ICD- oder Schrittmachersystem bereits rechts implantiert wurde, empfiehlt sich die Implantation des Barorezeptorstimulators auf der linken Seite.

Im Gegensatz zu Patienten mit einem Bluthochdruck erhalten alle Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz spezielle Medikamente, die die Herzleistung unterstützen. Vielfach beeinflussen diese Wirkstoffe aber auch die Reaktionsfähigkeit des vegetativen Nervensystems. Da es aber bei der Barorezeptorstimulation entscheidend darauf ankommt, das mitunter auf wenige Quadratmillimeter begrenzte Nervenareale mit optimaler Wirksamkeit an der A. carotis interna zu erfassen, empfiehlt es sich nach unserer Erfahrung, einen Teil dieser Medikamente wie Betablocker und ARNI kurzzeitig vor der Implantation abzusetzen.

Die durch einen Barorezeptorstimulator abgegebenen elektrischen Impulse entsprechen zwar nicht den typischen elektrischen Impulsen der Herzmuskulatur, können aber trotzdem Herzschrittmacher und ICD's beeinflussen. Intraoperativ wird daher getestet, ob es zu Interferenzen zwischen den Systemen kommt. Während fälschliche Wahrnehmungen von BAT-Impulsen durch ICD's aller Herstellerfirmen mit der Abgabe von Fehlschocks auch bei maximaler Impulsstärke von uns bisher nicht beobachtet wurden, kann es durchaus zur Beeinflussung der Stimulationsfunktion von Herzschrittmachern und ICD's kommen. Die BAT-Impulse weisen Ähnlichkeiten zu Muskelimpulsen auf. Dies kann dazu führen, dass bei Aktivierung der Frequenzanpassungsoption (R-Modus) diese von einem Herzschrittmacher oder ICD als Muskelaktivitäten bewertet werden und so einen Anstieg der stimulierten Herzfrequenz verursachen. Daher ist es notwendig, diese Funktion in jedem Fall während der Implantation und ggf. auch dauerhaft zu deaktivieren.

Während die Herzinsuffizienzmedikation unmittelbar postoperativ wieder in vollem Umfang fortgeführt wird, bleibt das BAT-System zunächst abgeschaltet und wird erst nach einer Einheilungsphase von 7-14 Tagen aktiviert. In mehreren ambulant vorgenommenen Kontrolluntersuchungen erfolgt dann eine individuelle Anpassung des BAT-Systems und eine Adaptation der Medikation.

BeAT-HF Studie

Die im Mai 2020 publizierte BeAT-HF Studie analysierte die Ergebnisse der Barorezeptorstimulation an 130 Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe von 134 Patienten. Alle wiesen definitionsgemäß eine schwere Herzinsuffizienz auf und wurden über einen Nachuntersuchungszeitraum von bis zu > 3 Jahren weiter beobachtet. Ausgeschlossen waren Patienten, bei denen eine Indikation zur Implantation eines Resynchronisationssystems bestand. Es konnte gezeigt werden, dass sich durch die BAT eine anhaltende Verbesserung der Herzinsuffizienzsymptomatik in Hinblick auf die Lebensqualität (Minnesota Quality of Life Score), die Belastbarkeit (Steigerung der 6 Minuten Gehstrecke) und die Herzfunktion gemessen an der NYHA-Klassifikation erreichen ließ. So verbesserten sich 52 % der Patienten unter der BAT um eine NYHA-Klasse und 13 % sogar um 2 NYHA-Klassen. Bei dem als objektiver Herzinsuffizienzparameter erfassten NT-proBNP-Wert kam es ebenfalls zu einem signifikanten Abfall als Ausdruck der Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit und dies, obwohl in der Kontrollgruppe während des Analysezeitraums der Umfang der Herzinsuffizienzmedikation deutlich angestiegen war.

Nach eigenen Erfahrungen bietet die Barorezeptorstimulation bei herzinsuffizienten Patienten eine wichtige Erweiterung des Behandlungsspektrums und kann mit anderen Methoden bei fortbestehender Symptomatik (z. B. nach CRT-Implantationen oder einer Ausweitung der Medikation) individuell kombiniert werden. Folgt man den Ergebnissen der BeAT-HF Studie, könnten in Deutschland bis zu 21 000 Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz von einer solchen Barorezeptorstimulationstherapie profitieren.

Literatur

1. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 2. 2019 [cited: 2020-07-01]. DOI: 10.6101/AZQ/000467. www.herzinsuffizienz-versorgungsleitlinien.de. Internet: www.leitlinien.de, www.awmf.org
2. Holstiege J, Akmatov MK, Steffen A, Bätzing J. Prävalenz der Herzinsuffizienz – bundesweite Trends, regionale Variationen und häufige Komorbiditäten. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi). Versorgungsatlas-Bericht Nr. 18/09. Berlin 2018. DOI: 10.20364/VA-18.09. URL: <https://www-versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=97>
3. Zile MR, Lindenfeld J, Weaver FA, Zannad F, Galle E, Rogers T, Abraham WT. Baroreflex Activation Therapy in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction – The BeAT-HF Trial. JACC Vol. 76, No. 1, 2020 July 7, 2020:1-13

Informationen

■ PD Dr. med. Bert Hansky
Prof. Dr. med. Christoph Stellbrink
Klinikum Bielefeld gem. GmbH
Klinik für Kardiologie und
internistische
Intensivmedizin
Teutoburger Str. 50
33604 Bielefeld
info@klinikumbielefeld.de
www.klinikumbielefeld.de

■ CVRx, Inc.
9201 West Broadway Ave., Suite 650
Minneapolis, MN 55445 USA
www.cvr.com
www.barostimtherapy.com
Kontakt Deutschland
Maik Gremme [mgremme@cvrx.com]

SARS-CoV-2

Eine Herausforderung für Medizin und Wissenschaft

Covid-19 (Corona Virus Disease 2019) oder SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ist ein RNA-Virus mit wenigen 10.000 Nukleotiden, der die Welt in Atem hält. Im Herbst 2019 in China offenbar vom Tier auf den Menschen übertragen, hat sich die Erkrankung zwischenzeitlich zu einer weltweiten Pandemie entwickelt und es sind derzeit mehr als 13 Millionen Menschen daran erkrankt (1).

Eine Übertragung durch infizierte Personen erfolgt in der Regel über Tröpfcheninfektion, Aerosole und bei engen körperlichen Kontakten. Daher sind eine konsequente Umsetzung der Basishygiene sowie individuelle Schutzmaßnahmen essentiell. Bis zu 85 % der diagnostizierten Patienten zeigen nur einen milden Verlauf der Erkrankung, 15 % der mit Covid-19 Infizierten zeigen einen schweren Verlauf und 5–8 % davon gehen in einen kritischen Zustand über. Die Erkrankung manifestiert sich meist als Infektion der Atemwege mit den Leitsymptomen Fieber und Husten. Covid-19 präsentiert sich in vielfältiger Weise und kann neben der Lunge weitere Organe und Organsysteme befallen, was insbesondere bei den schwerkranken Patienten zu dramatischen Verläufen führen kann (2).



Einleitung

Covid-19 verursacht sehr häufig unspezifische Symptome im Bereich der oberen Atemwege und kann sich (erfahrungsgemäß in der zweiten Woche) zu einem pneumonischen Verlauf mit respiratorischer Insuffizienz entwickeln, der in ein lebensbedrohliches, beatmungspflichtiges ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) übergehen kann (3). Die akute Lungenschädigung kann mit einem Multiorganversagen im Rahmen eines SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) assoziiert sein, was mit einer hohen Mortalität verbunden ist.

Pathophysiologie

Nach derzeitigem pathophysiologischem Wissen spielt die Viruslast in den ersten Erkrankungstagen eine zentrale Rolle. Ferner ist auch die ACE2-Rezeptordichte (Angiotensin converting enzyme 2) maßgeblich für die Schwere der Erkrankung verantwortlich. ACE2 befindet sich auf der Membran verschiedener Körperzellen und wird vom Coronavirus genutzt um in die Zellen einzudringen. Es hat sich gezeigt, dass Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen mehr dieser Rezeptoren aufweisen. Dies wird als einer der Gründe für eine höhere Sterblichkeit bei diesen Patienten angesehen (4). Insbesondere in der zweiten Krankheitswoche, bei Auftreten einer Pneumonie, kann es zu einer Verschlechterung des Zustands innerhalb von nur wenigen Stunden kommen (2). Eine Erklärung für diese außergewöhnlich rasche Verschlechterung wird über die massive Entgleisung des körpereigenen Immunsystems erklärt (Zytokinsturm). Hierbei entsteht durch die Aktivität des Immunsystems ein „circulus vitiosus“ im Körper des Patienten: Die Zytokin-bildenden Leukozyten im Blut werden durch unterschiedliche Auslöser, zu denen auch Covid-19 zählt, aktiviert, sodass sich die Immunreaktion nicht mehr selbstständig limitiert und es zu einer Überreaktion mit überschießender Bildung von proinflammatorischen Zytokinen kommt (5).

Die klinischen Symptome werden durch die starken systemischen Entzündungsreaktionen ausgelöst. Laborchemisch zeigt sich dabei oft ein deutlich erhöhter Entzündungswert bei gleichzeitigem Mangel an Lymphozyten, sodass eine Lymphopenie auch als schlechter prognostischer Parameter zu bewerten ist. Es gilt mittlerweile als gesichert, dass diese Überreaktion des Immunsystems lebensbedrohliche Komplikationen wie ARDS, Thrombosen und andere Endothelitiden auslösen können.

Aufnahmekriterien zur intensivmedizinischen Überwachung

Besteht eine Sauerstoffsättigung (SpO_2) von $< 95\%$ oder weist der Patient entsprechende Risikofaktoren – wie z. B. Bluthochdruck oder Diabetes – auf, sollte eine stationäre Überwachung erfolgen. Zur Aufnahme auf eine Intensivstation führt im Regelfall eine Dyspnoe mit erhöhter Atemfrequenz > 30 Atemzüge/Min; dabei steht eine Hypoxämie im Vordergrund. Oft zeigen sich zu diesem Zeitpunkt in der Bildgebung bereits pulmonale Infiltrate/Konsolidierungen.

Ist eines der folgenden Kriterien erfüllt, sollte der Covid-19-Patient auf der Intensivstation behandelt werden:

- Hypoxämie $SpO_2 < 90\%$ (unter 2 – 4 Liter Sauerstoff/min bei nicht vorbestehender Therapie) und Dyspnoe
- mehr als 30 Atemzüge in der Minute
- systolischer Blutdruck ≤ 100 mmHg
- erhöhte Laktatwerte.

Medikamentöse Therapieansätze

Es gibt derzeit nur eine geringe Evidenzlage zur medikamentösen Therapie von Covid-19-Erkrankungen. In einer groß angelegten Studie (RECOVERY-Studie) sollen medikamentöse Therapieansätze miteinander verglichen werden. Bis dato liegen noch keine publizierten Ergebnisse vor. Es gibt jedoch bereits vorläufige Ergebnisse: In die RECOVERY-Studie sind 175 britische Kliniken mit mehr als 11.000 Patienten ein-



Prof. Dr. med. Felix Herth

geschlossen. Diese mehrarmige, offene multizentrische Studie erforscht unterschiedliche medikamentöse Therapieansätze (Lopinavir-Ritonavir, Tocilizumab, Dexamethason, Azithromycin, Hydroxychloroquin) bei hospitalisierten und beatmeten Covid-19-Patienten. In einer ersten Pressemitteilung wurde darauf hingewiesen, dass beatmungspflichtige Patienten mit 6 mg Dexamethason pro Tag, das an 10 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wurde, einen deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zur Standardtherapie aufzeigten. Auch wenn die Studie kontrovers diskutiert werden kann, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin in Analogie zu den vorläufigen Daten der RECOVERY-Studie den Einsatz von Dexamethason 6 mg/d p.o. oder i.v. für bis zu 10 Tage bei Patienten mit Covid-19 und manifester schwerer respiratorischer Insuffizienz mit der Indikation zur Sauerstoffgabe oder zur Beatmung, sofern keine Kontraindikationen vorliegen. Zu beachten sind die Notwendigkeit einer engmaschigen Kontrolle und Einstellung der Blutglukose und des Serumnatriums, eine regelmäßige Evaluation potentieller Superinfektionen und das erhöhte gastrointestinale Blutungsrisiko (7, 8).

Bei leichter erkrankten Patienten mit respiratorischer Insuffizienz scheint derzeit Remdesivir (9), ein Proteaseinhibitor, positive Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf zu haben. Es konnte gezeigt werden, dass auch bei mittel bis schwer erkrankten Patienten hierdurch eine Reduktion des Krankenhausaufenthaltes erzielt werden konnte. Andere Substanzen, wie z. B. Lopinavir-Ritonavir, hatten wiederum in einem Studienarm der RECOVERY-Studie keinen Vorteil erbracht (10), sodass diese Medikation derzeit nicht empfohlen wird.

Antikörpertherapien

In Bezug auf die Antikörpertherapien gibt es zwei unterschiedliche Ansätze: Polyvalente intravenöse

(IVIg) und Anti-Covid-19-Hyperimmunglobuline aus Rekonvaleszentenplasma.

Intravenöse Immunglobuline

Bei IVIg handelt es sich um einen großen Pool von verschiedenen menschlichen Antikörpern, die aus Plasmen gesunder Spender gewonnen werden. IVIg werden derzeit als Standardtherapie bei einer Vielzahl von Erkrankungen verwendet bei denen eine Immunmodulation notwendig ist. Aufgrund dieser Erfahrungen hat die FDA eine Zulassungs-Studie für die Therapie von Covid-19 Erkrankten bewilligt. Es gibt bereits retrospektive Daten aus Wuhan, aus Heidelberg, San Diego, New York und vielen anderen internationalen Zentren (11). Die Erfahrungen haben gezeigt, dass eine Hochdosistherapie mit IVIg die Schwere der Covid-19-Infektion deutlich reduzieren kann, wenn die Immunglobuline frühzeitig bei Verschlechterung der respiratorischen Situation appliziert werden. Der Gesundheitszustand von fast allen Patienten der retrospektiven Analysen hat sich nach der Behandlung mit polyvalenten IVIg klinisch signifikant verbessert. Diese Patienten zeigten eine Reduktion des Entzündungsparameters CRP (C-reaktives Protein), der mit der Schwere der Erkrankung, der Mortalität sowie der O₂-Sättigung korreliert (Abb. 1). Die Gabe von IVIg wirkt zudem fiebersenkend.

Aufgrund dieser erfolgsversprechenden Daten führt das forschende pharmazeutische Unternehmen Octapharma eine Phase-3-Studie in den USA durch, mit dem Ziel, die respiratorische Situation, die Lungenfunktion, Lebensqualität und Mortalität betroffener Patienten unter Immunglobulin-Therapie zu untersuchen. Insgesamt sollen 208 Patienten in 10 amerikanischen Zentren in diese Studie eingeschlossen werden. Die bereits verfügbaren retrospektiven Daten lassen auf eine hohe Wirksamkeit und Evidenz der Immunglobulin-Behandlung schließen.

Anti-Covid-19-Hyperimmunglobuline

Patienten, die sich von einer Covid-19-Infektion erholt haben, bilden in der Regel spezifische Antikörper aus. Aus dem Plasma dieser Patienten können spezifische Antikörper gewonnen werden, die dann Betroffenen mit schweren Krankheitsverläufen appliziert werden. Eine Pilotstudie hat die Sicherheiten und die Wirkung von Rekonvaleszenzplasma an 10 Patienten untersucht und gezeigt, dass es zu einer Verbesserung der klinischen Situation, einem Anstieg der Lymphozytenzahl und einer Abnahme des CRP kam. Somit scheint auch die spezifische Immunglobulingabe einen Stellenwert zu haben. In diesem Zusammenhang sind jedoch einige Hürden zu nehmen: Zum einen werden zahlreiche rekonvaleszente Spender benötigt, um dieses Hyperimmungserum herzustellen; ferner sinkt -nach aktuellen Erkenntnissen- die Anzahl der spezifischen Antikörper bereits in den ersten Monaten der Erkrankung relativ schnell ab, so dass das Plasma der genesenen Covid-19 Patienten ggf. keine ausreichende Menge an Antikörpern enthält. Außerdem sind derzeit noch

Bei einem schweren Verlauf einer Infektion mit dem Corona-Virus, ist ein sogenannter **Zytokinsturm** maßgeblich an der Entstehung lebensbedrohlicher Prozesse beteiligt. Das Merkmal eines Zytokinsturms ist die unkontrollierte Freisetzung von Zytokinen und somit eine Überreaktion der körpereigenen Immunabwehr. Durch den Zytokinsturm können schwere entzündliche Reaktionen in der Lunge oder weiteren Organen die Folge sein, die letzten Endes zum Tode des Patienten führen können.

Daher scheint die therapeutische Verwendung von immunmodulatorisch wirksamen intravenösen Immunglobulinen (IVIg) sinnvoll. In retrospektiven Studien konnte bereits bei einigen Patienten mit einem schweren Covid-19-Verlauf gezeigt werden, dass die Gabe von hochdosiertem IVIg einen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf hat (13, 14). Um die Effektivität und Wirksamkeit von IVIg als Therapiemöglichkeit bei schweren Verläufen einer Infektion zu untersuchen, hat Octapharma eine prospektive, randomisierte, doppelt-blinde, Placebo-kontrollierte Phase-3-Studie mit 208 Patienten in 10 amerikanischen Zentren initiiert. In dieser Studie werden intensivpflichtige Covid-19 erkrankte Patienten mit IVIg (octagam 10%) behandelt. Es wird detailliert untersucht, ob die Gabe von IVIg zu einer Stabilisierung und/oder Verbesserung des klinischen Status der Behandelten führt. Insbesondere werden folgende Parameter betrachtet: Mortalität, die Höhe der Sauerstoff-Sättigung, Dauer der Intubation, Dauer der mechanischen Ventilation und Veränderungen klinischer Laborparameter (15). Erste Ergebnisse werden im vierten Quartal 2020 erwartet.

keine protektiven Titer bekannt. Um die Effektivität und Wirksamkeit eines Hyperimmunserums aus rekonvaleszenten Spendern aufzuzeigen, sollen weiterführende Studien durchgeführt werden.

Beatmungsstrategien und Therapien bei hypoxämischer respiratorischer Insuffizienz

Bei Auftreten einer Hypoxie unter 95 % Sauerstoffsättigung sollten Sauerstoffgaben über Nasensonden oder sogenannte High-Flow-Sauerstofftherapien im Vordergrund stehen. Bei progredienter Verschlechterung der Situation und erhöhtem Sauerstoffbedarf ist die nicht-invasive CPAP-Beatmung (continuous positive airway pressure) mittels Nasenmaske oder die nicht invasive Sauerstofftherapie anzuwenden. Versagen diese Verfahren und es kommt unter diesen Maßnahmen zur Progression der akuten Respiration, sollte die invasive Beatmung eingeleitet werden. Hier bedarf es dezidiert Einstellungen der Beatmungsgeräte, da sich eine pulmonale Covid-19-Infektion in der Frühphase deutlich von einem klassischen ARDS unterscheidet. Grund hierfür ist eine eingeschränkte Lungencompliance zu Beginn der Erkrankung. Entwickelt sich im Verlauf ein akutes Lungenversagen sollten hier die typischen Beatmungsmuster angewandt werden (Tidalvolumen, 6ml/kg/Standardkörpergewicht), inspiratorischer Atemwegsdruck kleiner 30cm H₂O. Bei Patienten mit schwerem ARDS und therapierefraktärer Hypoxie ist der Ansatz von extrakorporalen Membranoxygenierung eine therapeutische Option (ECMO-Therapie), um den Gasaustausch zu stabilisieren. Es zeigt sich ebenso, dass Beatmung in Bauchlage einen gewissen positiven Effekt aufweist, sodass auch hier entsprechende Lagerungsversuche bei den Patienten angedacht werden sollten. Neben den Beatmungsstrategien sollten die Patienten unbedingt einem thrombolaktischen Ereignis vorbeugend niedermolekular heparinisiert werden, da thromboembolische Ereignisse eine häufige Komplikation darstellen (12).

Zusammenfassung

15 % der Patienten mit einer Covid-19-Erkrankung erleiden einen schweren Verlauf, circa 5 % der Patienten bedürfen einer intensivmedizinischen Therapie. Aus retrospektiven Daten hat sich gezeigt, dass eine frühe Gabe von polyvalenten Immunglobulinen zu einer klinischen Stabilisierung führen kann, ansonsten wird derzeit bei mittelschweren Fällen die Applikation von Remdesivir und bei beatmungspflichtigen Fällen die Gabe von Dexamethason aufgrund des derzeitigen Wissensstandes empfohlen. Bezüglich der respiratorischen Insuffizienz gilt die Sauerstoffgabe, auch mittels High-Flow-Applikation, bei den Patienten als effektives Verfahren. Führt dieses nicht zur Stabilisierung, bedarf es der Intubation und einer ECMO-Therapie. Es zeigt sich, dass diese Patienten von einer Behandlung in einem spezialisierten Fachzentrum mit besonderer Expertise deutlich profitieren. Die aktuellen Therapieempfehlungen sind noch nicht ausreichend Evidenz-ba-

siert, sodass mit einer Anpassung erst nach Abschluß und Auswertung der derzeitigen Studienaktivitäten zu rechnen ist.

Literatur

1. Robert Koch Institut. SARS-CoV-2 Steckbrief zur Coronavirus-Krankheit-2019 (COVID-19). https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html#doc13776792bodyText15. letzter Zugriff 08.07.2020.
2. S1-Leitlinie: Empfehlungen zur intensivmedizinischen Therapie von Patienten mit COVID-19 (Version 2; 19.06.2020)
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; published online Feb 24. DOI:10.1001/jama.2020.2648.
4. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The Pivotal Link Between ACE2 Deficiency and SARS-CoV-2 Infection 2020 Jun;76:14-20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037. Epub 2020 Apr 20.
5. Keam S, Megawati D, Patel SK, Tiwari R, Dhama K, Harapan H. Immunopathology and immunotherapeutic strategies in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Rev Med Virol. 2020 Jul 9. doi: 10.1002/rmv.2123.
6. <https://www.recoverytrial.net/results/dexamethasone-results>
7. https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/COVID-19/20200701_DGP_Dexamethason_Covid-19.pdf
8. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, Boehm B, Amiel S, Holt RI, Skyler JS, DeVries JH, Renard E, Eckel RH, Zimmet P, Alberti KG, Vidal J, Geloneze B, Chan JC, Ji L, Ludwig B. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Jun;8(6):546-550. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
9. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020.
10. <https://www.recoverytrial.net/results/lopinavir-results>
11. Nguyen AA, Habiballah SB, Platt CD, Geha RS, Chou JS, McDonald DR. Immunoglobulins in the treatment of COVID-19 infection: Clin Immunol. 2020 Jul;216:108459.
12. <https://pneumologie.de/aktuelles-service/covid-19/?L=0>
13. Xie et al., 2020: Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
14. Shao et al., 2020: Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.11.20061739>
15. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400058?cond=octagam&draw=2&rank=2>

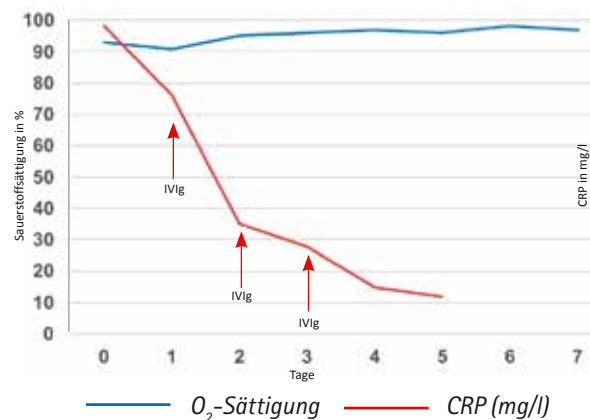


Abbildung 1: Verlauf der O₂-Sättigung und des CRP (mg/l) nach IVIg Gabe an Tag 1, 2 und 3 bei einem 34-jährigen Patienten.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Felix Herth
 Ärztlicher Direktor
 Thoraxklinik
 Universitätsklinikum Heidelberg
 Röntgenstr. 1
 69126 Heidelberg
www.thoraxklinik-heidelberg.de

■ Weitere Informationen
www.octapharma.com/news/press-release/2020/octapharma-usa-extends-funding-for-covid-19-study

www.octapharma.com/news/press-release/2020/fda-approves-octapharma-usa-investigational-new-drug-application

<https://us.acrofan.com/detail.php?number=310425>

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC32258207

www.lungenaerzte-im-netz.de
www.pneumologie.de



Detektion von Antikörpern gegen SARS-CoV-2

Serologische Testsysteme zum Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 sind seit März 2020 verfügbar. Sie können helfen, die Ausbreitung der COVID-19-Pandemie zu kontrollieren. Ergebnisse von serologischen Tests ergänzen den Erregerdirektnachweis und liefern Antworten auf wichtige epidemiologische, klinische und virologische Fragestellungen in Bezug auf SARS-CoV-2. Die Testergebnisse können unter anderem zur Rückverfolgung von Infektionsketten genutzt werden sowie zur Ermittlung der Bedeutung von asymptomatischen bzw. präsymptomatischen Übertragungen.

Einleitung

Das *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) gehört zur Familie der Coronaviren und wird in die Gattung Betacoronavirus eingeordnet. Das neuartige Coronavirus hat seinen Ursprung in China, in der Stadt Wuhan, Provinz Hubei. Es löste Ende des Jahres 2019 eine Infektionswelle aus, die sich im Land und weltweit rasch ausbreitete und im März 2020 den Status einer Pandemie erreichte. Wenige Tage nach der ersten Meldung über ein gehäuftes Auftreten von Patienten mit Pneumonie unklarer Ursache in Wuhan wurde SARS-CoV-2 als ursächlicher Erreger von chinesischen Wissenschaftlern identifiziert. Die von SARS-CoV-2 ausgelöste Erkrankung wurde COVID-19 genannt. Der Hauptübertragungsweg von SARS-CoV-2 ist die respiratorische Aufnahme Virus-haltiger Tröpfchen, Aerosole, die beim Sprechen, Atmen, Husten und Niesen entstehen. Die WHO nimmt für SARS-CoV-2 eine Inkubationszeit von ein bis 14 Tagen an. Im Mittel beträgt die Inkubationszeit etwa fünf Tage. Durch die unspezifischen und zum Teil stark variierenden Symptome lassen sich keine Aussagen zu einem einzigen typischen Krankheitsverlauf machen. Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann symptomlos verlaufen oder von schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod geprägt sein. Häufigste Symptome sind Fieber, ein trockener Husten und Halsschmerzen. Seltener berichten Patienten von dem Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns, Atemnot, Kopf- und Gliederschmerzen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Konjunktivitis, Lymphknotenschwellung, Hautausschlag, Apathie und Somnolenz. Schwere Krankheitsverläufe treten hauptsächlich bei älteren Menschen, Rauchern, stark Adipösen und bei Personen mit bestimmten Vorerkrankungen auf, wurden aber auch bei jüngeren Menschen oder bei

Personen ohne Vorerkrankung beschrieben. In Deutschland wurden bisher ca. 17 Prozent der gemeldeten Fälle hospitalisiert. Die hohe Infektiosität während der Inkubationszeit sowie die derzeit unbekannte Anzahl von asymptomatischen Infektionen stellen eine Herausforderung bei der Unterbrechung von Infektionsketten dar. Laut Infektionsschutzgesetz sind ein Verdacht auf eine SARS-CoV-2-Infektion, die Erkrankung sowie der Tod im Zusammenhang mit COVID-19 meldepflichtig. Demnach lagen Ende Juni 2020 die Fallzahlen in Deutschland bei über 192.000 gemeldeten Patienten, von denen fast 9.000 verstorben sind. Sechs Monate nach Bekanntwerden der ersten Fälle gibt es weltweit mehr als zehn Millionen bestätigte Infektionen mit SARS-CoV-2 sowie etwa 500.000 Todesfälle.

Diagnostik akuter SARS-CoV-2-Infektionen

Bei der Bekämpfung der COVID-19-Pandemie spielt die Labordiagnostik eine entscheidende Rolle. Das Virus ist direkt nach Symptombeginn in Abstrichproben der oberen Atemwege (nasopharyngeale und oropharyngeale Abstriche) und der unteren Atemwege (bronchoalveoläre Lavage, Trachealsekret, Sputum u. a.) nachweisbar. **Die Methode der Wahl zur Feststellung einer akuten Infektion ist der Direktnachweis viraler RNA über Reverse-Transkriptase-Polymerasekettenreaktion (RT-PCR).** Die WHO-Leitlinie zur Labordiagnostik fordert PCR-Nachweise von mindestens zwei spezifischen Gensequenzen des SARS-CoV-2, um Infektionen verlässlich zu identifizieren und von anderen Coronavirus-Infektionen abgrenzen zu können. Das Virus kann bis zu 14 Tage nach dem Einsetzen der Symptome detektiert werden; in einzelnen Fällen jedoch auch deutlich länger. Die PCR ermöglicht selbst bei asymptomatischen Verläufen einen Erre-



Kristin Meyer-Schlinkmann
PhD in Epidemiology



Dr. med. Dr. rer. nat.
Dieter Münstermann

gernachweis schon wenige Tage nach dem Viruskontakt. Solange Viren in den Sekreten der Atemwege durch PCR nachweisbar sind, ist auch von einer Infektiosität des Patienten auszugehen. **Ein negatives RT-PCR-Ergebnis schließt jedoch die Möglichkeit einer Infektion mit SARS-CoV-2 nicht vollständig aus.** Wird der Abstrich nicht im tiefen Rachenraum genommen oder haben die Viren sich eher in der Lunge als im Rachenraum angesiedelt, kommt es zu negativen PCR-Abstrichen, die dann nicht fehlgedeutet werden dürfen, sondern im Kontext einer umfassenden Anamnese bewertet werden müssen. Bei negativem PCR-Ergebnis, aber entsprechenden Symptomen oder Kontakt mit Infizierten sind im Abstand von wenigen Tagen erneute PCR-Untersuchungen anzuraten.

Serologische Bestimmung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2

Patienten, die eine nicht mehr akute bzw. zurückliegende SARS-CoV-2-Infektion haben, entwickeln i.d.R. spezifische Antikörper gegen virale Proteine. Allerdings ist bisher unklar für wie lange diese Antikörper im Blut vorhanden und somit nachweisbar sind. Es gibt inzwischen auch Anhaltspunkte dafür, dass nicht alle Infizierten Antikörper ausbilden. Bei der Mehrzahl der Patienten, die Antikörper bilden, findet die Serokonversion in der zweiten Woche nach Symptombeginn statt. **Ein Titeranstieg oder eine IgG-Serokonversion gelten als indirekter Erregernachweis und bestätigen einen Viruskontakt.** Die Blutuntersuchung zum Nachweis von Antikörpern erweitert somit das Zeitfenster der Diagnose über die ersten ein bis zwei Wochen hinaus und unterstützt die Akutdiagnostik mittels PCR. Zur Bestimmung des Antikörperstatus werden serologische Methoden verwendet. Enzyme-linked Immunosorbent Assays, sogenannte ELISA, dienen der In-vitro-Bestimmung humaner Antikörper gegen SARS-CoV-2 aus Serum, EDTA-, Heparin- oder Citrat-Plasma. Als Alternative zu venösem Blut ist inzwischen auch die Analytik aus getrocknetem Kapillarblut (dried blood spots, DBS) möglich. Das bedeutet eine für Patienten und Praxis-Teams unkomplizierte Blutentnahme aus der Fingerbeere.

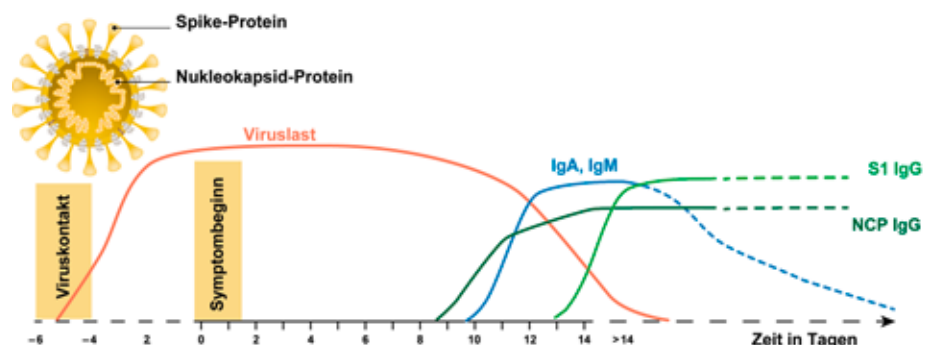
Die Kassenärztliche Bundesvereinigung vergütet die Untersuchung von zwei im Abstand von sieben bis vierzehn Tagen gewonnenen Serumproben auf Anti-SARS-Cov-2-Antikörper der Klasse IgG.

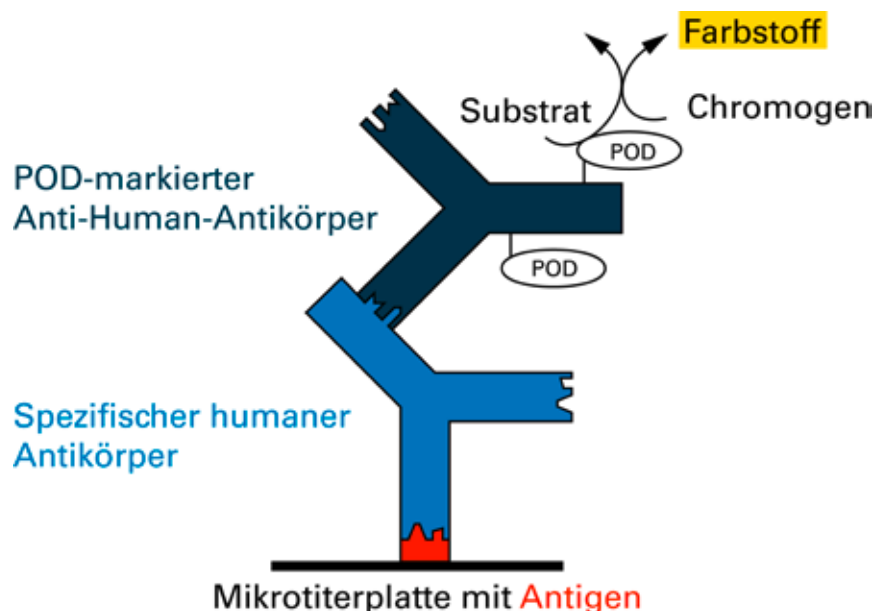
Für die Analytik stehen verschiedene kommerzielle und CE-gekennzeichnete Testsysteme von verschiedenen Herstellern zur Verfügung. Nachgewiesen werden können Antikörper der Klassen IgM, IgA oder IgG. IgA- und auch IgM-Antikörper werden im zeitlichen Verlauf meist einige Tage vor den Antikörpern der Klasse IgG nachgewiesen, was die Analytik von Antikörpern dieser Klassen v.a. des IgA bei hospitalisierten Patienten zu einem wichtigen Instrument macht. Bereits ab etwa Tag sieben nach Beginn der Symptome können Antikörper der Klasse IgA nachgewiesen werden. Nach aktuellem

Kenntnisstand erreicht der IgA-Titer sein Maximum um Tag 14 nach Beginn der Symptome. Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper sind meist mit einem zeitlichen Versatz von bis zu vier Tagen nachweisbar. Der Titer für Anti-SARS-CoV-2-IgG-Antikörper verbleibt in der Regel dann für eine deutlich längere Zeit auf hohem Niveau. Allerdings variiert die Kinetik der Antikörperbildung stark, was eine Interpretation von serologischen Werten ganz ohne klinische und sonstige anamnestische Informationen manchmal erschwert. **Der Test auf IgG-Antikörper dient dem Nachweis eines Erregerkontaktes und wird auch bei Verdacht auf COVID-19 aufgrund der Anamnese und trotz negativem PCR-Ergebnis angewendet.** Ob bei positivem Nachweis von IgG-Antikörpern von einer Immunität – lebenslang oder für nur für einen begrenzten Zeitraum – ausgegangen werden kann, ist derzeit eine der wichtigsten Fragestellungen weltweit.

In den meisten Testsystemen werden als Antigen das virale Spike (S)- und/oder das Nukleokapsid (N)-Protein verwendet. Die S1-Domäne des S-Proteins ist innerhalb der Coronavirus-Familie am wenigsten evolutionär konserviert und daher sehr spezifisch für SARS-CoV-2. Zudem enthält die S1-Domäne die immunologisch relevante Rezeptorbindungsstelle, die als Hauptzielantigen für die Virusneutralisation gilt. Durch ein aufwendiges Herstellungsverfahren kann die Darstellung komplexer dreidimensionaler Strukturen sowie posttranslationaler Glykosylierungen des Polypeptids gewährleistet werden. So können auch solche Anti-SARS-CoV-2-Antikörper detektiert werden, die ausschließlich mit authentischen Epitopen der S1-Domäne reagieren. Einer der ersten auf dem europäischen Markt verfügbaren ELISA-Test wurde von der EUROIMMUN AG/Lübeck entwickelt. Die Leistungsfähigkeit (Herstellerangaben: Sensitivität 94,4%, Spezifität 99,6%) dieses S1-basierten Anti-SARS-CoV-2-ELISA (IgG, EUROIMMUN AG) wurde in Forschungsstudien bestätigt. Antikörper gegen das N-Protein sind typische und sensitive Marker für Infektionen mit SARS-CoV-2. Das N-Protein gilt als besonders immunogen, weist in voller Länge jedoch eine hohe Homologie innerhalb der Coronavirus-Familie auf, weswegen das Risiko für unspezifische (falsch positive) Reaktionen bei Verwendung dieses Antigens erhöht ist. Durch den Einsatz eines rekombinant erzeugten Designer-Antigens (NCP), bei dem unspezifische konservierte Regionen eliminiert wurden und nur die diagnostisch relevanten

Typischer Zeitverlauf einer SARS-CoV-2 Infektion.





Durchführung eines ELISA Tests auf Antikörper gegen SARS-CoV-2 im diagnostischen Labor.

Epitope enthalten sind, konnte die Spezifität optimiert werden (EUROIMMUN AG, Herstellerangaben: Sensitivität 94,6%, Spezifität 99,8%). Mit diesen ELISA lassen sich spezifische Antikörper gegen SARS-CoV-2 gegebenenfalls früher nachweisen (circa sieben Tage nach Symptombeginn) als mit dem S1-basierten IgG-ELISA (circa 10 Tage nach Symptombeginn). Basierend auf der unterschiedlichen Kinetik der Antikörper gegen S1 und NCP kann eine kombinierte Teststrategie die diagnostische Sicherheit zusätzlich steigern. Eine Maximierung der Spezifität ist vor allem in Populationen mit geringer Durchseuchung (Antikörperprävalenz) relevant, um die eindeutige Identifizierung der nicht infizierten Personen zu gewährleisten und den positiven Vorhersagewert zu steigern. **Ein weiterer Nutzen serologischer Tests ist die Rückverfolgung von Infektionsketten.** Die retrospektive Analyse von Ansteckungsketten ist besonders bei neuartigen Krankheitserregern wichtig, um die Wege der Übertragung nachzuvollziehen.

Weiterhin können serologische Studien zur Beantwortung klinischer, epidemiologischer und virologischer Fragestellungen in Bezug auf SARS-CoV-2 bzw. COVID-19 beitragen. Hierzu zählen beispielsweise die Fragen nach sekundären Infektionsraten, nach dem Anteil asymptomatischer Infektionsverläufe, nach Krankheitsverläufen und den klinischen Erscheinungsbildern von COVID-19, nach der Immunantwort und Antikörperkinetik, nach Infektion oder auch nach Risikofaktoren der Übertragung und Ansteckung (gemäß WHO, Q&A: Serologie und COVID-19).

Immunantwort auf SARS-CoV-2

Prinzipiell zeigen IgA und IgM das Einsetzen der Immunantwort an, während IgG-Antikörper wahrscheinlich für die Ausbildung der Immunität die entscheidende Rolle spielen. Der Nachweis von IgG-Antikörpern ist ein Indikator für die Aktivierung einer komplexen, spezifischen Immunantwort

– bestehend aus zellulärer und Antikörper-gebundener Abwehr. Diese Aktivierung wird jedoch nicht in allen COVID-19 Patienten beobachtet. In aktuellen Studien gibt es immer wieder Berichte über Patienten, bei denen die Antikörpersekretion entweder verspätet nach mehreren Wochen einsetzt oder ausbleibt. Diese Patienten sind negativ für Anti-SARS-CoV-2-IgG und reduzieren die klinische Sensitivität eines serologischen Tests. **Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, ob ein Immunstatus regelhaft aufgebaut wird, wie robust er ist und wie lange er andauert.** Entsprechende serologische Langzeitstudien laufen bereits.

Schnelltests

Schnelltests zum qualitativen Nachweis von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 existieren in Form von *Lateral Flow Assay*-Formaten. Sie liefern innerhalb weniger Minuten ein Ergebnis und erfordern nur wenige Blutstropfen. Trotz dieser praktischen Vorteile rät die WHO derzeit davon ab, immundiagnostische Schnelltests für die COVID-19-Diagnostik zu verwenden. Das Fehlen von Probenvorbereitungs- und Waschschritten erhöht das Risiko für unspezifische Reaktionen; das geringe Probenvolumen und die kurze Inkubationszeit reduzieren die Sensitivität bzw. Empfindlichkeit der Assays. Vorerst sollten sie daher laut WHO nur im Rahmen von Forschungsprojekten eingesetzt werden.

Da inzwischen ausreichende Kapazitäten für Antikörpertests mit CE-gekennzeichneten Testsystemen verfügbar sind, raten Experten derzeit von der Verwendung von Schnelltests ab.

Fazit

Serologische Tests für die Detektion von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 sind seit März 2020 mit CE-Kennzeichnung kommerziell verfügbar.

Mit Antikörpertests wird festgestellt, ob die getestete Person schon einmal mit SARS-CoV-2 infiziert war – auch wenn diese Person niemals Symptome von COVID-19 zeigte, wobei hier einschränkend erwähnt werden muss, dass es Anhaltspunkte dafür gibt, dass nicht alle infizierten Personen spezifische Antikörper gegen SARS-CoV-2 ausbilden. Serologische Tests erkennen also indirekt eine abklingende oder auch vergangene SARS-CoV-2-Infektion, indem sie die humorale Immunantwort des Wirts auf das Virus messen. Die serologischen Tests ergänzen die direkten Virus-Nachweismethoden mittels RT-PCR. Diese dient als primäres Instrument zur Diagnose einer aktiven SARS-CoV-2-Infektion. Serologische Methoden wie der Nachweis von Antikörpern gegen das SARS-CoV-2-Virus spielen bereits jetzt eine wichtige Rolle beim Verständnis der Epidemiologie des Virus in der Allgemeinbevölkerung, bei der Identifizierung von Risikogruppen und bei der Erforschung der so wichtigen Frage einer möglichen Immunität nach positivem Antikörpernachweis.

Informationen

■ Dr. med. Dr. rer. nat.

Dieter Münstermann

Facharzt für Laboratoriumsmedizin,
Facharzt für Mikrobiologie und
Infektionsepidemiologie

Kristin Meyer-Schlinkmann

PhD in Epidemiology

Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Krone

Medizinal-Untersuchungsstelle im
Regierungsbezirk Detmold

Siemensstraße 40

32105 Bad Salzuffeln

www.laborkrone.de

■ Weitere Informationen

EUROIMMUN AG

Seekamp 31

23560 Lübeck

www.euroimmun.de

www.coronavirus-diagnostik.de

Tenosynoviale Riesenzelltumoren

Der tenosynoviale Riesenzelltumor (TGCT) ist ein gemeinhin wenig bekannter Tumor. Die große Bandbreite der klinischen Verläufe und des biologischen Verhaltens stellen eine Herausforderung für den Behandler dar. Betroffene Patienten sollten sich an ein spezialisiertes Fachzentrum wenden.



Einleitung

TGCT betreffen in aller Regel die Schleimbeutel, Sehnenscheiden oder Kapseln der Gelenke (tendo: Sehne, synovia: Gelenkflüssigkeit). Tenosynoviale Riesenzelltumore können sowohl innerhalb des Gelenks als auch neben dem Gelenk auftreten. Es gibt kleine knotige, fast immer sehr harmlose Formen, aber auch eine Form, die diffus verteilt im oder um das Gelenk auftritt. Diese diffuse Form wird im deutschsprachigen Raum als „pigmentierte, villonoduläre Synovialitis oder Synovitis“ (PVNS) bezeichnet und stellt eine reale Bedrohung für die Funktion der betroffenen Gelenke dar. Während die lokalisierte Form grundsätzlich als gutartig einzustufen ist, sind die diffusen Formen aggressiver, lokal destruierender und können in sehr seltenen Fällen sogar alle Zeichen von Malignität, einschließlich Metastasierung, aufweisen.

TGCT sind seltene Erkrankungen mit einer Inzidenz von 1/1.800.000. Die lokalisierte Form tritt häufig zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr auf, während die diffuse Form meist bei Patienten unter 40 Jahren diagnostiziert wird. Grundsätzlich können TGCT jedes Gelenk befallen, wobei Finger und Handgelenke etwa 85 % aller Fälle ausmachen. Fuß, Fußgelenk, Knie, Hüfte oder andere Gelenke sind eher seltener betroffen, dafür ist die diffuse Form vorwiegend in diesen Lokalisationen zu finden.

Ein versteckter Tumor

Die Entstehung tenosynovialer Riesenzelltumoren ist erst wenige Jahre bekannt – was sich auch durch die besondere Biologie dieser Tumoren erklärt. Anfang der 1940er Jahre hatte Jaffe die Kategorie „Pigmentierte villonoduläre Synovialitis, Bursitis und Tenosynovialitis“ vorgeschlagen, um die unterschiedlichen Bezeichnungen, die sich vor allem am Ursprungsort orientierten, zu harmonisieren. Bemerkenswerterweise favorisierten in den 1960er Jahren die Mehrzahl der Kliniker, die sich mit dieser Erkrankung beschäftigten, eine reaktive Ursache. Man nahm an, dass wiederholte Injektio-

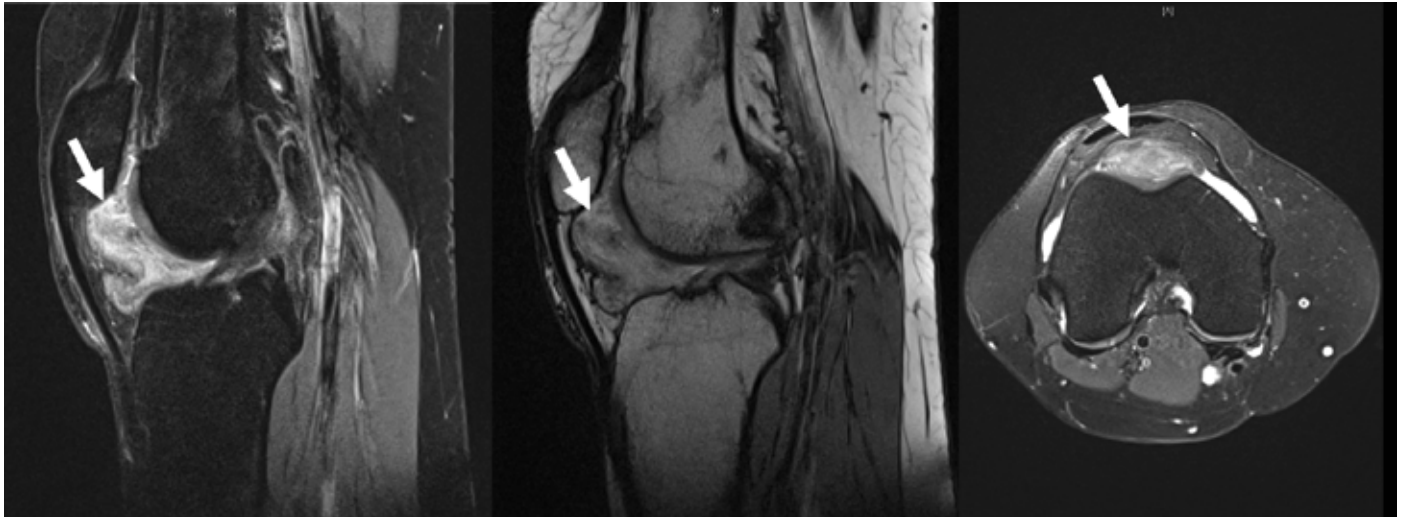
nen in das Gelenk oder andere kleinste Gelenkverletzungen zugrunde lagen. Tatsächlich liegt bei TGCT eine Mischung aus (überwiegend) reaktiven und wenigen klonalen Veränderungen vor. Klonal bedeutet dabei, dass sich ein Tumor auf eine einzelne, genetisch mutierte Zelle zurückführen lässt. Im Falle des TGCT findet sich eine Chromosomen-Umlagerung („Translokation“) im Bereich von Chromosom 1.

Es ist erst weniger als 15 Jahre her (2006), als Rob West und Matt van de Rijn von der Stanford Universität zeigten, dass sich im Bereich des Bruchpunktes (1p13) nahezu immer das CSF1-Gen (Colony stimulating factor 1) findet. In vielen Fällen ist CSF1 mit dem Kollagen-Gen fusioniert (COL6A3 im Bereich 2q35). Während das Kollagen fast ein Drittel des gesamten Körperproteins ausmacht (2–3 Kilogramm), ist der Botenstoff CSF1 sehr streng reguliert und findet sich normalerweise nur in kleinsten Spuren im Blut. Durch die Umlagerung und Verbindung von Kollagen mit CSF1 ist die streng kontrollierte Produktion von CSF1 auf die Massenproduktion von Kollagen umgestellt. Das heißt, dass die TGCT-Tumorzelle extrem viel CSF1 in die Umgebung abgibt.

Diese Überproduktion des Botenstoffes CSF1 aktiviert den CSF1-Rezeptor, ein wachstumsantreibendes Protein, das nicht nur in den Sehnenscheiden und Gelenkkapseln vorkommt, sondern auch in anderen gewebständigen Zellen. Was in diesem Fall die Aufklärung des pathogenen Mechanismus erschwerte, war die Tatsache, dass sich die Translokation und damit einhergehende Überproduktion des Liganden nur bei einem kleinen Teil der Zellen (2–16 %) fand. Tatsächlich besteht der Großteil der Zellen innerhalb der Tumoren aus einer Ansammlung von Zellen, die sich nur als Reaktion auf den Botenstoff vermehrt haben, selbst aber gar keine Tumorzellen sind (in diesem Fall Verdacht auf Makrophagen und Monozyten). Beide Zellen haben auf ihrer Oberfläche viele Rezeptoren für den CSF1-Botenstoff. Dieses Phänomen einer parakrinen (durch benachbarte Zellen) Aktivierung wurde von den Autoren daher auch als „Landscape-Effect“ (Landschaftseffekt) definiert. Tumoren „missbrau-



Prof. Dr. med. Sebastian Bauer



TGCT im Bereich des Knies

chen“ eigentlich gesunde Zellen, um die Umgebung für das eigene Wachstum „aufzuweichen“.

Symptomatik und Abklärung

Die Beschwerden von TGCT sind häufig nicht von anderen Gelenkerkrankungen zu unterscheiden. Bei Auftreten außerhalb des Gelenkes findet sich häufig eine langsam wachsende, schmerzlose Masse, die zu Schwellung mit gespannter Haut an den Fingern oder Zehen führt. Bei Auftreten im Gelenk selbst führt die Schwellung der Gelenkhaut meist zu Wasseransammlungen im Gelenk, vermindertem Bewegungsumfang – aber auch Blockierungen. Verdacht schöpfen sollte man insbesondere bei jungen Erwachsenen mit Weichgewebsschwellungen im Bereich der Hände oder anderen größeren Gelenken bzw. Beschwerden in einem einzelnen Gelenk. Andere Erkrankungen wie z. B. Polyarthrit, Gicht oder Gelenkverschleiß bei der Bluter-Krankheit sollten ausgeschlossen werden.

Im Rahmen des klinischen „Work-ups“ wird ein Röntgenbild des Gelenks durchgeführt, um ein Anfräsen des Knochens auszuschließen. Durch das ergänzende, Kontrastmittel-unterstützte MRT kann der Fachmediziner zwischen der lokalisierten und der diffusen Form unterscheiden. Zudem können wichtige Differentialdiagnosen (Überbeine, Blutschwämme, bösartige Gelenktumoren wie z. B. Synovialsarkome) abgegrenzt werden.

Operative Therapieansätze

Vor der chirurgischen Therapie muss für die Planung des Eingriffs Klarheit über die Art des TGCT bestehen (lokalisiert vs diffus). Zudem sollte die Ausdehnung so klar wie möglich sein aber auch der klinische Verlauf:

- Schnelles oder langsames Wachstum?
- Ein Rezidiv?
- Intensität der Beschwerden
- Differentialdiagnostik: Hängen die Beschwerden wirklich mit dem TGCT zusammen oder gibt es vielleicht eine andere Ursache?

Anders als bei malignen Tumoren im Bereich der

Gelenke ist in den meisten Fällen eine radikale Operation, zum Beispiel mit Gelenkersatz, nicht indiziert. Die Resektion von mit dem Auge sichtbarem Gewebe reicht bei der lokalisierten Form in der Regel aus und ist nur bei wenigen Patienten mit späteren Rückfällen angezeigt. Die Operation stellt daher auch bei Patienten mit Behandlungsindikation die alleinige Therapie dar.

Die diffuse Form ist schwieriger zu behandeln und mit Rückfallquoten von bis zu 50 % assoziiert. Dabei scheint die komplette (im Vergleich zu einer nicht-kompletten) Entfernung der Gelenkhaut günstiger für das Rückfallrisiko zu sein. TGCT weisen nur selten eine klare Abgrenzung zum gesunden Gewebe auf, wodurch sich die radikale Resektionsgrenze nicht immer eindeutig festlegen lässt. Andere Risikofaktoren (Beteiligung von Knochen, Sehnen oder Nerven/Blutgefäß-Strukturen sowie die Größe) werden von Experten unterschiedlich eingeschätzt. Auch die chirurgischen Strategien unterscheiden sich oftmals gravierend, einmal nach anatomischer Primärlokalisation und auch darin, wie radikal operiert wird, aber auch dahingehend, ob der Eingriff offen oder minimal-invasiv (Gelenkspiegelung) durchgeführt werden sollte.

Strahlentherapie

Der Stellenwert der Strahlentherapie zur Behandlung von TGCT ist wenig bekannt. Randomisierte Studien, also Studien, die aktive Therapien mit dem Verzicht auf eine Therapie kontrolliert untersucht hätten, existieren nicht. Größere retrospektive Studien wenden Dosen von 30 bis 50Gy an, wodurch relativ gute Erfolge berichtet wurden (94 % Krankheitskontrollrate). Bei diesen Serien sind allerdings möglicherweise viele Patienten bestrahlt worden, bei denen keine Strahlentherapie notwendig war. Viele große Sarkomzentren wenden vor dem Hintergrund dieser Unsicherheit und dem meist jungen Alter der Patienten eine externe Strahlentherapie nur selten an. Zudem birgt die perkutane (durch die Haut) Bestrahlung im Bereich der Gelenke auch mittelfristig Risiken wie z. B. eine Bewegungseinschränkung oder eine Arthrose.

Die Strahlentherapie für den Gelenkspalt (Radio-synoviorthese) ist eine nuklearmedizinische Behandlung, die vor allem bei chronisch entzündlichen Erkrankungen der Synovia eingesetzt wird. Eine Reihe von Fallserien beschreiben auch die Anwendung bei TGCT. Leider fehlen auch hier Studien, die den Stellenwert dieser Behandlung wirklich klären konnten. Eingesetzt wird es immer weniger, allerdings wenn, dann nach Teilentfernung der Gelenkhaut bei der diffusen Form. Wenn schon ein Einwachsen in den Knochen vorliegt oder eine Gelenkversteifung durchgeführt wurde, ist eine Radiosynoviorthese nicht mehr möglich.

Medikamentöse Therapie

Die Entschlüsselung der genetischen Ursache in der Entstehung und Aufrechterhaltung tenosynovialer Riesenzelltumoren hat vor erst wenigen Jahren erstmalig einen kausalen, Mechanismus-basierten Therapieansatz ermöglicht.

Der erste Fallbericht zur zielgerichteten Therapie bei TGCT berichtete von einer kompletten Rückbildung nach Therapie mit Imatinib – einem Multityrosinkinase-Inhibitor, der eigentlich als Inhibitor der ABL-Kinase entwickelt worden war. Imatinib weist aber auch Aktivität bei anderen Kinasen, wie z. B. KIT, PDGFRA und eben dem CSF1-Rezeptor auf. Eine Studie mit 29 Patienten konnte diese wichtige erste erfolgreiche Behandlung durch eine CSF1R-gerichtete Therapie bestätigen. Eine Besserung von Beschwerden zeigte sich bei der Mehrzahl der Patienten. Auch für einen weiteren KIT/ABL/CSF1R-Inhibitor – Nilotinib – konnte im Rahmen einer nicht-randomisierten Studie mit 56 Patienten eine Krankheitskontrollrate von über 90 % erreicht werden. Allerdings lag die deutliche Schrumpfrate bei beiden Medikamenten nur bei 5 %.

ENLIVEN – Die erste randomisierte Studie bei TGCT

Die erste randomisierte Studie, die überhaupt jemals bei TGCT durchgeführt wurde, ist die ENLIVEN-Studie, bei der Patienten entweder Pexidartinib (Turalio®) oder aber eine Therapie mit Placebo (Leer-Medikament) erhielten. Pexidartinib ist ein in Tablettenform verabreichter Tyrosinkinase-Inhibitor mit starker, selektiver Aktivität gegenüber dem CSF1-Rezeptor.

Grundlage für die ENLIVEN Studie waren Daten aus einer Phase I Studie mit Patienten, die einen rezidierten oder nicht für eine Operation geeigneten tenosynovialen Riesenzelltumor aufwiesen. Im Rahmen dieser Studie konnte durch eine Pexidartinib-Behandlung eine deutliche Tumorverkleinerungsrate von 52 % erzielt werden.

In der ENLIVEN-Studie wurden jeweils etwa 60 Patienten in zwei Behandlungsarme aufgeteilt: Im experimentellen Arm konnte eine objektive Remission bei 39 % der Patienten im Vergleich zu 0 % bei Patienten im Placebo-Arm aufgezeigt werden. Zudem konnte eine Schrumpfung der Tumoren im

Pexidartinib-Arm bei nahezu allen Patienten beobachtet werden. Für ENLIVEN wurde neben einer klassischen RECIST-Auswertung zudem eine neuartige Messung des Tumors zur Anwendung gebracht: Eine Messung des Tumolvolumens, da die Tumoren sich häufig nur schlecht zweidimensional ausmessen lassen. Hierbei fand sich die deutliche Tumorschrumpfung sogar bei 56 % im Vergleich zu keiner Schrumpfung unter Placebo.

Pexidartinib wies insgesamt eine relativ gute Verträglichkeit auf, mit überwiegend milden Nebenwirkungen. Viele Patienten zeigten unter der Behandlung eine Veränderung der Haarfarbe (67 %) oder litten unter Abgeschlagenheit (54 %). Eine Erhöhung der Leberwerte trat bei 39 % der Patienten auf. Hervorzuheben ist, dass bei einem kleinen Teil der Patienten (3/61) eine länger anhaltende, schwere Leberfunktionsstörung aufgetreten war. Diese Nebenwirkung zeigte sich in den ersten 3 Monaten der Therapie durch einen parallelen Anstieg von Leberwerten und Gallenfarbstoffen im Blut. Durch eine engmaschige (zunächst wöchentliche) Kontrolle dieser Laborwerte scheint das Risiko dieser Komplikation allerdings minimiert werden zu können. Neben der Größe der Tumoren führte die Therapie mit Pexidartinib auch bei vielen Patienten zu einer Besserung der Beschwerden. Basierend auf diesen Daten wurde Pexidartinib (Turalio®) in den USA für die Behandlung von TGCT zugelassen. Die europäische Arzneimittelbehörde hat diese Empfehlung nicht ausgesprochen.

Während bislang nur wenige Patienten unter der Therapie ein Tumorwachstum, also eine Resistenz, aufwiesen, erscheint eine CSF1R-Hemmung nicht kurativ zu sein, da nach Absetzen der Therapie viele Patienten nach einiger Zeit wieder ein Tumorwachstum zeigten. Hier muss in den nächsten Jahren der Stellenwert einer kombinierten Behandlung aus zielgerichteter Therapie und operativer Therapie evaluiert werden.

Neben Pexidartinib liegen auch bereits erste Daten für eine zielgerichtete Therapie mit Hilfe von Antikörpern vor. Cassier berichtete über die Behandlung von TGCT mit Emactuzumab, einem CSF1R-gerichteten Antikörper. Hier konnten objektive Remissionen bei 86 % der Patienten beobachtet werden (n=28) – allerdings auch teilweise schwere Nebenwirkungen.

Fazit

Tenosynoviale Riesenzelltumoren sind neoplastische Erkrankungen, die in ihrer diffusen Form zu einer Zerstörung von Gelenken mit nachfolgender Invalidität führen können. Mit Pexidartinib steht in den USA eine erste zugelassene Substanz für die Behandlung von TGCT zur Verfügung. Angesichts der komplexen klinischen Verläufe plädieren wir daher vor größeren Eingriffen oder medikamentösen Therapien für die Vorstellung von Patienten in spezialisierten Sarkomzentren, in denen interdisziplinär ein individuelles Behandlungskonzept entwickelt wird.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Sebastian Bauer
Dr. med. Johanna Falkenhorst
Innere Klinik (Tumorforschung),
Sarkomzentrum
Prof. Dr. med. Jendrik Harges
Klinik für Tumororthopädie und
Sarkomchirurgie, Sarkomzentrum
Universitätsklinik Essen,
Universität Duisburg-Essen
Hufelandstraße 55
D- 45147 Essen
www.uk-essen.de

Webinar der Deutschen
Sarkomstiftung:
Youtube (dss pvns webinar)

■ Weitere Informationen
www.daiichisankyo.com
www.fda.gov



Testosteronmangel des Mannes

Das klinische Bild

Der männliche Hypogonadismus beschreibt die Auswirkungen eines Testosterondefizits. Der Hypogonadismus präsentiert sich in einer Mannigfaltigkeit klinischer Bilder, die zu einer mentalen und metabolischen Beeinträchtigung der Patienten führen können. Ein Defizit an Testosteron ist eine der häufigsten hormonellen Störungen. Testosteron ist ein für den Mann in vielerlei Hinsicht essentielles Hormon – auch altersunabhängig. Das klinische Bild eines Hypogonadismus präsentiert sich in unterschiedlichen Formen und Ausprägungen; diese sind entscheidend für Diagnose und Therapie.

Einleitung

Der Hypogonadismus (Testosterondefizit) des Mannes ist nicht selten. Typische Manifestationen treten in Form von Stimmungsstörungen (insbesondere einer Neigung zur Depressivität) und Einschränkung von kognitiven Fähigkeiten aber auch sexuellen Funktionsstörungen auf. Ebenso kann eine Umverteilung der Körperzusammensetzung mit Verlust der Muskelmasse und einer Zunahme des viszeralen Fettdepots beobachtet werden. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass ein Testosteronmangel mit dem sog. „Metabolischen Syndrom“ (metabolisch: stoffwechselbedingt) des Mannes und insbesondere der Insulinresistenz assoziiert sein kann. Beide Entitäten verstärken sich gegenseitig. Ein Androgendefizit des Mannes wird zudem häufig von einer Osteoporose und einer funktionellen Anämie begleitet.

Analog zu den Störungen von z. B. Schilddrüse und Nebennierenrinde unterscheidet man einen primären (testikulären) und einen sekundären (hypophysär-hypothalamischen) Hypogonadismus. Das testikulär bedingte Hormondefizit ist auf eine nicht ausreichende Produktion der Hoden (Testikel) zurückzuführen; die hypophysär-hypothalamische Form liegt in einer verminderten Sekretion der Hypophyse begründet, der zentral regulierenden Hormondrüse.

Es existiert auch eine Mischform des Testosterondefizits, die mit metabolischen Störungen, insbesondere der Zunahme von viszeralem Bauchfett, zusammenhängt und häufig bei älteren Männern gesehen wird. Dieser sogenannte funktionelle Hypogonadismus ist eine Erkrankung bzw. eine nosologische Entität, die nicht jeden Mann trifft. Das Altern per se ist also keine Ursache für ein Sinken der Testosteronspiegel, vielmehr sind häufig mit dem Alter assoziierte Erkrankungen für einen solchen funktionellen Testosteronmangel verantwortlich. Dieses Androgendefizit wird pathophysiologisch als kombinierte

Dysfunktionalität von zentralen und peripheren Regelmechanismen der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse gesehen und steht meist in Zusammenhang mit überschüssigem viszeralem Fett und von diesem initiierten inflammatorischen Prozessen. Bei älteren Männern zeigen sich die Symptome eines Androgendefizits häufig in anderen klinischen Mustern als bei jüngeren Männern. Dies ist zum Teil auf Ko-Morbiditäten zurückzuführen, meist sind dies metabolische Stoffwechselstörungen vom Übergewicht über die Insulinresistenz bis hin zum Typ 2 Diabetes mellitus (Tab. 1).

Die hormonelle Regulation

Die endokrine (hormonelle) Regulation der Hodenfunktionen unterliegt der Kontrolle der Gonadotropine: Luteinisierendes Hormon (LH) und follikelstimulierendes Hormon (FSH), die von der Adenohypophyse abgegeben bzw. sezerniert werden. Die gonadotropen Zellen der Hypophyse werden durch das vom Hypothalamus pulsatil freigesetzte Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) reguliert. LH stimuliert die Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen des Hodens. Störungen auf der Ebene des Hypothalamus oder der Adenohypophyse führen zum hypogonadotropen oder sekundären Hypogonadismus, während Ausfälle im Bereich der Testikel einen hypergonadotropen oder primären Hypogonadismus verursachen. Solche Patienten fallen meist schon in der Jugend auf, aber es gibt immer wieder Fälle, in denen Männer jenseits des 50. Lebensjahres diagnostiziert werden.

Der GnRH-Sezernierung noch übergeordnete Hormone und Rezeptoren werden durch das KISS-Peptin – GPR-54 System repräsentiert. Diese Signalstrukturen sind offensichtlich sowohl für die Pubertätsinduktion als auch für den Erhalt der normalen Steuerung der gonadalen Achse des späteren Lebens essentiell. Eine enge Verbindung zur zentralen Regulation des Körperenergievorrats und -bedarfs (durch z. B. Leptinausschüttung aus dem Fett-



Prof. Dr. med.
Michael Zitzmann

gewebe) ist hier gegeben. Damit wird der pathophysiologische Ursprung des funktionellen Hypogonadismus des älteren Mannes bei Adipositas erklärt, denn hier kommt es zu überschießenden Leptinsignalen an den zentralen Steuermechanismus.

Klinisches Gesamtbild des Testosterondefizits

Das klinische Bild eines Patienten mit einem Hypogonadismus umfasst diskrete bis hin zu sehr eindrucksvollen Formen und wird wesentlich vom Manifestationszeitpunkt, dem Ausmaß des Testosterondefizits, dessen Dauer und den Symptom-schwellenwerten selbst bestimmt (Tab. 2).

Der Verdacht auf einen Hypogonadismus stellt sich kombiniert aus der Anamnese und der körperlich-genitalen Untersuchung, die der Arzt auch bei anderen Krankheitsbildern des Mannes nicht übergehen sollte.

- a) Die sexuelle Aktivität ist bei hypogonadalen Patienten ohne Substitutionstherapie gering oder fehlt ganz. Dies ist auf einen Libidoverlust und/oder eine Erektionsstörung zurückzuführen.
- b) Die Patienten beklagen meist einen Antriebsverlust und eine herabgesetzte Stimmungslage.

Diagnostik des männlichen Hypogonadismus

Die andrologische Diagnostik umfasst neben der Anamnese und der körperlichen Untersuchung bildgebende Verfahren und die Laboranalytik der betroffenen Hormonachse.

Die endokrinologische Diagnostik wird hier hinsichtlich der Spezifität der therapiebahnenden Entscheidungswege (Abb. 1) ausführlicher dargestellt. Sie erfasst in den ersten Schritten die Serumspiegel von Gonadotropinen und Testosteron sowie ggf. Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG). Die Testosteronsekretion unterliegt Tagesschwankungen, daher werden die Serumwerte aus morgendlich gewonnenen Proben bestimmt. Ein Gesamttestosteronwert von <8nmol/l ist sicher pathologisch, Werte zwischen 8 und 12nmol/l sollten kontrolliert werden. Meist korreliert das freie, nicht an SHBG gebundene Testosteron gut mit dem Gesamttestosteron (Abb. 1). Erhöhte Spiegel von SHBG und daher erniedrigte Konzentrationen von freiem Testosteron treten bei einer Hyperthyreose auf.

Therapie des männlichen Hypogonadismus

Es ist generell damit zu rechnen, dass sich die in Tabelle 2 aufgeführten Symptome mit einer Testosteronersatztherapie deutlich bessern, wie in kontrollierten und randomisierten Studien und Meta-Analysen gezeigt wurde. Dabei besteht eine Altersabhängigkeit: Junge Männer profitieren mehr und schneller von einer Testosteronersatztherapie.

Primärer Hypogonadismus	Sekundärer Hypogonadismus	Funktioneller Hypogonadismus
Anorchie, Maldescensus testis Z.n. Orchitis Klinefelter syndrom, 47,XXY (Z.n.) Hodentumor Z.n.Hodenverletzungen Z.n. Hodenbestrahlung Z.n. Chemotherapie	Idiopathischer hypogonadotroper Hypogonadismus (IHH) Kallmann Syndrom Hypophysenadenome Hämochromatose Zentrale Ischämie Zerebrales Trauma Radiatio zentraler Strukturen Kachexie Opioid-Medikation oder -abusus	Übergewicht Stoffwechselstörungen Chronisch-inflammatorische Erkrankungen Niereninsuffizienz

Symptombezogen findet sich eine Zeitabhängigkeit im Verlauf: Zunächst werden psychische Beschwerden gelindert, dann verringern sich Stoffwechselstörungen, die Knochendichte wird sich erst nach ca. einem Jahr deutlich verstärken.

Die Therapie des männlichen Hypogonadismus wird durch zwei Kriterien beeinflusst: a) ist der Hypogonadismus primär, sekundär oder funktionell, b) besteht ein Kinderwunsch? Dieser gehört zu den Kontraindikationen einer Testosteronbehandlung.

Liegt kein Kinderwunsch vor, erfolgt die Substitution mittels einer Testosteronpräparation, die nach Ausschluss von Kontraindikationen an die individuellen Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten angepasst wird. Liegt ein Kinderwunsch vor, muss mit Gonadotropinen behandelt werden, was aber dem sekundären Hypogonadismus vorbehalten ist.

Ein funktioneller Hypogonadismus, der meistens bei älteren Männern diagnostiziert wird, erfordert immer auch die Therapie der zugrundeliegenden Störung (Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2, inflammatorische Erkrankung). Meist haben die Patienten ein ausgeprägtes Leidsbild, so dass eine gleichzeitig begonnene Testosterongabe in der Praxis üblich ist.

Die bisher größte randomisierte, Plazebo-kontrollierte Doppelblind-Studie zur Testosterongabe wurde bei Männern mit einem Alter ab 65 Jahren mit ausschließlich funktionellem Hypogonadismus durchgeführt. Involviert waren insgesamt ca. 800 Männer, die transdermal zu applizierende Präparate erhielten, entweder als Placebogel oder als Testosterongel. Innerhalb eines Jahres kam es dabei unter Testosterongabe zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 1: Hauptursachen des Hypogonadismus beim Mann

Tabelle 2

Betroffenes Organ/Funktion	Bilder des Testosterondefizits (Symptom-spezifisch und in Abhängigkeit von der genetisch determinierten Androgenrezeptitivität bei Testosteronwerten im Serum (unter 12.0 nmol/L).
Knochen	Osteoporose
Hämatopoese	Anämie
Muskulatur	Atrophie
Fettgewebe	Stetige Zunahme bes. des viszeralen Fetts
Metabolismus	Insulinresistenz
Penis	Oft Größenminderung durch Gewebeumbau
Prostata	Atrophie
Hoden	Volumenabnahme
Stimmung	Melancholisch/depressiv
Antriebskraft	Verminderung
Kognition	Herabgesetzte räumliche Wahrnehmungsfähigkeit
Libido	Verlust
Erektionsfähigkeit	Verlust

- a) Signifikante Verbesserung aller sexuellen Funktionen
- b) Verbesserung physischer Funktionen
- c) Verbesserung von Stimmung und Antriebskraft
- d) Verminderung von Depressivität und negativen Affekten
- e) Verminderung der Anämie
- f) Erhöhung der Knochendichte
- g) Verbesserung der Insulinresistenz
- h) Vermehrung des koronaren Plaquevolumens in einer Subgruppe
- i) Dabei waren nicht verändert bzw. nicht erhöht:
 - 1. die Inzidenz von Prostatakarzinomen
 - 2. die Inzidenz von kardiovaskulären Ereignissen
 - 3. die generelle Mortalität

Insgesamt findet sich keine erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse unter Testosterongabe, vielmehr scheint die Subgruppe von älteren Männern mit metabolischen Störungen/Diabetes mellitus Typ 2 hinsichtlich kardiovaskulärer Probleme und auch hinsichtlich der Mortalität von einer Testosterongabe zu profitieren. Testosteronpräparate stehen transdermal (als Gel – die Aufnahme der Hormone erfolgt über die Haut), oral als Tablette oder Kapsel oder auch als (Depot-)Injektion zur Verfügung.

Funktioneller Hypogonadismus und metabolische Störungen

Etablierte Risikofaktoren einer zunehmend älteren und übergewichtigeren Gesellschaft spielen eine immer wichtigere Rolle für die Gesundheit des Mannes. Dabei zeigt sich das viszerale Fett als endokrines Schlüsselorgan und Ausgangspunkt für atherosklerotische Prozesse, chronische Inflammation sowie klinisch relevante Insulinresistenz/pathologische Glukosetoleranz. Es gibt epidemiologische Hinweise dafür, dass ein Testosteronmangel mit dem metabolischen Syndrom und einer gestörten Glukosetoleranz in einem Wechselwirkungsprozess zusammenhängen. Dies manifestiert sich durchaus in einer erhöhten Sterblichkeit hypogonadaler Männer durch kardiovaskuläre Ursachen, die offensichtlich durch Fettgewebe-assoziierte Pathomechanismen entsteht. Eine Meta-Analyse zeigt positive Wirkungen einer Androgengabe auf Körperzusammensetzung und Glukoseutilisation auf. Ebenso legte eine 5-jährige kontrollierte Studie bei hypogonadalen Männern mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine verringerte Mortalität unter Testosteronsubstitution dar. Auch eine randomisierte Studie bei 800 Männern über 65 Jahre mit Testosteron-Gel versus Placebo zeigte eine deutliche Besserung der Parameter einer Insulinresistenz. Außerdem konnte eine Studie bei neu diagnostizierten Typ 2 Diabetikern mit gleichzeitigem funktionellem Hypogonadismus eine deutliche Besserung der Insulinresistenz und auch des HbA1c zeigen.

Mit Testosteron-Gelen können Serumspiegel im physiologischen Bereich erzielt werden. Das ist ein besonderer Vorteil dieser Applikationsform. Bei einer hohen Konzentration dringt das Testosteron schnell in die Haut ein, und der Gel-Rückstand kann bereits einige Minuten nach dem Auftragen abgewaschen werden.

Überwachung der Therapie des männlichen Hypogonadismus

Die Überwachung der Substitutionstherapie eines hypogonadalen Patienten umfasst somatische Aspekte, Laborparameter und die Bewertung des Verhaltens. Viele Patienten berichten über einen verstärkten Bartwuchs, eine Zunahme von Muskel- und eine Abnahme der Fettmasse. Libido und sexuelle Aktivität nehmen zu, die allgemeine Konzentrationsfähigkeit und kognitive Fähigkeiten werden gesteigert, eine depressive Stimmung schwindet. Die Behandlung und deren Verlauf bedarf der Begleitung durch den Andrologen.

Die Prostata als androgensensitives Organ wird unter einer Testosteronsubstitution meist an Größe zunehmen, jedoch nur bis zur Größe altersgleicher gesunder Männer. Die Inzidenz eines Prostatakarzinoms nimmt mit dem Alter zu, daher erfolgt vor Beginn und während einer Testosterontherapie eine regelmäßige Kontrolle der PSA-Spiegel in Kombination mit einer rektalen Palpation und möglichst auch einer transrektalen Ultrasonographie. Prostatakarzinomzellen sind zumindest initial durch Androgene in ihrem Wachstum stimulierbar, es gibt aber bisher keine Hinweise für die Initiierung eines Malignoms durch Testosteron. Besonders ältere Männer zeigen eine Neigung zur Erhöhung des Hämatokrits unter Testosteronsubstitution. Dies sollte in den ersten Monaten der Therapie, nach denen ein Plateau-effekt eintritt, überwacht werden.

Fazit

Der Hypogonadismus/das Testosterondefizit des Mannes ist eine ernst zu nehmende Krankheit, die zu multiplen Morbiditäten führt. Testosteron ist ein natürliches Hormon, das der Mann für den Erhalt multipler Körper- und Geistesfunktionen essentiell benötigt. Der Hypogonadismus des Mannes ist ein Hormondefizit, das eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität bedeutet und den Patienten weiteren Gesundheitsrisiken aussetzt. Es gibt klare Richtlinien hinsichtlich Diagnostik, Therapieinitiation und -überwachung. Für ältere Männer wird die Anwendung von transdermalen Gelen empfohlen. Die Testosteronersatztherapie ist mittels moderner transdermaler und injizierbarer Depotpräparate einfach und gut steuerbar.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, MD, PhD, FRSM, FECSM
Universitätsklinikum Münster
Zentrum für Reproduktionsmedizin und Andrologie, Abteilung für Klinische und Operative Andrologie
Albert-Schweitzer-Campus 1
Gebäude D11
Domagkstraße 11
48149 Münster
www.ukm.de

■ GALENpharma GmbH
Wittland 13
24109 Kiel
www.galenpharma.de

■ 47xxy klinefelter syndrom e. v.
Selbsthilfekontaktstelle Regensburg
Franz Schorpp
Bundesverband
Markusweg 4. 93167 Falkenstein
www.47xxy-klinefelter.de

■ Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V.
c/o EndoScience Endokrinologie Service GmbH
Hopfengartenweg 19
90518 Altdorf
www.endokrinologie.net

Sofortrekonstruktion der Brust

In Deutschland erkranken jährlich etwa 70.000 Frauen an Brustkrebs (Mammakarzinom). Damit ist das Mammakarzinom die häufigste Krebserkrankung der Frau. Etwa 700 Neuerkrankungen betreffen Männer. Vorstufen von Brustkrebs, sog. in-situ Karzinome (DCIS, LCIS), werden bei mehr als 6.000 Frauen jährlich diagnostiziert. Durch individualisierte Therapiekonzepte ist es gelungen, die Radikalität der operativen Brustkrebschirurgie zu reduzieren und operative Techniken zur Brusterhaltung zu entwickeln (Onkoplastische Operationstechniken). Heute erfolgt die operative Behandlung des Mammakarzinoms mit dem Ziel den Tumor im Gesunden (RO) zu entfernen, was in 60–70 % der Fälle mit einer brusterhaltenden Operation (BET) möglich ist.



Einleitung

Die Brustkrebs-Diagnose wird durch eine sog. Stanzbiopsie (Gewebeentnahme aus dem Tumor) gesichert. Die sich dann anschließende Behandlung des Mammakarzinoms besteht aus drei Säulen: **Operation**, **Systemtherapie** (z. B. Chemo-, Antikörper und antihormonelle Therapie) und **Bestrahlung**. Wurde der Brustkrebs histologisch bestätigt, bestimmt u.a. die Tumorbiologie (z. B. Hormonrezeptorstatus, Proliferationsindex, Her2neu Status) das weitere medizinische Vorgehen. Diese Befunde werden im Rahmen des interdisziplinären Tumorboards besprochen und führen zu einer Empfehlung, die mit der Patientin ausführlich diskutiert wird. Besteht bereits durch den Befund der Stanzbiopsie die Indikation für eine Chemotherapie, wird diese dann idealerweise vor der Operation (neoadjuvant oder primär) durchgeführt, so kann einerseits das Ansprechen des Tumors beurteilt und andererseits die Möglichkeit der ästhetischen Brusterhaltung optimiert werden (ggf. Tumorverkleinerung durch die Therapie).

Operative Möglichkeiten

In einigen Situationen ist es nicht möglich, eine Brusterhaltung durchzuführen, z. B. wenn die Brust/Tumor Relation ungünstig ist, mehrere Karzinomherde über die gesamte Brust verteilt sind oder die Frauen eine Brusterhaltung ablehnen, um z. B. eine notwendige Strahlentherapie zu vermeiden. Eine Brustentfernung (Mastektomie oder Ablatio mammae) wird bei 25–30 % der Primärerkrankten notwendig.

Bei Frauen mit nachgewiesenem erblichem Brustkrebs (BRCA1/2, ggf. andere Risikogene) kann eine sog. Risiko-reduzierende bilaterale (beidseitige) Mastektomie alternativ zum multimodalen intensivierte Früherkennungsprogramm (ärztliche Tastuntersuchung, Mammasonographie und Kernspintomographie ab dem 25. Lebensjahr sowie Mam-

mographie ab dem 40. Lebensjahr) in Betracht gezogen werden, um die Brustkrebsinzidenz zu reduzieren. Durch die zunehmende Kenntnis von Risikokonstellationen wird die Zahl der sog. prophylaktischen Operationen steigen. In dieser Situation ist die individualisierte Risikoberatung von entscheidender Bedeutung.

Liegt eine medizinische Indikation für eine Brustentfernung vor oder besteht der entsprechende Wunsch der Patientin, kann die vollständige Entfernung des Brustdrüsenkörpers entweder mit Entfernung überschüssiger Brusthaut und des Mamillen-Areola-Komplexes (MRM = modifed radical mastectomy) oder unter Erhalt der Brusthaut mit oder ohne Mamillen-Areola-Komplex (MAK) erfolgen (SSM = skin sparing mastectomy; NSM = nipple sparing mastectomy). Die Überlebensraten nach brusterhaltender Therapie (Tumorentfernung und Strahlentherapie) und Brustentfernung sind gleich, ebenso ist die Erhaltung des Mamillen-Areola-Komplexes (MAK) bei einer Entfernung im Gesunden (RO) onkologisch sicher.

Rekonstruktion der Brust

Ist die Entscheidung für eine Brustentfernung gefallen und wird eine Brustrekonstruktion gewünscht, kann die Rekonstruktion primär im Rahmen der gleichen Operation (Sofortrekonstruktion) oder später zu jedem gewünschten Zeitpunkt erfolgen. Wird eine spätere (sekundäre) Rekonstruktion angestrebt oder sprechen medizinische Gründe gegen eine Sofortrekonstruktion, kann die Brustrekonstruktion mit einem Expander, der später durch ein endgültiges Implantat ersetzt wird oder durch Eigengewebe (autologe Brustrekonstruktion, z. B. TRAM, DIEP oder FCI) erfolgen.

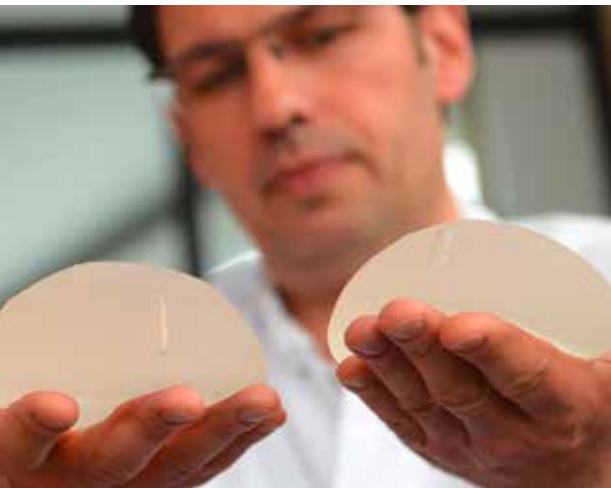


© Mentor Deutschland GmbH

Ein Gewebeexpander wird vorübergehend in der Brust platziert. Über einen Zeitraum von mehreren Wochen füllt der Arzt den Expander mit einer Kochsalzlösung. Dabei dehnt sich die Haut, um Platz für das endgültige Implantat zu schaffen. Ein Expander-/Mamma-Kombinationsimplantat wird zum Zeitpunkt der Mastektomie in der Brust platziert. Die Rekonstruktion der Brust erfolgt in nur einer einzigen Operation.



Prof. Dr. med. Andree Faridi



Es wird zwischen runden und anatomisch geformten Implantaten unterschieden, die entweder mit auffüllbarer Kochsalzlösung oder MemoryGel® angeboten werden. Gelimplantate stehen dem Operateur mit glatter oder texturierter Oberfläche (SILTEX®) zur Verfügung.

In den USA wurden 2016 etwa 110.000 Brustrekonstruktionen durchgeführt, über 80 % mit Expander und/oder Implantat. Der Anteil der **Implantat-basierten Sofortrekonstruktionen** hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen, während die Anzahl der autologen Brustrekonstruktionen nahezu unverändert bleibt, obwohl das kosmetische Ergebnis der autologen Brustrekonstruktion langfristig stabil ist. Hier spielen andere Faktoren eine Rolle, z. B. zusätzliche Narben und andere mögliche Komplikationen an der Hebestelle (Bauch, Po oder Rücken).

Seit einigen Jahren setzt sich weltweit der Trend hin zur **immediate direct-to implant reconstruction** (Sofortrekonstruktion mit Implantat) fort. Diese sog. heterologe Brustrekonstruktion (mit Implantat), wird vielfach mit einem synthetischen Netz (z. B. TiLOOP Bra oder TiLOOP Pocket) oder einer ADM (Azelluläre Dermal Matrix, z.B. Epiflex) unterstützt, die der Fixierung des anatomisch geformten Implantates oder der Gewebeverstärkungen dienen sollen. In der Primärrekonstruktion kommen Eigengewebsverfahren eher selten zum Einsatz.

Vor jeder Therapie steht die Aufklärung

Mit der Brustrekonstruktion soll ein onkologisch sicheres und langfristig ästhetisches Ergebnis mit einem angemessenen operativen Aufwand erzielt werden, ohne nennenswerte Risiken für die Patienten einzugehen. Die rekonstruierte Brust soll ästhetisch, natürlich, weich und sensibel sein sowie symmetrisch zur Gegenseite.

Allein die verschiedenen Operationsverfahren zur Brusterhaltung und Brustentfernung verdeutlichen die besondere Relevanz der ausführlichen und eingehenden ärztlichen Aufklärung im Vorfeld. Diese Anforderungen gelten umso mehr für eine Brustrekonstruktion, da hier die Expertise des Operateurs nicht immer für alle Verfahren gleich ist. Entsprechend dem Patientenrechtgesetz gehören zu einer korrekten Aufklärung auch das Angebot zur Einholung einer Zweitmeinung und die Erläuterung der Operationsverfahren, die nicht in der eigenen Klinik angeboten werden. Jede Patientin muss umfassend über alle Verfahren zur Brustrekonstruktion (**Implantat und Eigengewe-**

be) sowie über die typischen Risiken und Komplikationen aufgeklärt werden. Typische Komplikationen sind: Das sog. „Rote-Brust-Syndrom“ (nicht bakterielle Entzündung), Nekrosen (Absterben von Gewebe) von Haut, Brustwarze, Brustwarzenvorhof, Infektion, Verlust des Implantats, Serom und Hämatom. Erforderliche Angleichungsoperationen der Gegenseite (z. B. Brustverkleinerung oder -vergrößerung) sowie mögliche geplante Korrekturoperationen gehören ebenso zu einem korrekten Aufklärungsgespräch.

Auch seltene Komplikationen können von Bedeutung sein (wenn sie das Leben der betroffenen Frauen zusätzlich stark beeinträchtigen könnten) und sollten im Beratungsgespräch thematisiert werden. Das gilt im Besonderen für das Brust-Implantat-assoziierte anaplastische großzellige Lymphom (BIA-ALCL). Weltweit wurde bis jetzt über etwa 700 Fälle berichtet.

Individuelle Auswahl der Operationsmethode, Risiken, Komplikationen

Die Wahl des konkreten Verfahrens hängt vom Körperbau, den Wünschen und Vorstellungen der Patientin und folgenden Risikofaktoren ab: Rauchen, Diabetes mellitus, Übergewicht (BMI > 35), Brustgröße, gewünschtes Implantatvolumen, Bestrahlung, neoadjuvante Chemotherapie (vermehrte Serome), Lymphknotenoperation in der Achselhöhle, Voroperationen an der betroffenen Brust, Thromboseanamnese und kardiovaskuläre Erkrankungen. Auch der Operateur selbst kann ein Risikofaktor sein, wenn eine ausreichende Erfahrung und eine notwendige Kompetenz fehlen. Die Rekonstruktion sollte auf keinen Fall den Beginn einer Chemotherapie beziehungsweise Radiatio – zum Beispiel durch offene Wunden – innerhalb von 8–12 Wochen verzögern.

Sofortrekonstruktion der Brust – Operationstechnik

Bei der Sofortrekonstruktion werden das einzeitige (single-stage, Implantat) und das zweizeitige Vorgehen (two-stage, 1. Operation Expander, 2. Operation Implantat) unterschieden. Der Hautmantel kann dabei ganz oder teilweise (abhängig von der Größe der Brust) und ggf. auch der Mamillen-Areola-Komplex (MAK) erhalten werden. Kriterien für den Erhalt des MAK sind u.a. kein Tumorbefall, in der Bildgebung keine auffälligen Verkalkungen oder andere Befunde in unmittelbarer Nähe des MAK und Wunsch der Patientin. Auch wenn das Gewebe hinter dem MAK fast vollständig entfernt werden kann, bleiben, wie im gesamten Hautmantel, vereinzelte Brustdrüsenkörperzellen oder kleinere Brustdrüsenkörperareale zurück. Alle bis heute veröffentlichten Studien haben jedoch kein erhöhtes Rezidivrisiko (Wiederauftreten) gegenüber der Brustentfernung gezeigt. Eine Alternative bietet die Abtragung des MAK zu Beginn der Operation und die freie Transplantation auf die Brusthaut am





TiLOOP® Bra Pocket (pfm medical ag) ist eine gebrauchsfertige Netztasche. In die Netztasche wird das Implantat eingelegt.

Ende der Operation, dabei wird nur die ausgedünnte MAK Haut verwendet.

Die Auswahl der Schnittführung richtet sich u.a. nach der Brustgröße, dem Tumorsitz und dem Wunsch der Patientin. Am häufigsten werden die Schnittführungen in der Brustfalte, von der Brustfalte in Richtung Achselhöhle und um den Warzenvorhof mit Erweiterung zur Seite gewählt. Bei Frauen mit großen Brüsten, die eine Verkleinerung wünschen, kommen die typischen Schnittführungen für die Brustverkleinerung (Reduktionsplastik) zur Anwendung. Ein Vorteil dieser Techniken ist die Möglichkeit, die überschüssige Haut im unteren Bereich der Brust als zusätzliche Abdeckung für das Implantat zu nutzen (deepithelialisierter inferiorer Dermofettlappen). Der MAK kann entweder auf einem Gewebestiel verbleiben oder frei transplantiert werden (s.o.). Bei sehr großen Brüsten sollte der Operateur die Empfehlung zur Brustverkleinerung aussprechen, um die Einlage von großen, schweren Implantaten (>500-600 g) zu vermeiden, die sich über den verstärkten Druck ungünstig auf das Unterhautfettgewebe auswirken können.

Eine neue Entwicklung, die schon in den 1970er Jahren zum Einsatz kam, ist die Lage des Implantates auf dem großen Brustmuskel (präpectoral), nachdem über viele Jahre die Lage hinter dem Muskel (subpectoral) propagiert wurde. Die subpectoral Lage zeigte in der Langzeitbeobachtung zwei wesentliche Nachteile: 1. Die wulstartige Rückverlagerung des Muskels über das Implantat nach oben in Richtung Brustansatz. 2. Die Möglichkeit der willkürlichen Bewegung des Muskels mit dem unschönen Effekt der „springenden“ Implantate (Animationen).

Nachdem die Schnittführung erfolgt ist, wird die spinnengewebartige Schicht zwischen dem Brustdrüsenkörper und dem Unterhautfettgewebe dargestellt (Fascia superficialis oder Fascia Scarpa). Auf diese Weise kann der Drüsenkörper mit seinem Ausläufer in die Achselhöhle komplett herausgelöst werden. Die Präparation erfolgt in der Regel mit dem Elektromesser. Da die Durchblutung des Hautfettmantels der Schlüssel zum Erfolg der Operation ist, sollte an ausgedünnten Stellen und hinter dem MAK vorzugsweise mit der Schere präpariert werden, um die Durchblutung nicht zu kompromittieren. Der herauspräparierte Brustdrüsenkörper wird zur histologischen Untersuchung eingeschickt.

Jetzt folgt (nach individuellem Befund) die Wächterlymphknotenentfernung (SNB) mit Schnellschnittdiagnostik und ggf. die konventionelle Entfernung weiterer Lymphknoten aus der Achselhöhle. Nach erneuter Überprüfung auf Blut-trockenheit wird ein passendes Implantat gewählt.

Bei gut durchblutetem Unterhautfettgewebe mit gleichmäßiger Schichtdicke kann nach Entfernung des Brustdrüsenkörpers sowohl ein biologisches Netz als auch ein synthetisches Netz verwendet werden, um das Implantat in der gewünschten Position zu stabilisieren und um das Gewebe zu verstärken. Das TiLOOP Pocket bietet den weiteren Vorteil der vollständigen Abdeckung des Implantates, das in einer Tasche liegt.

Für alle Formen der Brustrekonstruktion mit Implantaten gelten die gleichen Komplikationen, die im Einzelfall zu einer erneuten (Korrektur)Operation führen können: Kapselfibrose (Verhärtung des Gewebes um das Implantat mit Verformung), wellenförmige Rillen in der Haut als Folge der Kapselfibrose, Asymmetrie, Implantatdefekt, Sichtbarwerden und Fühlen des Implantates, Implantatrotation, Infektion und Schmerzen.

Nach Implantatrekonstruktionen sind die Lebensqualität und die Zufriedenheit der Frauen durch das gute kosmetische Ergebnis signifikant besser.

Sofortrekonstruktion und Bestrahlung

Grundsätzlich erhöht die Bestrahlung (Postmastektomie-Bestrahlung) nach oder vor Implantat-basierter Brustrekonstruktion das Risiko für Komplikationen (s.o.). Die Bestrahlung von Silikonimplantaten ist dabei mit weniger Komplikationen verbunden als die Bestrahlung von Expanderprothesen. Wird eine Rekonstruktion mit Eigengewebe gewünscht, sollte zunächst die Brustentfernung, dann die Bestrahlung und danach die Brustrekonstruktion erfolgen, um nicht gesundes Gewebe zu bestrahlen. Inwieweit biologische oder synthetische Netze die Komplikationsraten im Zusammenhang mit einer Bestrahlung beeinflussen, muss durch laufende Studien geklärt werden.

Fazit und Ausblick

Die Renaissance der präpectoral Lage bietet den Frauen eine deutliche Verbesserung von Ästhetik und Lebensqualität. Die Expertise des Operateurs sowie die Qualität der verwendeten Materialien (Implantat, Netz oder ADM) sind von entscheidender Bedeutung für das operative Ergebnis. Langzeitbeobachtungen werden zeigen, welche Verfahren mit welcher Kombination von Materialien die besten Ergebnisse mit den geringsten Komplikationsraten bringen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Andree Faridi**
Direktor Senologie/Brustzentrum
Rekonstruktive und plastisch-
ästhetische Brustchirurgie
Zentrum für Geburtshilfe und
Frauenheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de

■ **MENTOR Deutschland GmbH**
Lilienthalstrasse 27-29
85399 Hallbergmoos
www.mentorwwllc.de



Therapieansätze bei schweren ambulant erworbenen viralen Pneumonien (CAP)

Ambulant erworbene virale Pneumonien sind ein häufig unterschätztes Krankheitsbild. Die molekularbiologische Infektionsdiagnostik mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) erlaubt eine zeitnahe und schnelle Diagnose einer viralen Pneumonie. Dennoch wird diese sensitive Methodik zum Direktnachweis in der Regel nur bei vermehrtem Auftreten von viralen Infektionen im Umfeld durchgeführt. Der fehlende Nachweis von viraler RNA im oberen Respirationstrakt schließt eine Infektion des unteren Respirationstrakts jedoch nicht aus. Die häufigsten viralen Erreger einer ambulant erworbenen Pneumonie (community acquired Pneumonie/CAP) sind Influenza Viren (A und B), Rhinoviren, Respiratory syncytial virus, Metapneumovirus, Parainfluenza Virus, Coronavirus und Adenovirus [1].

Einleitung

Erworbene Pneumonien, welche durch Viren induziert werden, treten bei 25 % aller Patienten mit Pneumonien und Bronchitiden auf. In Kombination mit einer bakteriellen Superinfektion steigt das Mortalitätsrisiko signifikant an [2]. CAP sind gekennzeichnet durch eine akute Verschlechterung des Gasaustausches mit Fieber und einer deutlichen Beeinträchtigung der Atemfunktion. Nach initialer Infektion im oberen Respirationstrakt repliziert sich der Virus in den Epithelzellen und/oder in den Immunzellen. Die Immunantwort führt zu einer rasch progredienten Inflammation, die sich in die unteren Atemwege ausbreitet. Im unteren Respirationstrakt infizieren die meisten Viren primär die Epithelzellen. COVID-19 dagegen infiziert auch Endothelzellen. Durch die inflammatorische Reaktion entsteht das typische Bild einer viralen Pneumonie.

ARDS – Das akute Atemnotsyndrom

Ein ARDS tritt mit einer Inzidenz von ca. 7/100.000 Einwohner pro Jahr auf.

Das Syndrom ist ein polyätiologisches Krankheitsbild, das sich durch einen Alveolarschaden und eine respiratorische Insuffizienz präsentiert. Die Lungenschädigung ist mit Multiorganversagen und einer hohen Mortalität assoziiert.

CT-morphologisch zeigen sich milchglasartige Verdichtungen, die wegweisend für eine virale Ursache sein können (Abb. 1). Bipulmonale Infiltrate ohne zugrundeliegende kardiale Ursache beschreiben ein akutes Atemnotsyndrom (Acute Respiratory Distress Syndrom / ARDS). Das ARDS wird in Anlehnung an den Oxygenierungsindex ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) in 3 Stadien eingeteilt:

1. Mildes ARDS mit einem Oxygenierungsindex von 200-300
2. Moderates ARDS mit einem Oxygenierungsindex zwischen 200 und 100
3. Schweres ARDS mit einem Oxygenierungsindex < 100.

Histologische Untersuchungen von Patienten nach Influenzainfektionen zeigen eine alveoläre Infiltrati-

on durch Immunzellen. Im weiteren Stadium bilden sich hyaline Membranen aus. Das fortgeschrittene Stadium ist gekennzeichnet durch fibrinösen Umbau des Alveolar-Gerüsts.

Respiratorische Viren weisen auf ihrer Oberfläche Glykoproteine/Spikes auf, welche durch T-Zellen und andere Immunzellen als pathogen erkannt werden. Innerhalb von wenigen Stunden wird eine unmittelbare Immunreaktion initiiert. Dabei werden verschiedene Immunzellen in der Lunge innerhalb von Stunden rekrutiert und aktiviert. Die Immunantwort ist verbunden mit einer starken Sekretion von Mediatoren wie IL-6, TNF-alpha, IL-1B und vielen anderen. Die Ansammlung von Immunzellen und Entzündungsmediatoren führt nicht nur zu einer lokalen Inflammation, sondern auch zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit konsekutiven Mikro- und Makroembolien [3].

CD4+ T Zellen, die CD8+ vermittelte Zytotoxizität sowie die Aktivierung von B Zellen spielen bei der Immunabwehr von Viren eine wesentliche Rolle. CD4+ T-Zellen repräsentieren nicht nur Pathogen-spezifische Antigene, sondern regulieren die zytotoxische Aktivität der CD8+ Zellen über inflammatorische Mediatoren und aktivieren B-Zellen durch Interaktion verschiedener Rezeptoren wie zum Beispiel den CD40/CD40-Ligand.

Die Aktivierung von B-Zellen resultiert in der Produktion von Virus-spezifischen Antikörpern. Die Antikörperbildung kann bei Intensivpatienten verzögert, vermindert [4, 5] oder aber überschießend sein. Manche Patienten scheinen auch keine Antikörper gegen bestimmte Viren, wie z. B. COVID-19, zu produzieren. Die Ursachen hierfür sind noch nicht bekannt. Bei Fehlfunktion der B-Gedächtnis-Zellen konnte in Tiermodellen eine vermehrte Lungenschädigung nach Influenza Infektion aufgezeigt werden. In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass die wichtigen Lymphozyten bei schweren Krankheitsverläufen deutlich vermindert sind. Virale Infektionen sind häufig mit einer anhaltenden Lymphopenie assoziiert, deren Ursache noch nicht klar ist, aber unter anderem auf einem induzierten Zelltod der Lymphozyten beru-



PD Dr. med. Helene Häberle

hen könnte [6]. Die Lymphopenie tritt häufig zusammen mit einer immensen Produktion von inflammatorischen Mediatoren auf.

IgA und in geringen Umfang auch IgM befinden sich auf der Oberfläche von Schleimhäuten und sind wichtige Player in der initialen Immunantwort. Durch Bindung der Viren durch IgA wird die Infektionsrate im Lungengewebe verlangsamt [7].

Antikörper binden durch die Fab Domäne das spezifische Antigen und kommunizieren mit Hilfe der Fc Domäne mit der Immunzelle. Neutralisierende Antikörper können die Bindung von Viren an die Empfängerzelle verhindern und damit die Infektion vermeiden oder aber die Internalisierung fördern. Zudem werden unter anderem Makrophagen per Fc-Rezeptor durch Bindung von Virus-Antikörperkomplexen aktiviert, was die Sekretion von inflammatorischen Mediatoren zur Folge hat – mit entsprechender Inflammation. Die Bindung von Viren an Fc Rezeptoren kann jedoch auch bedeuten, dass der Virus in die Immunzelle internalisiert wird und sich innerhalb den Immunzellen replizieren kann.

Antikörper sind protektiv. Es besteht eine inverse Relation zwischen Mortalität und initialem IgM Level bei Intensivpatienten [8]. Sie können aber auch beruhend auf der immun-stimulierenden und anti-inflammatorischen Wirkung zum Krankheitsbild einer schweren Inflammation beitragen.

Im Rahmen viraler Pneumonien tritt bei einigen Patienten ein Makrophagen Aktivierungs Syndrom (MAS) auf. Dabei kommt es durch Aktivierung der Makrophagen zu einer massiven Inflammation. Die aktivierten Makrophagen greifen nicht nur infizierte Zellen an, sondern auch andere Zellen – inklusive der Zellen des Knochenmarkes. Laborchemisch ist eine hypo- oder aregenerative, normochrome, normozytäre Anämie in Kombination mit Thrombopenie bis hin zur Panzytopenie und ein drastischer Anstieg der Ferritin-Konzentration zu verzeichnen. MAS tritt häufig mit einer disseminierten intravasalen Gerinnungsstörung auf und ist eine lebensbedrohliche Erkrankung per se.

Therapieoptionen

Die Therapie von ambulant erworbenen viralen Pneumonien umfasst die antivirale Therapie, die jedoch innerhalb von 48 Stunden nach Infektion erfolgen sollte, um einen Therapievorteil erzielen zu können [9]. Die weitere Therapie umfasst mehr oder weniger die Behandlung von Symptomen.

Respiratorisches Management

Bei Beeinträchtigung der Atmung bedarf es häufig der intensivmedizinischen Behandlung. Durch nicht invasive oder invasive Beatmung kann die Gasaustauschstörung therapiert werden. Die Diskussion, ob die nichtinvasive Beatmung Vorteile gegenüber der invasiven Beatmung hat, wurde in letzter Zeit intensiv geführt. In einer Studie, in welcher 800 Patienten untersucht wurden, bedurfte es bei mehr als jedem zweiten Patienten der invasiven Beatmung. Dabei war

die verspätete Intubation mit einer höheren Mortalität verbunden [10]. Die Lungen-protective Beatmung beschreibt die Beatmung mit kleinen Atemzugvolumina und geringerem Druck auf das Lungengewebe. Im progredienten Stadium kann eine invasive Beatmung mit hohen Beatmungsdrücken und oder hohen Atemzugvolumina in der Lunge die lokale Entzündung verstärken, nachdem das entzündlich veränderte Lungengewebe besonders empfindlich auf Druckveränderungen reagiert. Der Einsatz und regelmäßige Anpassung der Lungen-protectiven Beatmung ist ein wesentlicher Pfeiler in der Therapie von Patienten mit ARDS. Zur Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses werden die Patienten für mehr als 12 Stunden in Bauchlagerung verbracht.

Ist der Gasaustausch unter Lungen-protectiver Beatmung aufgrund der fortgeschrittenen Erkrankung nicht mehr möglich, bedarf es der Implantation eines ECMO Systems (Extra Corporal Membrane Oxygenation) (Abb.2). Zwei großlumige Kanülen werden venös eingeführt. Der Blutfluß über diese Kanülen erfolgt über eine Pumpe. Die Oxygenierung und Decarboxylierung erfolgt dabei über einen Oxygenator. Unabhängig von dem Einsatz eines ECMO Systems gilt es, den Patienten möglichst schnell vom Beatmungsgerät zu entwöhnen. In diesem Zusammenhang sind Sedierungspausen wichtig, um den Patienten die Spontanatmung zu ermöglichen.

Glukokortikoide

Im Rahmen der Pharmakotherapie wird häufig der Einsatz von Kortikoiden diskutiert. Wie primär dargestellt wurde, impliziert die Pathophysiologie der viralen Pneumonie eine Art Immunsuppression, indem das überreaktive Immunsystem nicht mehr gezielt auf Erreger antworten kann, sondern eher in einer überschießenden allgemeinen Entzündungsreaktion reagiert [11]. Entsprechend sind die berichteten Erfahrungen durch Kortikoide widersprüchlich. Die Erfolgsrate scheint von Faktoren wie Immunstatus des Patienten, Zeitpunkt während der Infektionsphase und Kortikoiddosis abzuhängen. Kritisch in diesem Zusammenhang ist die mögliche Superinfektion durch Bakterien und ggf. Pilze unter Kortikoid-Therapie, welche per se die Mortalität der viralen Pneumonie erhöhen.

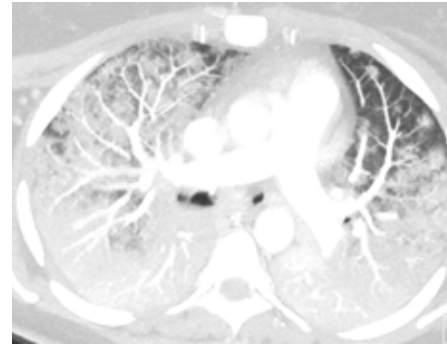


Abbildung 1

Eine Infektion mit Covid-19 ist vor allem problematisch, wenn es zur Entgleisung des Immunsystems kommt. Die Firma Biotest verfügt über besondere Expertise bei immunologischen Erkrankungen und Therapien und verfolgt mit einem umfangreichen Forschungsprogramm mehrere Ansätze zur Behandlung der viralen Infektion:

- 1) Zulassung eines Hyperimmunglobulins mit hohem Anteil an neutralisierenden Antikörpern gegen SARS-CoV-2 aus Plasmaspenden genesener Patienten zur Eliminierung der Viren schon in der Frühphase der Erkrankung.
- 2) Zulassung von Trimodulin – ein neues IgM und IgA angereichertes Immunglobulin zur Therapie der immunologischen Entgleisung. (Eine Studie von Welte et al. zeigte Wirksamkeit bei bakterieller und viraler sCAP.)
- 3) Die Wirksamkeit von Pentaglobin, dem handelsüblichen mit IgM und IgA angereicherten Immunglobulin, soll in einer klinischen Prüfung ACOVAC Trial (EUDRACT-NR: 2020-001302-30) bestätigt werden. Das SepsisDataNet (www.sepsisdatanet.de) untersucht aktuell den Einsatz von Pentaglobin in einer offenen Studie.



Abbildung 2 A und B

Immunglobuline/IgGAM

Ein weiterer Therapieansatz der ambulant erworbenen Pneumonie ist die Applikation von Immunglobulinen. Der zugrunde liegende Ansatz ist zum einen die kompetitive Bindung an Fc Rezeptoren, um die Initiierung der immunologischen Antwort abzdämpfen, aber natürlich auch die Bindung von Viren durch IgG zur Erleichterung der Opsonierung. IgM-Antikörper können aufgrund ihrer Struktur eine starke Agglutination induzieren. IgM Antikörper sind in der Lage das Komplementsystem zu regulieren, d. h. einerseits Aktivierung der Komplementkaskade aber auch Bindung und Eliminierung freier überschüssiger Komplementfaktoren u.a. C3a und C5a; IgA Antikörper sind in der Lage den Erreger durch die Epithelzellen zu transportieren und dabei insbesondere Viren zu eliminieren [13]. Einzelne Studien zeigen einen gewissen Vorteil durch die Behandlung mit Immunglobulinen. Welte und Mitarbeiter zeigten, dass bei Patienten mit geringem IgM Level die Mortalität durch Therapie mit IgM angereicherten Immunglobulinen gesenkt werden konnte [12]. Bei Patienten mit schwerem ARDS konnte durch Einsatz der IgM-angereicherten Immunglobulinen ein gutes Outcome [13] sowie tendenziell ein Rückgang der Lymphopenie verzeichnet werden [14]. In Fallserien von Patienten mit MAS war der Einsatz von Immunglobulinen vielversprechend [15]. Handelt es sich um einen viralen Erreger mit einer gewissen Durchseuchung, können kreuzreaktive Antikörper in den Seren wie zum Beispiel gegen Influenza von Vorteil sein [16].

Insbesondere in Zusammenhang mit der COVID-19 Infektion werden derzeit in einer Vielzahl von Studien der Einsatz von immunmodulierenden Agenzien untersucht [17]. Der Erfolg wird wahrscheinlich von dem Initiierungszeitpunkt abhängen. Bei einem sehr raschen Anstieg der Zytokine bedarf es der sehr frühen Interaktion mit spezifischen Antikörpern oder Rezeptorantagonisten um die Kaskade zu unterbinden. Des Weiteren werden antirheumatische Medikamente eingesetzt um den Zytokinsturm zu behandeln.

Die Erfahrungen in den letzten Monaten haben uns gezeigt, dass Viren nicht nur per Tröpfchen oder direkten Kontakt, sondern auch durch Luft übertragen werden können. Dementsprechend nimmt die Prävention eine essentielle Rolle ein. Dazu gehören nicht nur Hygienemaßnahmen, sondern auch Impfungen von Risikopatienten.

1. Kim MA, Park JS, Lee CW et al. Pneumonia severity index in viral community acquired pneumonia in adults. PLoS One 2019; 14: e0210102. doi:10.1371/journal.pone.0210102
2. Burk M, El-Kersh K, Saad M et al. Viral infection in community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev 2016; 25: 178-188. doi:10.1183/16000617.0076-2015
3. Bosmuller H, Traxler S, Bitzer M et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: an autopsy study with clinical correlation. Virchows Arch 2020. doi:10.1007/s00428-020-02881-x. doi:10.1007/s00428-020-02881-x

4. Hou H, Wang T, Zhang B et al. Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. Clin Transl Immunology 2020; 9: e01136. doi:10.1002/cti2.1136
5. Sun B, Feng Y, Mo X et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect 2020; 9: 940-948. doi:10.1080/22221751.2020.1762515
6. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med 2020; 8: 420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
7. Seibert CW, Rahmat S, Krause JC et al. Recombinant IgA is sufficient to prevent influenza virus transmission in guinea pigs. J Virol 2013; 87: 7793-7804. doi:10.1128/JVI.00979-13
8. Justel M, Socias L, Almansa R et al. IgM levels in plasma predict outcome in severe pandemic influenza. J Clin Virol 2013; 58: 564-567. doi:10.1016/j.jcv.2013.09.006
9. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2014; 2: 395-404. doi:10.1016/S2213-2600(14)70041-4
10. Rodriguez A, Ferri C, Martin-Loeches I et al. Risk Factors for Noninvasive Ventilation Failure in Critically Ill Subjects With Confirmed Influenza Infection. Respir Care 2017; 62: 1307-1315. doi:10.4187/respcare.05481
11. Diao B, Wang C, Tan Y et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front Immunol 2020; 11: 827. doi:10.3389/fimmu.2020.00827
12. Welte T, Dellinger RP, Ebel H et al. Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). Intensive Care Med 2018; 44: 438-448. doi:10.1007/s00134-018-5143-7
13. Ho JC, Wu AY, Lam B et al. Pentaglobin in steroid-resistant severe acute respiratory syndrome. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 1173-1179
14. Prohaska S, Schirmer A, Bashota A et al. Intravenous immunoglobulin fails to improve ARDS in patients undergoing ECMO therapy. J Intensive Care 2018; 6: 11. doi:10.1186/s40560-018-0278-8
15. Larroche C, Bruneel F, Andre MH et al. [Intravenously administered gamma-globulins in reactive hemaphagocytic syndrome. Multicenter study to assess their importance, by the immunoglobulins group of experts of CEDIT of the AP-HP]. Ann Med Interne (Paris) 2000; 151: 533-539
16. Jegaskanda S, Vandenberg K, Laurie KL et al. Cross-reactive influenza-specific antibody-dependent cellular cytotoxicity in intravenous immunoglobulin as a potential therapeutic against emerging influenza viruses. J Infect Dis 2014; 210: 1811-1822. doi:10.1093/infdis/jiu334
17. Bonam SR, Kaveri SV, Sakuntabhai A et al. Adjunct Immunotherapies for the Management of Severely Ill COVID-19 Patients. Cell Rep Med 2020; 1: 100016. doi:10.1016/j.xcrm.2020.100016

Informationen

■ **PD Dr. med. Helene Häberle**
Leitende Oberärztin Intensivstation
Prof. Dr. med. Peter Rosenberger
Ärztlicher Direktor
Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Universitätsklinikum Tübingen
Geissweg 3
72076 Tübingen
www.medizin.uni-tuebingen.de

■ **Weitere Informationen für Fachkreise**
Biotest AG
Medizinischer Informationsdienst
Pentaglobin®
Landsteinerstr. 5
D-63303 Dreieich
www.biotest.com
www.capnetz.de
www.sepsisdatanet.de

Pharma-Allianz von führenden Plasmaunternehmen

Entwicklung eines hyperimmunen Immunglobulins im globalen Kampf gegen COVID-19

Osaka, Japan, und King of Prussia, PA, USA, 6. April 2020.

Biotest, BPL, LFB und Octapharma haben sich einer Allianz zur Entwicklung einer Plasma-Therapie zur Behandlung von COVID-19 angeschlossen, die aus CSL Behring (ASX: CSL/USOTC: CSLLY) und Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE:4502/NYSE:TAK) besteht. Die Allianz wird umgehend mit der Prüfentwicklung eines markenlosen Anti-SARS-CoV-2 polyklonalen Hyperimmun-Immunglobulin-Arzneimittels beginnen, mit dem Ziel, Personen mit schwerwiegenden Komplikationen von COVID-19 zu behandeln.

„Beispiellose Zeiten erfordern mutige Schritte,“ sagte Julie Kim, Präsidentin der Business Unit Plasma-Derived Therapies, Takeda. „Wir sind uns einig, dass wir durch die Zusammenarbeit und Zusammenführung von Branchenressourcen die Markteinführung einer potenziellen Therapie beschleunigen und das Angebot erhöhen können.“

„Es steht außer Frage, dass wir alle die Auswirkungen von COVID-19 erleben,“ sagte Bill Mezzanotte, Executive Vice President und Leiter der Forschung und Entwicklung bei CSL Behring. „Dieser Einsatz zielt darauf ab, eine zuverlässige, skalierbare und nachhaltige Option für medizinisches Personal zur Behandlung von Patienten zu beschleunigen, die unter den Auswirkungen von COVID-19 leiden. Zusätzlich zur Bündelung der Branchenressourcen werden wir, wo immer möglich, mit Behörden und Wissenschaft als Partner zusammenarbeiten, zum Beispiel bei wichtigen Aktivitäten wie klinischen Studien.“

Die Entwicklung eines Hyperimmunserums erfordert die Plasmaspende von vielen Personen, die sich vollständig von COVID-19 erholt haben (sog. Rekonvaleszenten-Plasma).

Über Biotest

Biotest ist ein forschendes Pharmaunternehmen und Anbieter von Plasmaproteinen und biotherapeutischen Arzneimitteln mit den vorrangigen Anwendungsgebieten: Klinische Immunologie, Hämatologie, Intensiv- und Notfallmedizin. Biotest entwickelt und vermarktet weltweit Immunglobuline, Gerinnungsfaktoren und Albumine, die auf der Basis von menschlichem Blutplasma produziert werden. Biotest besitzt und betreibt europaweit 22 Plasmaspendezentren in Deutschland, Ungarn und der Tschechischen Republik. Biotest beschäftigt weltweit mehr als 1.800 Mitarbeiter.

www.biotest.com

Über Bio Products Laboratory (BPL)

Das Unternehmen liefert hochwertige, aus Plasma gewonnene Medikamente, um die Bedürfnisse von Klinikern, Patienten und Kunden weltweit zu erfüllen. BPL hat seinen Hauptsitz in Großbritannien und Plasma-Sammelzentren in den USA und widmet sich der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Immunschwächen, Blutungsstörungen, Infektionskrankheiten und Intensivpatienten. BPL investiert in moderne F & E Technologie- und Herstellungsmethoden.

www.bplgroup.com

Über CSL Behring

CSL Behring ist ein weltweit führendes Biotech-Unternehmen, das sich seinem Versprechen Leben zu retten verpflichtet hat. Dabei konzentriert man sich ganz auf die Bedürfnisse der Patienten. CSL Behring entwickelt innovative Therapeutika zur Behandlung von Blutgerinnungsstörungen, primären Immunstörungen, hereditären Angioödem, angeborenen Atemwegserkrankungen und neurologischen Erkrankungen. Die Produkte finden zudem Anwendung in der Herzchirurgie, bei Organtransplantationen, bei der Behandlung von Verbrennungen und bei der Prävention der hämolytischen Krankheit beim Neugeborenen.

www.cslbehring.com

Über LFB

LFB ist eine biopharmazeutische Gruppe, die aus Plasma gewonnene Produkte und rekombinante Proteine zur Behandlung von Patienten mit schweren und häufig seltenen Krankheiten entwickelt, herstellt und vermarktet. LFB gehört zu den führenden europäischen biopharmazeutischen Unternehmen, die hauptsächlich medizinische Fachkräfte in Krankenhäusern Bluttherapeutika in drei Hauptbereichen anbieten: Immunologie, Hä-

mostase und Intensivmedizin. LFB wurde 1994 in Frankreich gegründet und vermarktet derzeit 15 Produkte in mehr als 30 Ländern.

www.groupe-lfb.com

Über Octapharma

Octapharma, mit Hauptsitz in Lachen/Schweiz, ist einer der international größten Hersteller von Humanproteinen, die aus menschlichem Plasma und menschlichen Zelllinien entwickelt und produziert werden. Octapharma beschäftigt weltweit mehr als 10.000 Mitarbeiter, um die Behandlung von Patienten in 118 Ländern mit Produkten aus drei therapeutischen Bereichen zu unterstützen: Hämatologie; Immuntherapie und Intensivmedizin. Octapharma verfügt über sieben Forschungs- und Entwicklungsstandorte und sechs hochmoderne Produktionsstätten in Österreich, Frankreich, Deutschland, Mexiko und Schweden mit einer Gesamtkapazität von ca. 8 Mio. Litern Plasma pro Jahr. Darüber hinaus betreibt Octapharma mehr als 140 Plasmaspendezentren in Europa und den USA.

www.octapharma.com

Über Takeda Pharmaceutical Company Limited

Takeda Pharmaceutical Company Limited (TSE: 4502 / NYSE: TAK) ist ein in Japan ansässiger globaler Marktführer für biopharmazeutische Produkte. Die Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen von Takeda konzentrieren sich auf vier therapeutische Bereiche: Onkologie, Gastroenterologie, seltene Krankheiten und Neurowissenschaften. Takeda investiert in Forschungs- und Entwicklungsbudgets für Therapien mit Plasmaderivaten und Impfstoffen – und konzentriert sich auf die Entwicklung moderner Medikamente, die dazu beitragen, die Lebensqualität von Menschen effizient zu verbessern.

www.takeda.com

FASTJEKT® FASTJEKT® Jr

(Adrenalin) Autoinjektoren 0,3/0,15 mg

**Fastjekt® ist weltweit
Nr.1 für Millionen von
Patienten mit schwerer
allergischer Reaktion¹.**

*Verlässlich und
bewährt!*

Immer
dabei -
X2



© 2020 MEDA Pharma GmbH & Co. KG, a Mylan Company

Mylan
Better Health
for a Better World

FASTJEKT® / FASTJEKT® Junior. Wirkstoff: Epinephrinhydrochlorid (Adrenalin). **Zusammensetzung:** FASTJEKT®: Ein Autoinjektor mit 2 ml Injektionslsg. enth. 2 mg Epinephrin (Adrenalin). FASTJEKT® Junior: Ein Autoinjektor mit 2 ml Injektionslsg. enth. 1 mg Epinephrin (Adrenalin). **Sonst. Bestandteile mit bek. Wirkung:** Natriumchlorid, Natriummetabisulfit (E223). FASTJEKT® u. FASTJEKT® Junior geben als Autoinjektoren bei intramuskulärer Injektion jew. eine Einmaldosis von 0,3 ml Injektionslsg. (entspr. 0,3 mg Epinephrin beim FASTJEKT® u. 0,15 mg Epinephrin beim FASTJEKT® Junior) automatisch ab. **Anwendungsgebiete:** Notfallbehandl. von schweren allergischen Reaktionen (Anaphylaxien) auf z. B. Insektenstiche od. -bisse, Nahrungsmittel, Medikamente od. andere Allergene u. bei idiopathischen od. durch Anstrengung ausgelösten Anaphylaxien. FASTJEKT® u. FASTJEKT® Junior sind zur unmittelbaren Anwendung bei Pat. vorgesehen, die ein erhöhtes Anaphylaxie-Risiko aufweisen, einschl. Pat., bei denen bereits früher eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten ist. FASTJEKT® ist zur Behandl. von Erwachsenen u. Kindern ab 25 kg Körpergewicht u. FASTJEKT® Junior für Kinder mit einem Körpergewicht von 7,5 bis 25 kg bestimmt. FASTJEKT® u. FASTJEKT® Junior stellen eine Notfallmaßnahme dar u. sind nicht als Ersatz für eine anschließende ärztliche Versorgung gedacht. **Gegenanzeigen:** Es sind keine absoluten Gegenanzeigen bekannt bei Verwendung des FASTJEKT® / FASTJEKT® Junior während der allergischen Notfallbehandl. FASTJEKT®: Pat. unter 25 kg Körpergewicht dürfen nicht mit FASTJEKT® behandelt werden. **Hinweis:** Enthält Natriummetabisulfit. Kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. **Nebenwirkungen:** Infektion an Injektionsstelle, Hyperglykämie, Hypokaliämie, metabolische Azidose, Angst, Spannung, Unruhe, Schwindel, Benommenheit, Kopfschmerzen, Tremor, bei besonders empfindlichen Personen od. bei versehentlicher intravenöser Gabe können zerebrale Blutungen auftreten; Stress-Kardiomyopathie, Tachykardie, Herzrhythmusstörungen, Palpitationen, pectanginöse Beschwerden, erhöhter Blutdruck, peripheres Kältegefühl, Hautblässe, Vasokonstriktion. Auftretende periphere Ischämien nach versehentlicher Injektion in Hände od. Füße wurden beschrieben. Bronchospasmus, Dyspnoe, Lungenödem, Übelkeit, Erbrechen, Schwitzen, Niereninsuff., Schwäche. Aufgrund des Gehaltes an Natriummetabisulfit kann es, insb. bei Bronchialasthmatikern, sehr selten zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich als Erbrechen, Durchfall, keuchende Atmung, akuter Asthmaanfall, Bewusstseinsstörung od. Schock äußern können. Weitere Einzelheiten u. Hinweise: s. Fach- u. Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Stand:** Dezember 2019, MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Benzstraße 1, 61352 Bad Homburg.

Literatur: 1. Internal calculations based on IQVIA data panels – MIDAS quarterly sales audit December 2013 to February 2020

www.mein-fastjekt.de

