

# Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

2. Ausgabe 2024  
3,50 Euro

Titelthema

## Humanes Immundefizienz-Virus



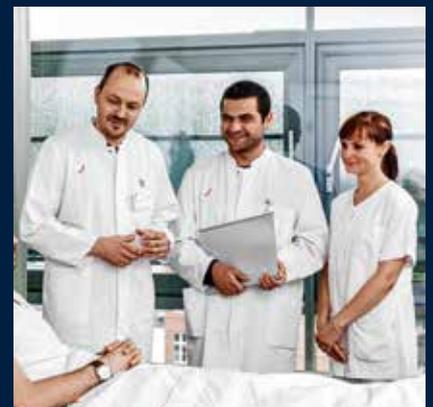
### ■ Multiples Myelom

| Therapiemanagement  
| Klinikerfahrungen



### ■ Medizintechnik

| Leadless Pacing  
| Low-Level-Laser



### ■ Neurologie

| Frührehabilitation  
| Lennox-Gastaut-Syndrom

- 3 ■ **HIV-Infektion 2024**  
Prof. Dr. med. Jürgen Kurt Rockstroh
- 6 ■ **Therapiemanagement in der Behandlung des Multiplen Myeloms am Beispiel Selinexor**  
Prof. Dr. med. Monika Engelhardt
- 9 ■ **Klinikerfahrungen im Interdisziplinären Tumorzentrum des Universitätsklinikums Freiburg**  
Charlotte Langer
- 10 ■ **Prurigo nodularis**  
PD Dr. med. Athanasios Tsianakas  
Dr. med. Anna-Lena Heidemanns
- 13 ■ **Der Faktor X-Mangel**  
Dr. med. Georg Goldmann
- 16 ■ **Differentialdiagnostik und Therapiemanagement der Kupferspeicherkrankheit**  
Prof. Dr. med. Jan de Laffolie
- 19 ■ **Neurologische Frührehabilitation**  
Dr. med. Anatol Kivi  
Prof. Dr. med. Jörg Wissel
- 22 ■ **Digitale Therapieführung in der Hämophilie**  
Dr. med. Georg Goldmann  
Prof. Dr. med. Andreas Tiede
- 25 ■ **Update: Prävention von RSV-Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter**  
Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf  
Dr. med. Matthias Werner
- 28 ■ **Chronische Herzinsuffizienz: Relevanz von Komorbiditäten**  
Prof. Dr. med. Michael Böhm
- 31 ■ **Phenylketonurie: Wie Betroffene die seltene Erkrankung erleben**  
Tobias S. Hagedorn
- 34 ■ **Behandlung von bradykarden Herzrhythmusstörungen**  
Dr. med. Jan Schmidt  
Dr. med. David Glöckner
- 37 ■ **Das Lennox-Gastaut-Syndrom**  
Dr. med. Erik Ellwardt
- 40 ■ **CAR-T-Zell-Therapien: Etablierte Optionen beim DLBCL und Multiplen Myelom**  
Dr. med. sci. Dr. med. Markus Perl  
Prof. Dr. med. Leo Hansmann
- 43 ■ **Chirurgische Behandlung von Belastungsinkontinenz und Hernien**  
Dr. med. Tobias Pottek
- 46 ■ **Neue Anti-CD20-Antikörpertherapie für die schubförmige Multiple Sklerose**  
Prof. Dr. med. Ralf Gold  
Dr. med. Jeremias Motte
- 49 ■ **Low-Level-Lasertherapie**  
Dr. med. Peter Wilhelm



## Liebe Leser,

das „Human Immunodeficiency Virus“ (HIV) ist nach wie vor weltweit verbreitet – mit einer in Europa erneut steigenden Tendenz. Auch wenn die Übertragungswege limitiert sind, handelt es sich um eine ansteckende Infektionskrankheit, der es mit entsprechenden Präventionsstrategien zu begegnen gilt. Ein wirksamer Impfschutz oder eine Eradikationstherapie stehen bis heute nicht zur Verfügung.

Häufig wird eine Infektion mit dem HI-Virus differentialdiagnostisch nicht bedacht. Erst mit klinisch manifestierter Immunschwäche und dem Auftreten der für HIV typischen Indikatorerkrankungen wird der Patient auf eine potentielle HIV-Infektion hingewiesen.

Die Inkubationszeit ist individuell unterschiedlich. In den meisten Fällen präsentiert sich die Erkrankung mit einer akuten Erstinfektion. Das Krankheitsbild ist unspezifisch und entspricht dem eines grippalen Infekts. Nach Abklingen der Symptomatik kann der Patient über Jahre hinweg beschwerdefrei sein und ist dennoch infiziert und auch infektiös. Bei einem begründeten Verdacht sollte dem Betroffenen eine entsprechende Labordiagnostik vorgeschlagen werden.

Der routinemäßig durchgeführte HIV-Suchtest beruht auf dem serologischen Nachweis von Antikörpern gegen die Proteine von HIV-1 und HIV-2. Nach einer Infektion vergehen mehrere Wochen bis spezifische Antikörper nachgewiesen werden können.

Schneller und präziser als der ELISA ist der direkte Nachweis von viraler RNA mittels RT-PCR. Somit bietet dieses Verfahren eine verlässliche Diagnostik im Frühstadium der Infektion und schließt die „diagnostische Lücke“.

Unbehandelt führt eine Infektion mit dem HI-Virus in letzter Instanz zum Vollbild des erworbenen Immunschwächesyndroms „Acquired Immunodeficiency Syndrome“ (AIDS). Diagnostizierte und retroviral behandelte Patienten können heutzutage ein nahezu unbeschwertes Leben führen.

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](http://www.bonifatius.de)

## Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.

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

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien  
[www.forum-sanitas.com](http://www.forum-sanitas.com)  
[info@forum-sanitas.com](mailto:info@forum-sanitas.com)

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Prof. Dr. med. M. Böhm, Dr. med. E. Ellwardt  
Prof. Dr. med. M. Engelhardt, Dr. med. D. Glöckner  
Prof. Dr. med. R. Gold, Dr. med. G. Goldmann  
Tobias S. Hagedorn, Dr. med. A. Kivi,  
Prof. Dr. med. M. Knuf, Prof. Dr. med. J. de Laffolie,  
C. Langer, Dr. med. J. Motte  
Dr. med. sci. Dr. med. M. Perl, Dr. med. T. Pottek,  
Prof. Dr. med. J. Rockstroh, Dr. med. J. Schmidt,  
PD Dr. med. A. Tsianakas, Dr. med. M. Werner,  
Dr. med. P. Wilhelm

Layout

Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn  
Melanie Schmidt, Michael Meermeyer | [prepress@forum-sanitas.com](mailto:prepress@forum-sanitas.com)

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Michael Meermeyer

Webdesign

Heiko Garzosch, [www.hg-webdesign.de](http://www.hg-webdesign.de)

Bezug | Verteilung

Lesezirkel Hamburg  
Abonnement-Service Bonifatius GmbH  
[christine.boeddeker@bonifatius.de](mailto:christine.boeddeker@bonifatius.de)

Titelbild

MVZ Labor Krone GbR  
Medizinal-Untersuchungsstelle im  
Regierungsbezirk Detmold  
32105 Bad Salzufflen

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.



# HIV-Infektion 2024:

## Epidemiologie, späte Diagnose, Präexpositionsprophylaxe und aktuelles Therapiemanagement

Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) zählen weltweit zu den häufigsten Erkrankungen. Die Übertragungswege sind begrenzt. Vor allem ein direkter Kontakt mit infektiösen Körperflüssigkeiten, vorwiegend mit Blut und Genitalsekreten, kann zu einer Infektion mit dem Retrovirus führen. Unbehandelt entwickelt sich bei den meisten Betroffenen das erworbene Immunschwächesyndrom AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome). Eine frühzeitige Diagnose und eine antiretrovirale Therapie (ART) ermöglichen HIV-Infizierten heutzutage ein nahezu beschwerdefreies Leben ohne relevante Einschränkungen.

### Einleitung

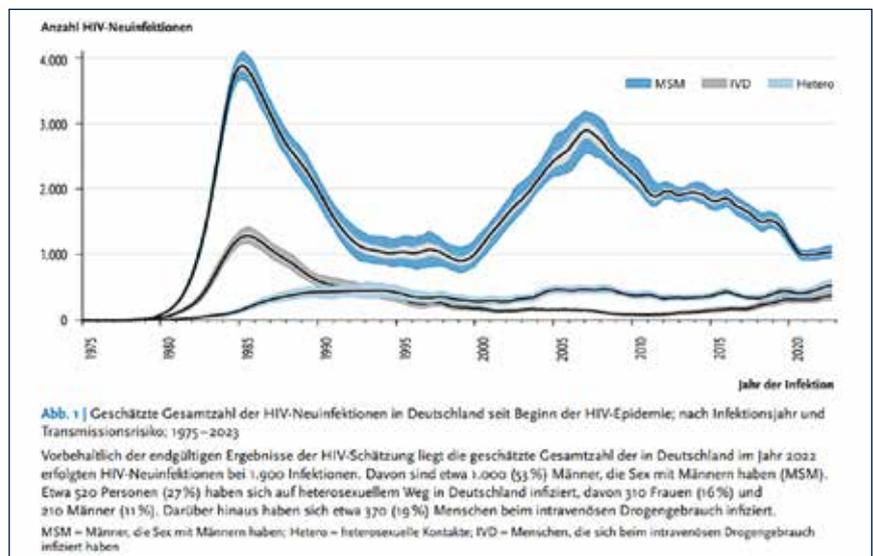
Vor rund 40 Jahren wurde das Humane Immundefizienz-Virus erstmals identifiziert und beschrieben. Im Jahr 2022 lebten allein in Deutschland 90.800 Menschen mit dem HI-Virus (Epidemiologisches Bulletin 47/2023) – 8.600 davon nicht diagnostizierte Infizierte. Eine Herausforderung stellt nach wie vor die HIV-Diagnose dar, die in der Europäischen Union unverändert bei einem Fünftel der Menschen die mit HIV leben erst spät bei bereits manifester Immunschwäche erfolgt. Dabei ist HIV inzwischen gut behandelbar und es kann bei frühem Therapiebeginn von einer normalen Lebenserwartung ausgegangen werden. Bei einer wirksamen antiretroviralen Therapie kann darüber hinaus die Anzahl der Viren soweit reduziert werden, dass HIV sexuell nicht mehr übertragbar ist.

### Epidemiologie

2023 leben weltweit 39 Millionen Menschen mit HIV, der überwiegende Anteil davon in Subsahara-Afrika. In Europa leben (nach WHO-Definition) 2,3 Millionen Menschen mit HIV, wobei es 2022 unverändert zu einem Anstieg der HIV-Neuinfektionen auf 110.000 gekommen ist. Während in den meisten Regionen der Welt mit Einführung von HIV-Präventionsmaßnahmen und breiter Verfügbarkeit von HIV-Therapien ein Rückgang der Neuinfektionen dokumentiert wurde, verzeichnet Europa – hauptsächlich Osteuropa (Russland, Ukraine) – eine weitere Zunahme an HIV-Infektionen. Dies ist sicher auch auf die HIV-assoziierte Stigmatisierung und Diskriminierung in diesen Ländern zurückzuführen, aber auch auf den mangelnden Zugang zu moderner Präexpositionsprophylaxe und auch auf Engpässe in der Therapie.

2022 wurden in Deutschland 1.900 Neuinfektionen erfasst, wobei erstmals wieder ein Anstieg bei Heterosexuellen und Drogenabhängigen festgestellt wurde (Abb. 1), was nach wie vor auf die Relevanz von Präventionsprogrammen für diese Po-

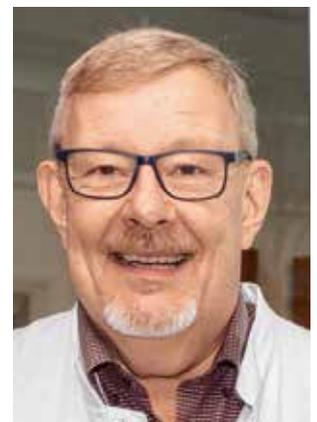
Abbildung 1: HIV-Neuinfektionen in Deutschland



pulationen hinweist. Aufgrund des insgesamt reichen Präventionsarmamentariums bleibt die Zahl der Neuinfektionen in Deutschland im internationalen Vergleich niedrig.

### Präventionsstrategien 2024

Treatment as Prävention (TasP) ist eine HIV-Präventionsmethode, bei der eine ART verabreicht wird, um das Risiko einer HIV-Übertragung zu verringern. Dabei wird der HIV-Infizierte mit einer gut funktionierenden antiretroviralen Therapie versorgt, bis in seinem Blut keine HI-Viren mehr nachweisbar sind (definiert als Abfall der Viruslast unter 200 Kopien/ml). Somit finden sich auch in Körpersekreten, wie Sperma oder Vaginalsekret nicht mehr genug Viren, die zu einer HIV-Übertragung führen könnten. Dies ist in großen Studien an diskordanten Paaren (ein Partner ist HIV-positiv und ein Partner HIV-negativ) unter Einschluss signifikanter Anteile von homosexuellen Männern (Roderer AJ 2016) untersucht worden.



Prof. Dr. med.  
Jürgen Kurt Rockstroh

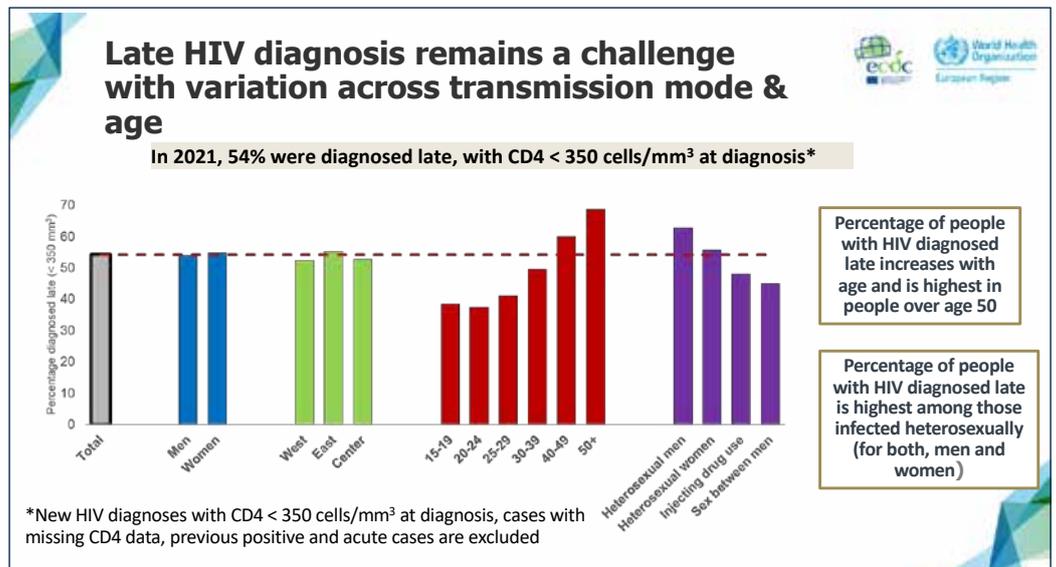


Abbildung 2:  
Die späte HIV-Diagnose\*  
in Europa (WHO-Definition)

\*definiert als CD4\_Zellzahl < 350/μl

Unter einer Präexpositionsprophylaxe (PrEP) wird die prophylaktische Einnahme antiretroviraler Medikamente zur Verhinderung einer HIV-Ansteckung verstanden. Diese werden bereits vor und nicht erst nach einer möglichen HIV-Exposition eingenommen. Zu unterscheiden ist die kontinuierliche PrEP von der bedarfsorientierten PrEP.

PrEP-Studien wurden bei Hochrisikogruppen vor allen Dingen mit Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF) in Kombination mit Emtricitabin (FTC) als Fixdosiskombination durchgeführt. Innerhalb dieser Untersuchungen konnte ein hoher Schutzeffekt von TDF/FTC gegenüber einer HIV-Ansteckung von über 85 % ermittelt werden (Molina JM 2015 und McCormack S 2016). Inzwischen sind in den USA auch sogenannte long-acting PrEP-Alternativen zugelassen. Der Wirkstoff wird alle 8 Wochen intramuskulär verabreicht und zeigte sich in Studien der oralen PrEP insbesondere in vulnerablen Gruppen überlegen. In der Studie HPTN084 wurden 3224 Frauen aus Subsahara-Afrika eingeschlossen. Hier konnte das Risiko an HIV zu erkranken um 90 % gesenkt werden (Delany-Moretlwe S 2022). An der Studie HPTN083 nahmen 4470 cisgender-Männer und transgender-Frauen teil, die Geschlechtsverkehr mit Männern hatten (Landovitz RJ 2021). Das Risiko an einer HIV-Infektion zu erkranken wurde im Vergleich zur Standardbehandlung in dieser Gruppe um 69 % gesenkt.

### Relevanz der frühen Diagnose

Laut WHO werden mehr als die Hälfte aller HIV-Infektionen erst bei fortgeschrittener Immundefizienz (definiert als eine CD4-Zellzahl < 350/μl) diagnostiziert (Abb. 2). In der EU/EEA betrifft das ein Fünftel aller Infizierten. Dies ist sowohl für den individuellen Krankheitsverlauf aber auch hinsichtlich weiterer HIV-Transmissionen ungünstig. Daher spielt das Wissen um typische Symptome und Manifestationen einer symptomatischen HIV-Infektion eine entscheidende Rolle, damit auch beim Hausarzt oder Facharzt ohne HIV-Schwerpunkt

möglichst früh an HIV gedacht wird. Im klinischen Alltag sollte daher bei unerklärlichem Auftreten von oralem Soor, oraler Haarleukoplakie oder Herpes Zoster (typische Zeichen einer symptomatischen HIV-Infektion und klinisch manifestierter Immundefizienz) (Abb. 3) aber auch bei unklarer Thrombopenie differentialdiagnostisch an eine HIV-Infektion gedacht werden. Auch bei Neudagnosen von sexuell übertragbaren Erkrankungen wie Syphilis (Abb. 4) oder Gonorrhoe sollte dem Patienten ein HIV-Test angeboten werden.

Die Initiative EuroTEST ([www.hiveurope.eu](http://www.hiveurope.eu)) hat Studien zur Prävalenz von HIV bei Indikator-Erkrankungen durchgeführt, um zu belegen, dass es bei den entsprechenden Entitäten kosteneffektiv ist, einen HIV-Suchtest zu veranlassen. Dabei wurden insbesondere sexuell übertragbare Infektionen (STI), Lymphome, HPV-assoziierte Anal- oder Zervixkarzinome, Virus-Hepatitis B/C, Mononukleose ähnliche Krankheitsbilder, unerklärliche Leukopenie/Thrombopenie und seborrhoische Dermatitis untersucht. Bei all den genannten Erkrankungen konnte bei über 3.500 Probanden eine HIV-Prävalenz von > 0,1% festgestellt werden und somit ist die routinemäßige HIV-Testung in diesen Patientengruppen entsprechend als kosteneffizient anzusehen (Raben D 2015). Weitere Erkrankungen, die häufig bei HIV-Infizierten auftreten und bei denen unbedingt an HIV gedacht werden sollte, sind die Tuberkulose und das Kaposi-Sarkom.

Im Falle eines reaktiven HIV-Tests und ebenfalls positiven Bestätigungstests sollte sich der Patient zur weiteren Betreuung in einer HIV-Schwerpunkt-Praxis oder einer auf die Erkrankung spezialisierten klinischen HIV-Ambulanz vorstellen. Entsprechende Adressen lassen sich über die Homepage der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter e. V. (DAGNÄ) auf <https://www.dagnae.de/aerzte/> finden. Da die Neudiagnose einer HIV-Infektion unverändert oft mit erheblichen Ängsten und psychosozialen Fragestellungen und daraus resultieren-

dem Beratungsbedarf verbunden ist, sollte der Patient auf die fast überall in Deutschland vorhandenen Beratungsstellen bzw. AIDS-Hilfen hingewiesen werden. Die entsprechenden Einrichtungen sind auch auf der Homepage der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH) hinterlegt (<https://www.aidshilfe.de/adressen>). Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit einer kostenlosen Telefon- oder Online-Beratung, die unter [www.aidshilfe-beratung.de](http://www.aidshilfe-beratung.de) zu finden sind. Dort werden Betroffene von qualifizierten Mitarbeitern der Aidshilfen aus ganz Deutschland beraten.

### Moderne HIV-Therapie 2024

Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, durch die Hemmung der HIV-Replikation infektionsbedingte Symptome zu unterdrücken und eine Krankheitsprogression zu verhindern. Gleichzeitig kommt es zu einer Rekonstitution der zellulären Immunität und einer Reduktion der chronischen Immunaktivierung mit den daraus resultierenden Entzündungsprozessen. Als Folge lässt sich bei rechtzeitigem Beginn der ART (vor Abfall der Helferzellen unter 200 absolut/ $\mu$ l und/oder vor Auftreten AIDS-definierender Ereignisse) eine Normalisierung der Lebenserwartung bei minimaler Toxizität und Belastung für die Patienten erreichen (Gueler A 2017). Große internationale Studien zur Frage des optimalen Therapiebeginns haben eindrücklich aufzeigen können, dass selbst bei sehr früher Therapie (also noch kompensierten Immunsystem und Helferzellen > 500 absolut/ $\mu$ l) sich ein Vorteil hinsichtlich dem Auftreten von AIDS-definierenden Erkrankungen aber auch nicht AIDS-definierenden Malignomen ergibt, so dass heutzutage eine nachgewiesene und bestätigte HIV-Infektion grundsätzlich eine Behandlungsindikation darstellt (INSIGHT START Study Group 2015). Für die antiretrovirale Erstlinientherapie stehen bevorzugt Fixdosiskombinationen aus einem Zweitgenerationsintegrasehemmer oder einem geboosteten Proteasehemmer jeweils mit 1-2 nukleosidischen Reversetranskriptase-Inhibitoren (NRTI) zur Verfügung, die aufgrund ihrer hohen genetischen Barriere und dem geringen Risiko für virologisches Versagen und Resistenzentwicklung eingesetzt werden. Da sich zudem die Verträglichkeit der Präparate deutlich verbessert hat, ist ein Wechsel oder Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen nur noch selten. Therapieinnovationen werden vor allen Dingen in dem Bereich long-acting Substanzen erwartet. Neben der bereits verfügbaren intramuskulären Therapie mit Cabotegravir und Rilpivirin alle 2 Monate befinden sich eine einmal wöchentliche orale Therapie sowie eine halbjährliche Erhaltungstherapie mit einer Infusion und einer subkutanen Injektion alle 6 Monate in Entwicklung.

### Fazit für die Praxis

Erfreulicherweise ergeben sich mit Einführung der PrEP und weiteren etablierten Präventionsme-



Abbildung 3: Typische klinische sichtbare Manifestationen bei symptomatischer HIV-Infektion mit manifestierter Immundefizienz  
Links oben orale Candidiasis, oben rechts Herpes Zoster, links unten links und rechts orale Haarleukoplakie.

thoden gute Möglichkeiten weitere HIV-Transmissionen zu verhindern. Weiterhin sind HIV-positive Personen unter antiretroviraler Therapie nicht weiter ansteckend. Bei frühzeitigem Beginn einer gezielten medikamentösen Behandlung (vor Ausbruch von AIDS oder Entwicklung einer schweren Immundefizienz) kann von einer annähernd normalen Lebenserwartung ausgegangen werden. Damit sind alle Werkzeuge vorhanden um die HIV/AIDS Pandemie zu beenden. Eine Herausforderung bleibt die frühe HIV-Diagnose, da die Erkrankung oftmals differentialdiagnostisch nicht bedacht wird und eine gesicherte Diagnose häufig erst bei fortgeschrittener Immundefizienz gestellt wird.

Literatur beim Verfasser



Abbildung 4: Syphilide im Stadium II auf der Handinnenfläche bei serologisch bestätigter Lues-Infektion

### Informationen

■ Prof. Dr. med.  
Jürgen Kurt Rockstroh  
2007–2011 Präsident der Deutschen AIDS-Gesellschaft  
2019–2020 Präsident der Europäischen AIDS-Gesellschaft  
Leitung Ambulanz für Infektiologie & Immunologie  
Medizinische Klinik und Poliklinik I  
Universitätsklinikum Bonn  
Venusberg Campus 1  
53127 Bonn  
[www.bonn-innere1.de](http://www.bonn-innere1.de)

# Therapiemanagement in der Behandlung des Multiplen Myeloms am Beispiel Selinexor

Monika Engelhardt<sup>1</sup>, Jan Kus<sup>1</sup>, Marius Niewald<sup>1</sup>, Xavier Tonnar<sup>1</sup>, Charlotte Langer<sup>1</sup>, Heike Reinhardt<sup>1</sup>, Magdalena Braun<sup>1</sup>, Hanna Löffler<sup>1</sup>, Patrick Marschner<sup>2</sup>, Ralph Wäsch<sup>1</sup>

1 Universitätsklinik Freiburg, Hämatologie, Onkologie und Stammzelltransplantation, Interdisziplinäres Tumorzentrum

2 Praxis für Interdisziplinäre Onkologie und Hämatologie Freiburg & Study Coordination, iOMEDICO AG

Das Multiple Myelom (MM) ist durch eine monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert. In der Folge kommt es zu einer vermehrten Produktion kompletter oder inkompletter Immunglobuline (Paraproteine). Die maligne Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich. Die Behandlung erfordert in der Regel eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Die therapeutischen Möglichkeiten für Patienten mit einem Multiplem Myelom haben sich in den letzten zwei Dekaden deutlich erweitert. Durch den Einsatz neuer Wirkstoffe und Therapieansätze hat sich das Überleben der Betroffenen erheblich verbessert. Übelkeit und Erbrechen stellen die häufigsten Nebenwirkungen von medikamentösen Tumortherapien dar. Mit einer antiemetischen Primärprophylaxe kann diesen unerwünschten Ereignissen im Sinne betroffener Patienten begegnet werden.

## Einleitung

Bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht in Frage kommen, sind Dreier- oder Vierer-Kombinationen unterschiedlicher Wirkstoffe inzwischen Standard in den ersten Therapielinien. Im Falle eines Progresses oder einer Unverträglichkeit wird in der Regel das

Therapiekombinationsschema gewechselt, wobei meist Substanzen mit einem anderen Wirkprinzip gewählt werden. So können Patienten im Verlauf mehrfach refraktär gegenüber den meisten Standardtherapien (Immunomodulatoren (IMiDs), Proteasom-inhibitoren (PI) und Anti-CD38-Antikörpern (anti-CD38-Ak)) werden. Vor diesem Hintergrund stellt Selinexor eine interessante Option in der Rezidivtherapie dar, da Selinexor auf einem bisher einzigartigen Wirkprinzip beruht. Selinexor ist ein reversibler Inhibitor des nukleären Exports, der selektiv das Kerntransportprotein Exportin 1 (XPO1) blockiert (Chari A,



Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

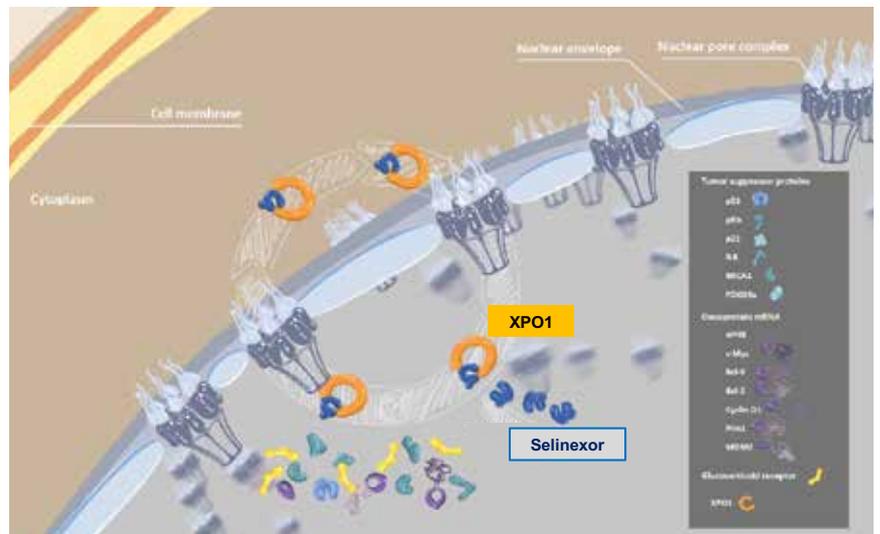


Abb. 1: Wirkmechanismus von Selinexor

Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 2019;381(8):727–738.). Die Hemmung von XPO1 durch Selinexor führt in Tumorzellen zur Akkumulation von Tumorsuppressorproteinen im Nucleus, zur verringerten Expression bestimmter Onkoproteine, wie z. B. c-myc oder cyclin D1, zur Unterbrechung der Zellteilung und zum Zelltod (Abb. 1).

Selinexor ist in Europa seit Mai 2022 zur MM-Behandlung in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (SVd) bei Patienten zugelassen, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Diese Zulassung basiert auf den positiven Ergebnissen der BOSTON-Studie (Grosicki S, Simonova M, Spicka I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Lond. Engl.* 2020;396(10262):1563–1573.). Zudem ist Selinexor auch in Kombination mit Dexamethason (Sd) bei Patienten zugelassen, die zuvor mindestens 4 Therapielinien erhalten haben und deren Erkrankung pentarefraktär ist (d. h. mindestens 2 PIs, 2 IMiDs und 1 anti-CD38-Ak, und Progression (PD) unter letzter Therapie). Diese Zulassung beruht auf den Daten der STORM-Studie. Auch wenn Selinexor ein oral verabreichtes Wirkstoff ist, erfordert die Behandlung eine ausgewählte Supportivtherapie, wie es bei den meisten Chemotherapeutika der Fall ist.

## Übelkeit und Erbrechen als häufigste Nebenwirkungen

In den klinischen Studien zeigte sich, dass Emesis und Nausea zu den häufigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen der Selinexor-Behandlung gehören und häufig dosislimitierend waren oder zum Therapieabbruch führten.

Die BOSTON-Studie (SVd vs. Vd) war eine randomisierte, offene, kontrollierte Phase III-Studie (NCT03110562) bei Patienten mit rezidi-

viertem/refraktärem MM (RRMM), die 1–3 Vortherapien erhalten hatten. In dieser Studie wurde SVd im wöchentlichen Schema mit der 2x-wöchentlich erfolgenden Vd-Gabe verglichen. Nach Randomisierung erhielt die Hälfte der Patienten 1x-wöchentlich Selinexor 100mg p.o. an Tag 1, 8, 15, 22 und 29 eines 35-Tage-Zyklus plus Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup> s.c., jeweils an Tag 1, 8, 15 und 22, sowie 2x-wöchentlich Dexamethason 20mg p.o. an Tag 1 und 2 einer jeden Woche. Im Vergleichsarm bekamen die Patienten 2x-wöchentlich Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup> s.c. an Tag 1, 4, 8, 11, kombiniert mit Dexamethason 20mg p.o. an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 in einem 21-tägigen Standardzyklus für die ersten 8 Zyklen, gefolgt von 1x-wöchentlichem Bortezomib 1,3mg/m<sup>2</sup>, plus 2x-wöchentlich Dexamethason 20mg, analog dem SVd-Schema (Vd-Arm). Das primäre Studienziel war das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß den IMWG-Response-Kriterien. Als antiemetische Prophylaxe wurde ein 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)-Rezeptorantagonist (5-HT<sub>3</sub>-RA) verabreicht, weitere Antiemetika waren möglich. Dexamethason war bereits Bestandteil der antineoplastischen (SVd)-Therapie. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse erfolgte nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Im gesamten Studienzeitraum wurde Übelkeit bei 50% (8% Grad ≥3 nach CTCAE) und Erbrechen bei 21% CTC Grad 3 (4% CTC Grad 4) der Patienten berichtet. 89% der Patienten hatten im Verlauf der Studie mindestens eine Dosisreduktion oder Dosisverschiebung und 21% brachen die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab.

In der zuvor durchgeführten, multizentrischen, offenen Phase-IIb-Studie STORM (NCT02336815) wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sd bei 122 intensiv vorbehandelten Patienten mit RRMM geprüft. Alle Patienten hatten zuvor mindestens 3 Therapielinien erhalten, die Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid, CD38-Antikörper und ein Alkylans einschlossen, und mussten refraktär gegenüber 3 Wirkstoffklassen, d. h. mindestens einem PI, IMiD und CD38-Antikörper sein (tripel-refraktär). Die Patienten erhielten jeweils 2x-wöchentlich Selinexor, 80mg p.o., in Kombination mit Dexamethason 20mg, bis zum Krankheitsprogress, Tod oder Studienabbruch.

Das primäre Studienziel war die Gesamtansprechrate (ORR). Die Patienten erhielten eine antiemetische Prophylaxe mit Ondansetron, 8mg und auch in dieser Studie war Dexamethason Bestandteil der Antitumorthherapie (Sd). Bei Unverträglichkeit oder unzureichender Wirkung konnten Olanzapin 2,5–5mg und/oder ein Neurokinin-1-Rezeptorantagonist (NK1-RA) gegeben werden. In der Studie wurde Übelkeit bei 72% (10% Grad ≥3) und Erbrechen bei 38% (3% Grad ≥3) der Studienpatienten berichtet. Eine Dosisreduktion oder Dosisverschiebung erfolgte bei 80% und 18% brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

### Antiemetische Primärprophylaxe bei Antitumorthherapie

Übelkeit und Erbrechen gehören zu den am stärksten belastenden Nebenwirkungen medikamentöser Tumorthérapien. Da Antiemetika die höchste Wirksamkeit bei einer prophylaktischen Gabe entfalten, ist die antiemetische Primärpro-

### Antiemetische Therapieempfehlung UKF (ME), Greifswald (AB), Leipzig (MM)

	UKF (ME)	Greifswald (AB)	Leipzig (MM)
<b>Selinexor-Erfahrung</b>	Storm+Boston-Studie und analoge Sel-Behandlung mit SVd, Sd +SKd	Nur männl. Pat. behandelt	Vorgehen analog Boston-Studie
<b>Antiemese</b>	<b>Granisetron</b> 2mg am Therapie- und Folgetag <b>Aprepitant</b> (Emend) 125mg d1 <b>Aprepitant</b> (Emend) 80mg d2+3 <b>Dexa</b> 20mg an Therapietagen <b>Olanzapin</b> 2,5mg täglich	Ondansetron 3x8mg/d d-1 – 3d post Sel Olanzapin 2.5mg d-1 f. 2 Mon. Dexa im Rahmen des jew. Protokolls an Therapietagen → eher kont. Einnahme Ondansetron+Olanzapin	Ondansetron 3x8mg d-1 + für erste 2 Zyklen täglich Aprepitant (Emend) 125mg d1 Aprepitant (Emend) 80mg d2+3 Dexa 40mg an Therapietagen  Im Verlauf Aprepitant weg + Ondansetron 2x/d
<b>Start Selinexor</b>	20-40mg → Steigerung auf 80-100mg	(40mg → Steigerung auf 80-100mg)	100mg
<b>Erfahrung anderer Zuweiser</b>	Einige Niedergelassene (z.B. Lörrach, FR: Marschner)		Viele Niedergelassene
<b>Studie im niedergelassenen Bereich</b>	lomedico FR: Ziel: Dosisfindung und Anwenderfreundlichkeit etablieren		
<b>Fazit</b>	gute Erfahrung mit Selinexor Dosissteigerung und synergistische Wirkstoffkombination als Antiemese	Dosis Selinexor Einstieg: meist 100mg, gelegentlich 60mg, wenig 40mg	Erfahrung: mehr niedergelassene als universitärer/CCC-Bereich

Abb. 2. Erfahrungsaustausch der Universitätskliniken Freiburg (UKF), Greifswald und Leipzig zur Selinexorgabe und Supportivmedikation

phylaxe einer nachfolgenden Therapie grundsätzlich immer vorzuziehen. Als Grundlage für die Wahl der Prophylaxe werden antineoplastische Substanzen entsprechend ihres emetogenen Potentials in unterschiedliche Risikoklassen eingeteilt. Bei intravenös verabreichten Therapien erfolgt die Einteilung in eine von vier Klassen, bei oralen Therapien unterscheidet man derzeit zwei Gruppen: hoch-moderat (ab einer Wahrscheinlichkeit von 30%) und gering-minimal emetogen. Zudem sollten bei der Planung einer Antiemese patientenindividuelle Risikofaktoren für Übelkeit und Erbrechen, wie Geschlecht, Alkoholabstinenz u. a. abgeklärt und in die Gestaltung der antiemetischen Prophylaxe einfließen.

In den aktuellen Leitlinien (Expert Opinion) für die Antiemese bei medikamentöser Tumorthherapie wird bei moderat- bis hoch-emetogenen oralen Therapien eine Prophylaxe mit einem 5-HT<sub>3</sub>-RA (z. B. Palonosetron, Ondansetron, Granisetron), in Kombination mit Dexamethason empfohlen. Sind Kortikosteroide in äquipotenter Dosis (8mg Dexamethason entspricht ~40mg Prednison) Bestandteil des Chemotherapie-Protokolls, kann auf Dexamethason zur Antiemese verzichtet werden. Bei nicht ausreichender Prophylaxe sind interventionelle Maßnahmen erforderlich, beispielsweise die Hinzunahme eines weiteren Antiemetikums mit anderem Wirkmechanismus. Olanzapin und ein NK1-RA können hier bei Übelkeit besonders wirksam sein.

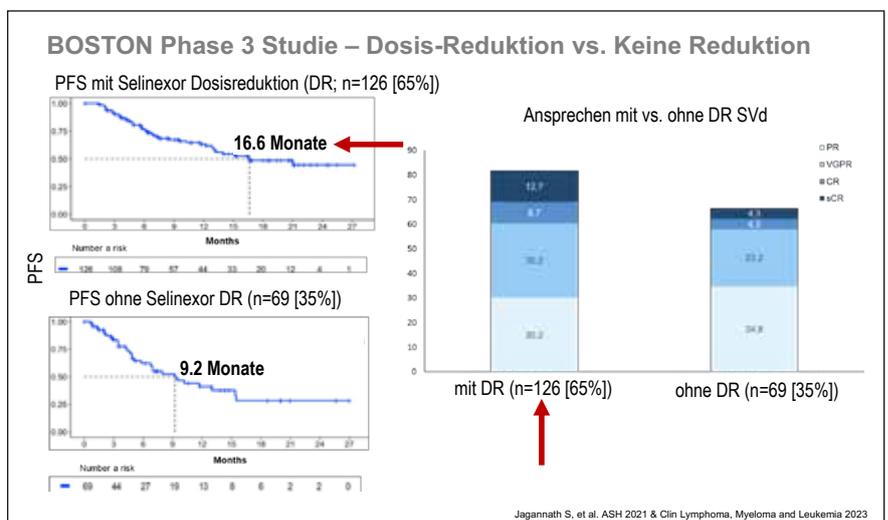


Abb. 3 PFS und Ansprechen mit oder ohne Dosisreduktion in Boston-Studie

Ebenso muss vor jedem neuen Therapiezyklus die Wirksamkeit der bisherigen Prophylaxe evaluiert und ggf. angepasst werden. Bei guter Verträglichkeit der Antitumortherapie kann ein Auslassversuch unternommen werden. Eine Eskalation der antiemetischen Prophylaxe oder Therapie ist beispielsweise durch Umstellung einer oralen auf intravenöse Prophylaxe, eine Änderung des Tumortherapieschemas bei gleicher Wirksamkeit (z. B. Dosisreduktion von Selnexor von 100mg auf 40-80mg) oder die zusätzliche Gabe von Benzodiazepinen möglich.

Verschiedene Universitätsklinika haben sich gemäß den bisherigen Supportivempfehlungen und einer bestmöglichen Selnexor-Verträglichkeit bezüglich der Dosissteigerung und Antiemese ausgetauscht, um eine bestmögliche Therapieverträglichkeit zu erreichen (Abb. 2).

Selnexor wird laut Fachinformation in Kombination mit Dexamethason (40mg/Woche) eingesetzt. Vor und während der Behandlung ist zudem eine prophylaktische Begleitbehandlung mit einem 5-HT3-RA und/oder anderen Antiemetika vorzusehen.

Entsprechend der aktuellen Leitlinien-Empfehlungen sollte bei Gabe von Selnexor eine Prophylaxe mit einem 5-HT3-RA in Kombination mit Dexamethason, das schon Bestandteil der Tumortherapie ist, erfolgen. Zudem erscheint bei Selnexorgabe die Hinzunahme eines NK1-RA sehr sinnvoll. Auch Konsensus-Papiere von amerikanischen und österreichischen Hämatologen und Onkologen empfehlen die Hinzunahme von einem NK1-RA und/oder von niedrigdosiertem Olanzapin. Hinzu kommt, dass mit der Version 2.2023 der NCCN Leitlinien zur Antiemese die Emesegruppe der Oralien hoch-moderat nochmals unterteilt wurde. Für die eine Gruppe wird eine Antiemese mit einem 5-HT3-RA mindestens zum Therapiestart empfohlen. Für die noch emetogenere 2. Gruppe soll an jedem Therapietag eine Antiemese erfolgen. Selnexor fällt in diese Gruppe und ist mit dem Hinweis versehen, dass die „klinische Erfahrung“ eine alleinige Antiemese mit einem 5-HT3-RA als nicht ausreichend ansieht und einen NK1-RA ± Olanzapin empfiehlt (Abb. 2).

Olanzapin ist ein atypisches Antipsychotikum, das für die Behandlung oder Prophylaxe von Übelkeit bisher nicht zugelassen ist. In randomisierten Studien hat sich jedoch gezeigt, dass es die Chemotherapie-induzierte Übelkeit deutlich verringert. Inzwischen wird Olanzapin zur Primärprophylaxe bei hoch-emetogener Chemotherapie als Bestandteil einer Vierfachkombination von der American Society of Oncology (ASCO) empfohlen. Basierend auf diesen Überlegungen könnte auch bei Einsatz von Selnexor eine antiemetische Vierfach-

Kombination (5-HT3-RA, NK1-RA, Dexamethason, Olanzapin) gegenüber einer Dreifach-Kombination einen weiteren antiemetischen Nutzen haben. Da die Übelkeit unter Selnexor insbesondere in den ersten beiden Therapiemonaten beobachtet wurde, kann nach dieser Zeit ein Ausschleichversuch der Antiemese in Betracht gezogen werden. Patienten sollten zudem angehalten werden, während der Behandlung mit Selnexor ausreichend zu trinken und auf eine ausreichende Kalorienzufuhr zu achten, was gelingt, wenn die antiemetische Therapie effektiv ist. Zudem kann Selnexor eine Hyponatriämie verursachen, die einen zusätzlichen Risikofaktor für Nausea/Emesis darstellt. Dies untermauert die Notwendigkeit einer effektiven antiemetischen Kombinationstherapie.

### Selnexor-Dosisanpassung

Eine weitere Maßnahme bei Auftreten von Nebenwirkungen ist die Dosisreduktion der antineoplastischen Substanz(en). Für Selnexor wird bei einer Emese ab Schweregrad 3 empfohlen die Dosis auszusetzen bis ein Schweregrad  $\leq 2$  erreicht ist. Dann kann die Selnexor-Therapie in der nächst geringeren Dosis (100→80→60→40mg) unter Hinzunahme eines weiteren Antiemetikums fortgesetzt werden oder ein „ramp-up-dosing“ mit geringerer Selnexor-Dosis auf höhere erfolgen (40→60→80→100mg).

In einer Post-hoc-Auswertung der BOSTON-Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Standard SVd-Regimes mit dosisreduziertem SVd verglichen. Im Studienverlauf wurde bei 126/195 (65%) Teilnehmern im SVd-Arm die Selnexor-Dosis reduziert. Dabei zeigte sich eindrucksvoll, dass bei reduzierter Dosis insbesondere die Inzidenz von Übelkeit, Fatigue und Appetitlosigkeit deutlich abnahmen. So lag die durchschnittliche Anzahl an Nausea-Ereignissen pro 100 Patienten während eines 4-wöchigen Zyklus vor Dosisreduktion bei 31,6 (3,9 vom CTC-Schweregrad  $\geq 3$ ) und unter reduzierter Dosis bei nur 7,3 (2,7). Zudem scheint dosisreduziertes SVd dem Standard-Regime hinsichtlich Wirksamkeit nicht zwingend unterlegen. So wiesen die Patienten in der dosisreduzierten Kohorte ein medianes PFS von 16,6 Monaten auf, im Vergleich zu 9,2 Monaten in der Kohorte mit Selnexor-Standarddosis (Abb. 3). Im Median erhielten die Patienten, bei denen eine Dosisreduktion erfolgte, eine Dosis von 71,4 mg pro Woche über einen Median von 34,5 Wochen. Die Gruppe ohne Dosisreduktion erhielt 100mg Selnexor/Woche über einen Median von 20 Wochen. Damit ergibt sich kumulativ sogar eine etwas höhere Exposition in der Gruppe mit dosisreduziertem Selnexor. Gleiche Erfahrungen mit einem intensivierten Supportivkonzept (insbesondere intensiverer Antiemese) wurde schon in der Storm-Studie von den Kollegen des Mount Sinai Cancer Center (MSSM) gemacht. Kernpunkt des MSSM-Supportivkonzeptes ist die frühe Erkennung von Nebenwirkungen gefolgt von proaktiver und intensiver Implementierung von Supportivmaßnahmen, inkl. Dosisreduktionen/Therapieaufschub nach klinischem Ermessen. Wichtigster Punkt der geringeren Selnexor-Dosis bei intensiviertem Antiemese-Konzept scheint aber die bessere Selnexor-Therapie-Compliance und -Adhärenz der MM-Patienten, die damit diese Therapie deutlich länger tolerieren. Dies erinnert an Erfahrungen der Bortezomib Dosisreduktion von der 2x-wöchentlichen (Tag 1, 4, 8, 11) auf die 1x-wöchentliche Gabe (Tag 1, 8, 15).

Ein Therapiebeginn mit verringerter Selnexor-Dosis von (40)/60-80mg/Woche wird von einigen amerikanischen Hämato-Onkologen bereits empfohlen. In der SEATTLE-Studie wird das Dosierschema im klinischen Alltag untersucht und multizentrisch geprüft. Bei allen Freiburger Patienten, die mit 3-fach (Triple)-refraktären Myelom mit Selnexor in Kombination behandelt wurden, war nach Umstellung der Antiemese auf eine 4-fach-Kombination die Selnexor-Verträglichkeit erfreulich gut.

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

Klinik für Innere Medizin I  
Hämatologie, Onkologie und  
Stammzelltransplantation  
Interdisziplinäres Tumorzentrum  
(Comprehensive Cancer Center  
Freiburg)

Leitung Zentrum Multiples Myelom  
Leitung Research Group/Sektion  
Klinische Forschung  
Universitätsklinikum Freiburg  
Hugstetterstr. 53  
79106 Freiburg  
www.uniklinik-freiburg.de

# Klinikerfahrungen im Interdisziplinären Tumorzentrum des Universitätsklinikums Freiburg



Ein Bericht von Charlotte Langer

Die Anforderungen einen Studienplatz für die Humanmedizin zu erhalten, waren und sind in Deutschland hoch. Dennoch lies mich der Traum von einem Medizinstudium nie los und somit bewarb ich mich nicht nur weiter, sondern auch erfolgreich für ein vierwöchiges Praktikum auf der hämatologisch-onkologischen Akutstation im Ärzteteam der Universitätsklinik Freiburg (UKF).

Das Praktikum ermöglichte mir einen Einblick in den Beruf des Arztes und den der medizinischen Fachangestellten (MFAs) wie „physician-assistants“, Pflegende, Physiotherapeuten und andere im Krankenhaus eng zusammenarbeitende Kollegen.

Während meines Praktikums war ich in alle Abläufe integriert. Ich konnte so ein ganzheitliches und jeden Tag erneut beeindruckendes Bild von den ärztlichen und pflegerischen Tätigkeiten gewinnen.

Morgens nach der ersten Frühbesprechung stand für die Ärzte die Visite beim Patienten auf dem Plan. Dabei wurden die Befindlichkeiten, anstehende Diagnostik und Therapien, mögliche Wirkungen und Nebenwirkungen der Behandlungen und Entlassungen besprochen.

Im Anschluss fand eine Kurvenvisite mit den Pflegern statt. Hier wurde deutlich, wie wichtig die kollegiale, vertrauensvolle Zusammenarbeit beider Expertengruppen ist, und wie relevant beide Fachgruppen für die Betreuung der Patienten sind.

Im weiteren Tagesverlauf erfolgten Interventionen wie z. B. Knochenmark-, Ascites-, Pleura- und Lumbalpunktionen, die Anlage von zentral-venösen Kathetern, das Anstechen von Portzugängen und das Legen von peripher-venösen Zugängen zur Vorbereitung für anstehende tumorspezifische Therapien.

Deutlich wurde auch, dass ein beträchtlicher Teil des Tages mit vielfältigen administrativen Tätigkeiten für Ärzte und Pflegende ausgefüllt ist, z. B. dem Verfassen von Arztbriefen, Dokumentationstätigkeiten, Sozialbesprechungen, Tumorboardvorbereitungen, Diagnostik- und Konsilanmeldungen, Gutachten, Bescheinigungen u.v.m.

Es wurde mir im Rahmen meines Praktikums ermöglicht, die Ärzte bei Aufnahme-, Visite-, Interventions- und Abschlussgesprächen mit Patienten und Angehörigen zu begleiten und man gab mir die Gelegenheit, an einem interdisziplinären Multiplen Myelom (MM)-Tumorboard teilzunehmen. Es war beeindruckend wie Fachärzte aus verschiedenen Abteilungen interdisziplinär für jeden Patienten eine individuelle Therapieempfehlung intensiv diskutierten.



Weiterhin konnte ich Prof. Dr. med. Monika Engelhardt in die MM-Ambulanz im Interdisziplinären Tumorzentrum (ITZ) begleiten. Hier werden ambulant geführte Myelompatienten in unterschiedlichen Stadien ihrer Erkrankung betreut und auch erstmalig diagnostiziert.

Dabei wurde mir klar, wie viele unterschiedliche Tumor- hier Myelom-Therapien, heute zur Verfügung stehen. Im ITZ lernte ich, dass eine Tumorthherapie in eine Induktions-, Rezidiv- und Erhaltungstherapie unterteilt werden kann und dass eine Vielzahl an eingesetzten Medikamenten und/oder deren Kombinationen therapeutisch zur Verfügung stehen.

Während meines Praktikums erfolgte eine Onkozert-Rezertifizierung im Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCCF) mit Fragen von externen Auditoren und Vorträgen der im CCCF agierenden Fachgruppen (Hämatologie-, Urogenital-, Chirurgie-, Gynäkologie-Zentrum, u. a.) und ein „Tag der offenen Tür“ in der Klinik für Tumorbiologie.

Die berufliche Tätigkeit der Pflegenden zeigte sich anspruchsvoll, so dass diese Berufe eine Alternative darstellen können, wenn (noch) kein Studienplatz für die Humanmedizin zur Verfügung steht.

Die Vielschichtigkeit der Aufgaben, die limitierte Zeit und die Bedürfnisse der häufig schwerkranken Patienten und die damit verbundenen Herausforderungen stellen den Alltag in einer hämatologisch/onkologischen Klinik dar. Ich fand es wichtig zu verstehen, dass trotz scheinbar gleicher Diagnose, wie die eines Multiplen Myeloms, Lymphoms oder soliden Tumors, die Tumorthherapie sehr individuell, molekular-stratifiziert und unter Berücksichtigung der Patienten-Konstitution, Begleiterkrankungen, Wünschen und sozialen Situationen abgestimmt wird. Den Ärzten war es immer ein Anliegen, für jeden einzelnen Patienten die beste Betreuung und Therapie zu ermöglichen. Ich empfand es als bereichernd zu erfahren, wie eine Klinik funktioniert, wie Ärzte, Pfleger und viele andere im Krankenhaus tätige Berufsgruppen im Team agieren und wie helfende Berufe im CCCF/ITZ gelebt werden.

Mich hat dieser Aufenthalt im Universitätsklinikum Freiburg in meinem Wunsch Medizin zu studieren sehr bestärkt. Um meine Chancen auf einen Medizinstudienplatz zu steigern, kann ich mir jetzt auch gut vorstellen, dem akademischen Studium einen medizinische Ausbildung voranzustellen.

## Informationen

■ **Charlotte Langer**  
Praktikantin hämatologisch-onkologische Akutstation und Interdisziplinäres Tumorzentrum Universitätsklinik Freiburg  
Hugstetterstr. 53  
79106 Freiburg

# Prurigo nodularis

Die chronisch-entzündliche Hauterkrankung Prurigo nodularis manifestiert sich mit einem extrem starken Juckreiz (Pruritus) und charakteristischen Hautläsionen. Die Erkrankung ist mit einem hohen Leidensdruck und einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden, einerseits durch den Pruritus selbst, andererseits auch durch mögliche Begleiterscheinungen wie Schlafstörungen und psychische Erkrankungen (Müller et al., 2024). In den letzten Jahren ist die Erkrankung vermehrt in den Fokus der Forschung gerückt.



## Einleitung

Prurigo nodularis ist definiert als neuroinflammatorische, fibrotische Dermatose mit Pruritus seit mehr als sechs Wochen, wiederholtem Kratzen und durch Kratzen bedingte Hautläsionen in Form von Papeln, Nodi oder Plaques (Müller et al., 2024). Die Läsionen können hautfarben oder erythematös sein, mehr oder minder exkoriert und können über Monate oder Jahre persistieren bzw. nach Unterbrechen des Juck-Kratz-Kreislaufs als hypo- oder hyperpigmentierte Narben weiterhin sichtbar bleiben.

Verschiedene dermatologische, internistische, neurologische und psychiatrische/psychosomatische Erkrankungen können mit einer Prurigo nodularis assoziiert sein bzw. den initialen Auslöser darstellen, wobei hier hervorgehoben sei, dass es sich bei der Prurigo nodularis um ein eigenständiges Krankheitsbild handelt, welches losgelöst von einer initial vorhandenen Ursache für Pruritus persistieren kann.

Beispiele für assoziierte dermatologische Erkrankungen sind das atopische Ekzem oder der Lichen ruber planus. Aber auch Erkrankungen aus dem internistischen Fachgebiet wie Cholestase, Diabetes mellitus, Leberfunktionsstörungen, Urämie bei chronischer Niereninsuffizienz oder Paraneoplasien und neurologisch-psychiatrische Krankheitsbilder wie Neuropathien oder Depressionen und Psychosen werden häufig beobachtet. In vielen Fällen liegt ein multifaktorielles Geschehen vor, und in einigen Fällen bleibt die Ursache ungeklärt (Ständer et al., 2022).

## Diagnostik und Klinik

Prurigo nodularis präsentiert sich durch extrem juckende und für diese Erkrankung typische Hautläsionen. Die Knoten sind häufig kuppelförmig und zeigen eine aufgeraute Oberfläche.

Die Diagnose wird in erster Linie klinisch gestellt. Der chronische Juckreiz und die charakteristischen roten und juckenden Hautknoten erlauben oftmals schon eine erste Verdachtsdiagnose.

Diagnostisch steht an erster Stelle eine sorgfältige Anamnese. Dabei sollten unter anderem Be-

ginn, Dauer und Verlauf der Symptomatik sowie Qualität und Intensität des Pruritus erfragt werden. Letztere kann ausschließlich subjektiv erfasst werden z. B. mittels numerischer Rating Skala (NRS, 0-10), welche auch zur Verlaufsbeurteilung unter Therapie herangezogen werden sollte (Müller et al., 2024).

Von Bedeutung ist außerdem, ob der Patient selbst Triggerfaktoren identifizieren kann, und auch die patienteneigene Theorie der Krankheitsursache kann hilfreiche Hinweise liefern. Weiterhin sind Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme, die atopische Anamnese sowie die Familien- und Reiseanamnese von diagnostischer Relevanz.

Bei der klinischen Untersuchung des Integuments ist insbesondere auf Morphologie und Verteilungsmuster der Effloreszenzen zu achten. Typisch sind Läsionen an den Extremitäten, im Nacken und am oberen und unteren Rücken mit Aussparung des mittleren Rückens (hier reicht der Patient mit den Händen nicht hin, „Schmetterlingszeichen“) (Ständer et al., 2022).

Laborchemisch sind insbesondere internistische Grunderkrankungen, die mit Pruritus vergesellschaftet sein können, abzuklären (z. B. eine Nieren- oder Leberinsuffizienz).

Beispielsweise ein bullöses Pemphigoid kann sich teils Monate vor Ausbildung erster Bullae mit Pruritus und urtikariell infiltrierten Erythemen, aber auch unter dem klinischen Bild einer Prurigo als alleiniges Zeichen bemerkbar machen. Hier ist die periläsionale Biopsie für eine direkte Immunfluoreszenz beweisend. Zudem kann bei dieser Gelegenheit ein drittes Hautbiopsat zur Untersuchung der intraepidermalen Nervenfaserdichte und somit Diagnostik einer Kleinfaserneuropathie asserviert werden.

Sollte eine (oder mehrere) mit Pruritus assoziierte zugrundeliegende Erkrankung identifiziert werden, ist eine adäquate Therapie indiziert. Jedoch ist dabei zu beachten und auch der Patient entsprechend darüber aufzuklären, dass eine Heilung der Prurigo nodularis hierdurch nur selten gelingt, da sich das Krankheitsbild trotz Ausschaltung der ursprünglichen Trigger des Pruritus verselbständigt hat. Daher sollte bereits parallel zur Diagnostik auch eine symptomatische Therapie des Pruritus eingeleitet werden.

## Therapieoptionen und therapeutischer Ausblick

### Topische Therapiemaßnahmen

Basismaßnahme ist eine konsequente Pflege der Haut mit rückfettenden und rückfeuchtenden Präparaten, da nachgewiesen werden konnte, dass trockene Haut Pruritus verursachen und unterhalten



PD Dr. med.  
Athanasios Tsianakas

kann, und umgekehrt ein prurituslindernder Effekt durch Emollientien und Moisturizer erzielt werden kann (Ständer et al., 2022).

Für eine zusätzlich anzuwendende spezifischere Therapie kommen topische Lokalanästhetika in Frage wie zum Beispiel Polidocanol- oder auch Menthol-haltige Externa. Topische Steroide und als Zweitlinientherapie Calcineurininhibitoren (offlabel außer beim gleichzeitigen Vorliegen eines atopischen Ekzems) werden leitliniengemäß bei Vorliegen einer entzündlichen Dermatose und bei sekundär entzündlichen Kratzläsionen empfohlen. Bei lokalisierendem Pruritus wie zum Beispiel dem brachioradialen Pruritus ist eine topische Anwendung von Capsaicin in Form einer Creme oder eines Pflasters ebenfalls ein vielversprechender Ansatz.

Im Bereich der Phototherapie konnte sowohl für UVB- als auch UVA-1- sowie PUVA-Therapie eine prurituslindernde Wirkung nachgewiesen werden (letztere wird wegen des kanzerogenen Risikos nur noch selten angewandt) (Legat, 2018).

### Systemische Therapiemaßnahmen

Der Einsatz von Antihistaminika kann eine Reduktion des chronischen Pruritus bewirken, dies gelingt jedoch nicht in jedem Fall. Gegebenenfalls ist eine Hochdosis-therapie (bis zu vierfache Standarddosierung nichtsedierender Antihistaminika (z. B. Loratadin und /oder Cetirizin) notwendig. Bei Vorliegen von pruritusbedingten Schlafstörungen kann man sich die sedierende Wirkung von Substanzen der ersten Generation wie beispielsweise Hydroxyzin zunutze machen und eine Einnahme zur Nacht empfehlen.

Gabapentinoide (Gabapentin und Pregabalin) sind insbesondere bei neuropathischem und nephrogenem Pruritus wirksam. Wichtig hierbei ist eine stufenweise Eindosierung und ein Abwarten über mindestens acht Wochen, bevor die Therapie als unwirksam abgebrochen wird, da ein Wirkeintritt verzögert eintreten kann.

Die  $\mu$ -Opioidrezeptor-Antagonisten Naloxon (intravenöse Gabe) und Naltrexon (orale Gabe) sind weitere Therapieoptionen. Zu beachten ist hier die mögliche Antagonisierung einer vorbestehenden analgetischen Opioidtherapie.

Systemische Glukokortikoide sollten aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils und des meist raschen Rezidivs nach Absetzen derselben nur in Ausnahmefällen bei schwerstem Pruritus und hohem Leidensdruck kurzfristig angewandt werden.

Immunsuppressiva wie Ciclosporin und Methotrexat haben in Fallberichten teils gute Wirksamkeit bewiesen. Aufgrund der hohen Nebenwirkungsrate und des off-label-Einsatzes sind diese Substanzen jedoch schweren, therapieresistenten Einzelfällen vorbehalten.

In den vergangenen Jahren erweiterte sich die Palette der Biologika um ein Vielfaches. In dieser Gruppe ist Dupilumab eine der bereits länger bekannten Substanzen. Es wirkt als rekombinanter humaner monoklonaler IgG4-Antikörper über eine Inhibierung des IL-4-/IL13-Signalwegs und ist derzeit zur Therapie der mittelschweren bis schweren atopischen Dermatitis ab 12 Jahren und bei Kindern ab 6 Monaten bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis zugelassen. Studien zeigen, dass sich auch ein positiver Effekt auf eine Prurigo nodularis mit Reduktion des Pruritus sowie Abheilen von Hautläsionen zeigt (Zeidler et al., 2022), so dass im Jahr 2022 auch die Zulassung für die Prurigo nodularis erfolgte.

### Therapeutischer Ausblick

Derzeit befindet sich der Interleukin (IL)-31-Rezeptorblocker Nemolizumab in Phase-III-Studien für die Prurigo nodularis und das atopische Ekzem. IL-31 spielt in der Pathophysiologie beider Erkrankungen eine entscheidende Rolle. Nemolizumab hemmt die Signalübertragung von IL-31 und verfügt über einen neuartigen Wirkmechanismus.



*Typisches klinisches Bild einer Prurigo nodularis mit kratzexkoriierten erythematösen Knoten des oberen Rückens neben zahlreichen Narben.*

Publizierte Daten zeigen bei der Prurigo nodularis bereits eine sehr gute und rasche Wirksamkeit gegen Pruritus und eine schnelle Abheilung der Hautläsionen.

Im Rahmen der OLYMPIA-2-Studie wurde die Wirksamkeit von Nemolizumab im Vergleich zu Placebo nach 16 Wochen Behandlungsdauer beurteilt. Gewichtsadaptiert wurden hierbei in vierwöchentlichen Abständen 30 (und ab 90 kg Körpergewicht 60 mg) Nemolizumab verabreicht. Bei den 274 teilnehmenden Patienten mit Prurigo nodularis konnte bei 56,3% der Patienten der Nemolizumab-Arme eine Reduktion des schlimmsten Pruritus um mindestens vier Punkte auf der 10-zahligen PP NRS (Peak Pruritus Numeric Rating Scale) beobachtet werden (vs. 20,9% in der Placebo-Gruppe). Bei 37,7% der Nemolizumab-Patienten (vs. 11,0% Placebo) kam es bereits nach 16 Wochen zu einem kompletten oder fast kompletten Abklingen der Prurigo-Läsionen (IGA-Score 0/1, Investigator's Global Assessment, primärer Endpunkt) (siehe Abbildung). Hervorzuheben ist, dass sich bereits nach vier Wochen, also nach einmaliger Gabe von Nemolizumab, ein signifikanter Effekt auf die Abnahme des Pruritus (PP NRS) zeigte (41,0 vs. 7,7% zeigten eine Verbesserung um mindestens vier Punkte auf der PP NRS) (Kwatra et al., 2023).



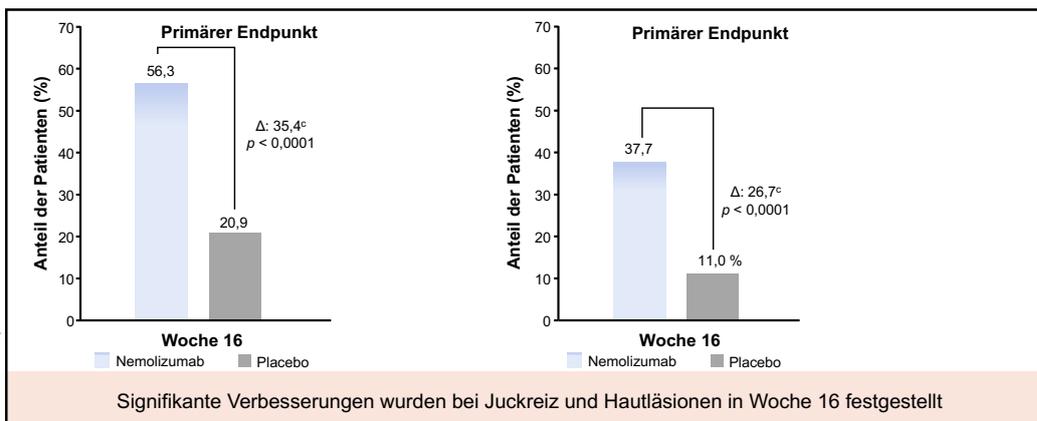
*Die Prurigo nodularis ist ein komplexes Krankheitsbild, welches oftmals eines interdisziplinären Austauschs unter Fachkollegen bedarf. Dies fördert eine optimale Betreuung bei der eigentlichen Therapie der Erkrankung, aber auch dem Management der zahlreichen Komorbiditäten.*

# Studie OLYMPIA 2 – Nemolizumab bei PN: primäre Endpunkte (Pruritus und Läsionen)

Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte auf der PP NRS<sup>a</sup>  
(NRI-Analyse<sup>b</sup>; ITT-Population)

IGA-Erfolg<sup>d</sup>  
(NRI-Analyse<sup>b</sup>; ITT-Population)

IGA, Investigator's Global Assessment; ITT, Intention-to-Treat; NRI, Non-Responder Imputation  
PN, Prurigo nodularis; PP NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale.  
Baseline war definiert als der letzte nicht fehlende Wochenwert vor der ersten Dosis des Prüfpräparats.  
<sup>a</sup> Der wöchentliche durchschnittliche PP-NRS-Score wurde berücksichtigt, und die Werte wurden als Durchschnitt der Daten von 7 aufeinanderfolgenden Tagen bis zum Zieltag der Studie (ohne diesen Tag) berechnet und als fehlend gewertet, wenn Daten für weniger als 4 Tage verfügbar waren.  
<sup>b</sup> Wenn ein Patient eine Notfallmedikation erhielt, wurden die Daten bei/nach Erhalt der Notfallmedikation als die eines Non-Responders betrachtet. Fehlende Ergebnisse bei einem Besuchstermin wurden als Non-Responder gewertet.  
<sup>c</sup> Es werden unbereinigte Anteilsunterschiede dargestellt. Unbereinigte p-Werte für Vergleiche zwischen den Gruppen stammen aus dem CMH-Test.  
<sup>d</sup> Definiert als ein IGA-Score von 0 (erscheinungsfrei) oder 1 (nahezu erscheinungsfrei) und eine Reduktion um  $\geq 2$  Punkte gegenüber Baseline.  
Kwatra SG, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1579-1589.



Weitere in Studien untersuchte Präparate sind z. B. Vixarelimab, welches die beta-Untereinheit des Onkostatin-M-Rezeptors inhibiert und somit sowohl OSM als auch IL-31 blockiert. In zwei Phase-II-Studien konnten bereits vielversprechende Ergebnisse vorgewiesen werden (Müller et al., 2024).

Die antipruritische Wirkung von JAK-Inhibitoren bei Patienten mit atopischer Dermatitis und Psoriasis vulgaris konnte nachgewiesen werden und legt ebenfalls eine Wirksamkeit bei Prurigo nodularis nahe. In einzelnen Fallberichten mit Tofacitinib bzw. Baricitinib wurde bereits eine deutliche und rasche Besserung des Pruritus sowie ein Abheilen der pruriginösen Hautläsionen beschrieben. Ob dieser Effekt auch in einer größer angelegten randomisiert-kontrollierten Studie Bestand hat, wird aktuell untersucht (Zeidler et al., 2022).

In Anbetracht des großen Leidensdrucks der betroffenen Patienten mit einhergehender ausgeprägter psychischer Belastung und signifikanten Einschränkungen der Teilhabe im sozialen und / oder beruflichen Leben, kann in vielen Fällen die Durchführung einer medizinischen Rehabilitationsmaßnahme sinnvoll sein. Hier bietet sich die Chance, neben der therapeutisch optimalen Einstellung auch Aspekte wie Lebensqualität, psychische Belastung und Stressbewältigung durch ein breites Angebot an körperlichen Aktivitätsangeboten, Entspannungsübungen, aber auch einer intensiven psychologischen Betreuung zu optimieren, um den Patienten Wege eines Lebens mit der Erkrankung aufzuzeigen (Martial et al. 2023).

Zusammenfassend ist die Prurigo nodularis in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus der medizinischen Forschung gerückt, so dass potente neue Wirkstoffe für dieses bislang oftmals therapieresistente und belastende Krankheitsbild zur Verfügung stehen oder in absehbarer Zeit zur Verfügung stehen werden.

## Literatur

- Kwatra, S. G., Yosipovitch, G., Legat, F. J., Reich, A., Paul, C., Simon, D., Naldi, L., Lynde, C., De Bruin-Weller, M. S., Nahm, W. K., Sauder, M., Gharib, R., Barbarot, S., Szepietowski, J. C., Conrad, C., Fleischer, A., Laquer, V. T., Misery, L., Serra-Baldrich, E., ... Ständer, S. (2023). Phase 3 Trial of Nemolizumab in Patients with Prurigo Nodularis. *New England Journal of Medicine*, 389(17), 1579–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301333>
- Legat, F. J. (2018). Importance of phototherapy in the treatment of chronic pruritus. In *Hautarzt* (Vol. 69, Issue 8, pp. 631–640). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00105-018-4229-z>
- Müller, S., Zeidler, C., & Ständer, S. (2024). Chronic Prurigo Including Prurigo Nodularis: New Insights and Treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*, 25(1), 15–33. <https://doi.org/10.1007/s40257-023-00818-z>
- Ständer, S., Zeidler, C., Augustin, M., Darsow, U., Kremer, A. E., Legat, F. J., Koschmieder, S., Kupfer, J., Mettang, T., Metz, M., Nast, A., Raap, U., Schneider, G., Ständer, H., Streit, M., Schut, C., & Weisshaar, E. (2022). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des chronischen Pruritus. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/013-048.html>
- Zeidler, C., Pereira, M. P., & Ständer, S. (2022). Update on the treatment of chronic prurigo. *Dermatologie*, 73(8), 614–619. <https://doi.org/10.1007/s00105-022-05020-6>
- Martial S, Kok L, Grundel S, Augustin M, Blome C, Zeidler C, Steinbrink K, Stander S, Anastasia A *Acta Derm Venereol.* Introduction of a Specific Dermatological Rehabilitation Programme for Patients with Chronic Pruritus: A Pilot Study. 2022 Dec 7;102:adv00831

## Informationen

■ Priv.- Doz. Dr. med. Athanasios Tsianakas  
Dr. med. Anna-Lena Heidemanns  
Klinik für Dermatologie und Allergologie  
Fachklinik Bad Bentheim  
Am Bade 1  
48455 Bad Bentheim  
[www.fk-bentheim.de](http://www.fk-bentheim.de)

# Der Faktor X-Mangel:

## Ein seltener Gerinnungsdefekt

Der kongenitale Faktor X (Stuart-Prower-Faktor)-Mangel ist von einer Verminderung des Faktorspiegels und/oder der Aktivität von Faktor X (FX) charakterisiert. Die hereditäre Form wird autosomal rezessiv vererbt. Der Fehler liegt auf dem Chromosom 13. Ein FX-Mangel kann angeboren oder erworben sein. Der genetisch disponierte Defekt ist sehr selten (1:1.000.000). Die Symptomatik eines FX-Mangels präsentiert sich in unterschiedlicher Ausprägung mit einer pathologisch gesteigerten Blutungsneigung, die im Einzelfall unbehandelt einen letalen Verlauf nehmen kann.

### Einleitung

Faktor-X-Defekte treten in Verbindung mit Epistaxis, Gelenkblutungen (Hämarthrose) und gastrointestinalen Blutungen auf. Der in der Leber unter Vitamin-K-Verbrauch gebildete Faktor X ist ein Protein das bei der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielt. Die Aktivierung findet durch die Faktoren des intrinsischen Systems (Tenase-Komplex aus Faktor IXa, VIIIa, Phospholipiden und Calciumionen) und durch den Tissue Factor/Faktor VIIa-Komplex des extrinsischen Systems statt. Aktivierter Faktor X (Faktor Xa) wandelt zusammen mit aktiviertem Faktor V das Prothrombin (Gerinnungsfaktor II) in aktives Thrombin (Faktor IIa) um. Bei einem schweren FX-Mangel zeigt sich in der Labor Diagnostik ein verminderter Quickwert (Thromboplastinzeit) und eine verlängerte aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit). Zur Befundsicherung muss bei entsprechendem Verdacht eine Einzelfaktoren-Analyse bzw. eine genetische Analyse durchgeführt werden. Die genetische Analyse kann dabei auch hilfreich sein das Blutungsrisiko abzuschätzen. So zeigt das „Greifswald-Faktor-X-Register“, eines der größten internationalen Register für Patienten mit angeborenem Faktor X-Mangel, dass z. B. bestimmte Mutationen besonders häufig bei postnatalen intrakraniellen Blutungen vorkommen.

### Klinik

Der hereditäre, homozygote Faktor X-Mangel ist eine sehr seltene Erkrankung (1:1.000.000), die sowohl bei Männern als auch bei Frauen unabhängig von der Ethnizität auftreten kann. Beim Typ 1-Mangel fehlt das Protein, beim Typ 2-Mangel wird ein dysfunktionales Protein gebildet (Abb. 1). Der genetisch bedingte Faktor X-Mangel ist eine

### Fallbeispiel:

Als Guido S. in den siebziger Jahren in einem Vorstadt Krankenhaus zur Welt kam, fiel den Ärzten unmittelbar nach der Geburt eine unstillbare Blutung aus dem Nabel auf, die man sich nicht erklären konnte. Mutter und Kind wurden in das nächst größere Krankenhaus verlegt. Der hinzugezogene Hämostaseologe diagnostizierte einen Gerinnungsdefekt und die Blutung konnte behandelt werden. Die Ärzte rieten zur weiteren Abklärung. Nach Kontaktaufnahme mit spezialisierten Kliniken, die sich zum Teil in den USA befanden, wurde die Diagnose eines schweren Faktor X-Mangels gestellt.

Die Blutgerinnungsstörung führte dazu, dass Guido S. in seiner Kindheit alle Verletzungsträchtigen Aktivitäten bzw. Sportarten meiden musste. Trotz aller Vorsicht kam es aber immer wieder zu Blutungsereignissen, die dann oft mehrwöchige stationäre Aufenthalte erforderten. Im Falle eines Blutungsereignisses musste grundsätzlich das nächste Krankenhaus aufgesucht werden und dort wurden in der Regel Plasmen bzw. Mischpräparate zur Blutstillung intravenös substituiert. Diese Produkte enthielten neben dem Faktor X nicht nur weitere und therapeutisch unnötige Gerinnungsfaktoren, sondern insbesondere ein großes Flüssigkeitsvolumen, was eine lange Infusionszeit und folglich lange Krankenhausaufenthalte bedeutete. Eine blutungsvorbeugende Therapie mit spezifischen Gerinnungsfaktoren wie es schon in den 1970er Jahren bei der Hämophilie A und B möglich war, stand für den FX-Mangel in Deutschland erst ab 2016 zur Verfügung.

Bei Guido S. kam es durch viele bereits in der Kindheit stattgehabte Blutungen insbesondere an den Gelenken zu ausgeprägten Gelenkarthropathien, die schon einige operative Eingriffe bis hin zum Gelenkersatz (Abb. 3) bedurften. Durch die affektierten Gelenke ist Guido S. zwar auch aktuell noch bewegungseingeschränkt, aber Blutungsereignisse treten durch die regelmäßige FX-Substitution nur noch extrem selten auf, was mit einer Teilhabe am täglichen Leben und mit einer entsprechend guten Lebensqualität verbunden ist.

autosomal-rezessiv vererbte Gerinnungsstörung, die auf einem Defekt des Chromosoms 13 beruht. Hierdurch wird zu wenig bzw. überhaupt kein Faktor X gebildet. Insbesondere Patienten mit einem schweren Mangel (<10 % FX-Aktivität) zeigen häufig Blutungskomplikationen in Form von Schleimhautblutungen, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, aber auch Blutungen in Muskulatur und Gelenke (Abb. 2). Blutungen treten bei der schweren Verlaufsform des FX-Mangels nicht nur bei Verletzungen, Operationen und anderen Eingriffen auf, sondern es kann auch spontan ohne erkennbaren Anlass zu Blutungssymptomen kommen. Leider wird die Diagnose wie bei vielen seltenen Erkrankungen, oft erst verspätet gestellt. Mädchen fallen häufig durch eine deutlich verstärkte und verlängerte Regelblutung auf. Bei Frauen mit FX-Mangel, besteht ein hohes Risiko für Fehlgeburten in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten und für massive Blutungen während und nach der Entbindung.

Erste Einblutungen können vor allem beim schwerem FX-Mangel schon sehr früh in Form von



Dr. med.  
Georg Goldmann

## Hereditärer Faktor-X-Mangel (HFXD)

- HFXD ist eine sehr seltene Blutgerinnungsstörung mit einer Häufigkeit von ~1:1.000.000<sup>1</sup>.
- Die Erkrankung basiert auf einem genetisch bedingten Mangel des Gerinnungsfaktors X.
- HFXD wird autosomal-rezessiv von beiden Elternteilen vererbt.
- Faktor X wird kodiert vom Gen F10 auf Chromosom 13<sup>2</sup>.
- Faktor X ist ein Zymogen (Proenzym) mit einer zentralen Funktion in der Gerinnungskaskade.
- Patienten mit Faktor-X-Mangel haben ein stark erhöhtes Blutungsrisiko.
- Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen.
- Kinder konsanguiner Eltern haben ein höheres Risiko für HFXD (~1:200.000)<sup>1</sup>
- Die pathologische Blutungsneigung präsentiert sich in unterschiedlicher Ausprägung.
- Die Diagnose basiert auf der Blutungssymptomatik, verlängerter Thromboplastinzeit (PT) und verlängerter aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT), Quantifizierung der funktionellen Faktor-X-Aktivität und Genotypisierung<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Brown DL, et al. Haemophilia. 2008;14(6):1176–1182.

<sup>2</sup> National Institutes of Health. <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/6404/factor-x-deficiency>. Download 18. Oktober 2022.

Abbildung 1

peri- oder postpartalen intrakraniellen Blutungen mit den daraus resultierenden schwerwiegenden Komplikationen auftreten. Im Säuglingsalter kann es zu Hämatomen, Blutungen nach Beschneidung, Impfhämatomen und Schleimhautblutungen kommen.

Ab dem Kleinkindalter besteht dann die besondere Gefahr für die ersten Gelenkblutungen. Diese Blutungen müssen umgehend mittels intravenöser Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden. Unbehandelt würden neben den fatalen Folgen von inneren Blutungen insbesondere wiederkehrenden Blutungen in Gelenke früh einen Gelenkschaden bedingen und dadurch zu einer erheblichen Einschränkung des alltäglichen Lebens führen. Denn in Folge der Gelenkblutungen kommt es zu entzündlichen Prozessen an der Gelenkschleimhaut (Synovitis) und Veränderungen am Gelenkknorpel sowie angrenzenden knöchernen Strukturen. Der Umbau der Gelenkschleimhaut, die Destruktionen am Gelenkknorpel und an knöchernen Strukturen, führen dann zu dem Endbild der sogenannten „hämophilen Arthropathie“ (Abb. 3).

Sowohl die akute Blutung als auch die chronischen Veränderungen am muskuloskelettalen Apparat gehen zusätzlich unmittelbar mit Schmerzen einher. Treten vermehrte Blutungen in einem Gelenk auf, ist dieses Gelenk dann besonders empfindlich hinsichtlich weiterer Einblutungen (Target Joint), wodurch wieder entsprechende Schmerzen ausgelöst werden. Sich daraus entwickelnde chronische Schmerzen können dann eine Eigendynamik entwickeln und ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen. Deshalb ist für betroffene Patienten neben der Gerinnungsfaktorgabe die Schmerztherapie eine zentrale Komponente in der Behandlung.

Liegt eine akute Blutung als Ursache vor, kann sich der Schmerz unter Gabe von Faktorpräparaten schnell verbessern lassen. Ob hierfür das Sistieren der Blutung durch eine schnelle Resorption durch höhere Faktorwerte und damit verbunden eine geringere Kapselspannung oder ein primär analgetischer Effekt der Faktorenpräparate ursächlich ist, ist nicht genau bekannt.

In der längerfristigen Faktorthherapie führen die hohen Faktorspiegel auch durch Verhinderung einer nochmaligen Einblutung bzw. Resorption des Blutes aus der Gelenkschleimhaut zu einem Rückgang der Synovitis – und damit auch der Schmerzempfindung.

Zur Schmerztherapie bei hämophilen Patienten wurden Medikamente mit einer unmittelbaren hämostaseologischen Wirkung wie z. B. Thrombozyteninhibitoren früher nur sehr begrenzt eingesetzt. Mittlerweile können auch diese Schmerzmittel dank höherer Faktor-Through-Level (Faktor-Talspiegel) längerfristig prophylaktisch verabreicht werden.

Patienten mit leichteren Verlaufsformen (>10 %

FX-Aktivität) weisen häufig einen mildereren Phänotyp mit geringfügigen spontanen Blutungen auf, die in jedem Alter auftreten können. Heterozygote Anlageträger (40–60 % FX-Aktivität) haben dagegen oft im Alltag nur leichte, oder auch gar keine Blutungssymptomatik, bzw. nehmen diese nicht als pathologisch wahr und fallen manchmal erst durch ungewöhnlich starke Nachblutungen bei operativen Interventionen auf. Klassifikation siehe Abbildung 4.

### Therapie

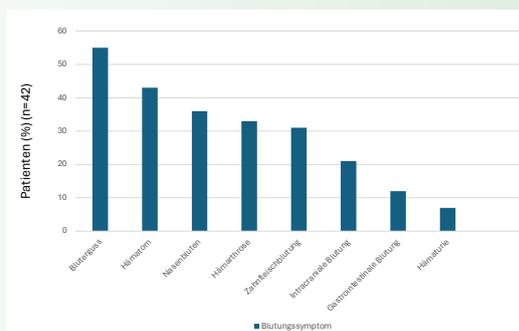
Blutungen müssen umgehend mittels intravenöser Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden. Unbehandelt

Abbildung 2

## Faktor X-Mangel: Klinische Manifestation in 102 Patienten mit Mutationen im Faktor 10 Gen<sup>1</sup>

- Die häufigsten spontanen Blutungssymptome sind Blutergüsse, Hämatome, Nasenbluten und Hämarthrose.
- Eine Menorrhagie trat bei den meisten Frauen mit HFXD im gebärfähigen Alter (n=17) auf.

### Häufigkeit Blutungssymptome in 42 Patienten mit Spontanblutungen einer Kohorte (n=102)



♀  
Menorrhagie trat bei 71% (n=12) der Frauen mit genetisch bedingtem Faktor X-Mangel im reproduktiven Alter mit Spontanblutungssymptomen (n=17).  
**Menorrhagie 71%**

1. Brown DL, et al. Haemophilia. 2008;14(6):1176–1182. 2. Herrmann FH, et al. Haemophilia. 2006;12:479–489.



Abbildung 3:  
Hämophilie-Arthropathie bei schwerem FX-Mangel. Endoprothese des Sprunggelenkes.

würden neben den fatalen Folgen von inneren Blutungen insbesondere wiederkehrende Blutungen in Gelenke früh einen Gelenkschaden bedingen.

Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren wird mittlerweile immer häufiger bei einem schweren FX-Mangel mit vielen Blutungsereignissen wie bei der Hämophilie A und B vor allem bei Kindern regelmäßig als Dauerbehandlung (Prophylaxe) im Rahmen der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung“ mit einem festgelegten Dosierintervall durchgeführt – und muss in der Regel vor allem bei schwerer Ausprägung im Erwachsenenalter dauerhaft fortgeführt werden. Das heißt, die Patienten bzw. bei kleineren Kindern die Eltern verabreichen sich das Medikament nach einer Anlernphase gemäß ärztlicher Anleitung

Abbildung 4

FAKTOR X-MANGEL: KLASSIFIKATION nach Schweregrad			
Register-basierte Klassifikation <sup>1</sup>		Alternative Klassifikation <sup>2</sup>	
FX-Aktivität (FX:C)/Genetik	Blutungsrisiko	FX-Aktivität	Blutungsrisiko
<1%	Sehr hoch	<10%	Sehr hoch
1-5 %	Moderat	10-40 %	Moderat
5-20 %	Mild	>40 %	Mild
>20 %	Selten mit Blutungen assoziiert		
Heterozygote	Normalerweise asymptomatisch		

Patienten mit mäßigem bis schwerem Faktor-X-Mangel zeigen vergleichbare Symptome wie Patienten mit Hämophilie A und B.

<sup>1</sup> Brown DL, et al. Haemophilia. 2008;14: 1176-1182.  
<sup>2</sup> Peyvandi F, et al. H Thromb Haemost. 2012;10: 1938-1943

selbst. So können die Patienten Blutungen verhindern oder beim Entstehen schnell behandeln und gewinnen damit an Unabhängigkeit und Selbständigkeit.

Bis 2016 wurde der FX-Mangel in erster Linie mit Infusionen von Blutplasmen bzw. Mischpräparaten behandelt, die neben dem therapeutisch dringend benötigten Faktor X auch die anderen Faktoren des Prothrombinkomplexes enthielten (z. B. die Faktoren II, VII und IX). Insbesondere auf Grund der langen Halbwertszeit von Thrombin (FII) kann es bei häufigerer Gabe zu thrombotischen Nebenwirkungen kommen. Eine andere Möglichkeit der Therapie bestand in der Gabe von tiefgefrorenem Frischplasma, was aber insbesondere bei Kleinkindern zu Volumenproblemen führen kann. Erst 2016 erfolgte in der EU die Zulassung eines nahezu reinen, virusinaktivierten Präparates (Coagadex) zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungsepisoden und für das perioperative Management von Patienten mit hereditärem FX-Mangel.

### Fazit

Eine frühzeitige Diagnose ist anzustreben, um Folgeschäden zu verhindern. Jede Gelenkblutung, ob im Kindes- oder Erwachsenenalter, kann zu Gelenkschäden führen und auch zu Mikroblutungen, die nicht unmittelbar durch Schmerz, Schwellung oder Bewegungseinschränkung vom Patienten als pathologisch wahrgenommen werden, können in Folge zu Arthropathien führen. Schwerwiegenden intrakraniellen und gastrointestinalen Blutungsereignissen kann mit der entsprechenden Faktorsubstitution im Vorfeld begegnet werden. Frauen mit einem diagnostizierten FX-Mangel können mit einer prophylaktischen Therapie und entsprechender interdisziplinärer Betreuung in einem spezialisierten Fachzentrum in der Regel einer komplikationslosen Schwangerschaft und Entbindung entgehen.

### Informationen

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

# Differentialdiagnostik und Therapiemanagement der Kupferspeicherkrankheit

## Morbus Wilson im Kindes- und Jugendalter

Der Morbus Wilson ist eine genetisch bedingte Stoffwechselstörung, bei der es durch verminderte Ausscheidung zur Anhäufung und Ablagerung von Kupfer in verschiedenen Organsystemen – vor allem in der Leber – kommt. Auch Gehirn und Nieren sind im weiteren Verlauf betroffen. Durch die vermehrte Einspeicherung von Kupfer wird die Leber geschädigt, was zu einer Fettleber, Hepatitis oder Leberzirrhose führen kann. Mit weiterem Fortschreiten der Erkrankung werden Patienten u. a. durch neurologische und psychiatrische Störungen auffällig. Die Differentialdiagnostik der „Kupferspeicherkrankheit“ kann bisweilen herausfordernd sein. Eine frühzeitige Diagnose und eine lebenslange Behandlung sind für den Therapieerfolg von Bedeutung.

### Einleitung

Der für den Morbus Wilson ursächliche Gendefekt betrifft das Transportprotein ATP7B und ist auf dem Chromosom 13 lokalisiert. Der Vererbungsmodus ist autosomal-rezessiv. Die Art des Gendefektes variiert, es sind mehr als 700 verschiedene Mutationen des ATP7B-Gens beschrieben. Häufig liegt eine Compound-Heterozygotie vor. Die Art der Mutation nimmt Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung. Im weiteren Verlauf bildet sich häufig eine Leberzirrhose aus. Das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom ist ebenfalls erhöht. Gelegentlich kann es auch zur Hepatitis und/oder akutem Leberversagen kommen.

Die diagnostische Herausforderung besteht in der Identifikation seltener, behandelbarer und z. T. lebensbedrohlich progredienter Lebererkrankungen unter einer Vielzahl verhältnismäßig benigner Erkrankungen. Eine häufige Aufgabe der pädiatrischen gastroenterologisch-hepatologischen Differentialdiagnostik besteht in der Einordnung zunächst unspezifischer Befunde wie persistierend erhöhte Transaminasen oder klinisch/sonographisch begründeter Verdacht einer Fettlebererkrankung.



Prof. Dr. med. Jan de Laffolie

Wenn mehr als 50 % der Leberzellen von Verfettung betroffen sind, spricht man von einer "Steatosis hepatis" (Fettleber). Insbesondere bei übergewichtigen Kindern wird häufig eine Fettleber diagnostiziert und das mit steigender Tendenz. Allerdings müssen auch im Bereich nicht-alkoholischer Fettle-

bererkrankungen stabile Verläufe von Kindern und Jugendlichen mit progredientem Phänotyp unterschieden werden. Zuletzt wurde durch Konsens der internationalen hepatologischen Fachgesellschaften "American Association for the Study of Liver Disease's (AASLD)" und der „European Association for the Study of Liver (EASL)" die Nomenklatur geändert, so dass anstelle der non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) nun von metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), anstelle non-alcoholic steatohepatitis (NASH) von metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) gesprochen werden soll. Dies wurde notwendig aufgrund des pathogenetischen Zusammenhangs der Lebererkrankung mit metabolischen Dysfunktionen, insbesondere im Umfeld der großen Anzahl von Kindern und Jugendlichen, die von Adipositas betroffen sind. (Übergewicht: Überschreiten der 90. BMI Perzentile, Adipositas: Überschreiten der 97. BMI Perzentile.) Laut KiGGS Welle 2 2014-17 waren in Deutschland 15,4 % der Kinder und Jugendlichen übergewichtig, 5,9 % adipös mit sehr großen regionalen Schwankungen und einer höheren Prävalenz bei älteren Kindern und Jugendlichen sowie niedrigem sozio-ökonomischem Status.

Im Folgenden soll beispielhaft für seltene, aber hochrelevante Erkrankungen an Morbus Wilson die stufenweise Diagnostik und Therapie vorgestellt werden.

### Diagnosestellung

Ein Spektrum seltener Differentialdiagnosen bzw. Ursachen sekundärer Leberverfettung sollten gemäß eines standardisierten Schemas gezielt untersucht werden (Tab. 1). Verursacht durch die Kupferspeicherung und Beeinträchtigung der Funktion verschiedener Organsysteme, können bei Patienten mit Morbus Wilson bestimmte Symptome und/oder Befunde auftreten, die eine Diagnosefindung unterstützen.

Klinische Zeichen für eine Leberbeteiligung sind frühestens ab dem 2. Lebensjahr zu beobachten – neurologische Auffälligkeiten deutlich später, in aller Regel im Jugendlichen- oder Erwachsenenalter. Diese Verzögerung resultiert aus der schleichenden Einspeicherung von Kupfer, die von zahlreichen weiteren Faktoren abhängt. Im Fall neurologischer Symptome ist auch der sog. „Kayser-Fleischer-Ring“ sehr häufig zu erkennen, der im früheren Kindesalter und bei ausschließlicher Lebersymptomatik nur sehr selten zu sehen ist. Die Kayser-Fleischer-Kornealringe sind Kupferablagerungen in der Descemet-Membran der Kornea, die als hell bis dunkelbraune, goldene oder rot-grünliche Ringe auftreten. In Fällen mit neurologischen Symptomen sollte eine zerebrale Bildgebung erfolgen, um charakteristische Läsionen identifizieren zu können. Schwierigkeiten der typischen Vorstellung mit persistierenden Transaminasenerhöhungen, Fettleber oder akutem Leberversagen ergeben sich besonders in der Abgrenzung von Autoimmunhepatitis (diese kann gleichzeitig bestehen), Acoeruloplasminaemie, MDR3-Mangel/PFIC3 und CDG-Syndromen (Tab. 1 und 2).

**Tabelle 1: Übersicht Differentialdiagnose sonographische Fettleber**

Kategorie	Diagnosen
Stoffwechselerkrankungen	Glykogenosen, Morbus Wilson, LAL-Defizienz, hereditäre Fruktoseintoleranz, Familiäre Hyperlipidämie, Lipodystrophie, A-/Hypobetalipoproteinämie, Alpha-1 Antitrypsinmangel, MDR3-Mangel, Hämochromatose
Ernährungsbedingte Ursachen	Hyperalimentation, erworbene Fettstoffwechselstörungen, metabolisches Syndrom, totale parenterale Ernährung, Mangelernährung, Anorexia Nervosa, akuter rascher Gewichtsverlust (intendiert, z. B. bariatrische Chirurgie)
Endokrine Ursachen	Hypothyreose, Diabetes mellitus, Wachstumshormonmangel, Östrogenmangel, Hypogonadismus, Hypophyseninsuffizienz, adrenerge Tumore
Gastrointestinale Erkrankungen	Zöliakie, bakterielle Fehlbesiedlung, Kurzdarmsyndrom
Medikamente & Noxen	Alkohol, Amiodaron, Kortikosteroide, Spironolacton, Inrinotecan, Methotrexat, Sulfasalazin, Valproat, Tetrazykline, Statine, MDMA, ASS
Infektion	u.a. chronische HCV, HBV, HIV Infektion

(Tabelle adaptiert nach Roeb et al 2020, Liebe et al 2021)

**Tabelle 2: Symptomatik**

Symptome und Befunde bei Morbus Wilson
Persistierende Transaminasenerhöhung, Fettlebererkrankung, akute Hepatitis, akutes Leberversagen mit Hämolyse, Zirrhose, Portale Hypertension, ösophageale Varizen, Splenomegalie, Hypersplenismus, Aszites.
Neurologische Auffälligkeiten wie Verhaltens- und Stimmungsschwankungen, Ataxie, Leistungseinbrüche, Tremor, Dystonie, Gang-Auffälligkeiten, Dysarthrie, Dysphagie, Speicheln, eingeschränkte Mimik, risus sardonicus, Stroke-like episodes. Kayser-Fleischer-Ring in der Spaltlampenuntersuchung.
Hämolytische Anämie akut oder chronisch, renale tubuläre Funktionsstörungen, Nephrolithiasis, Herzrhythmusstörung und Kardiomyopathie, Hypoparathyroidismus, Lipome, Arthralgie, Osteopenie, Osteoporose.

**Tabelle 3: Ferenci Score**

Morbus Wilson unwahrscheinlich 0-1  
 Morbus Wilson wahrscheinlich 2-3  
 Morbus Wilson sehr wahrscheinlich 4 oder höher

Item	-1	0	1	2	4
Kayser-Fleischer- Ring		keine		vorhanden	
Neuropsychiatrische oder MRT- Auffälligkeiten		keine		vorhanden	
Coombs neg. hämolytische Anämie + hohes Serum Cu		keine	vorhanden		
Cu im Sammelurin		normal	1-2x ULN	>2x ULN oder normal, aber Anstieg auf >5x ULN mit Penicillamin	
Cu in Leberbiopsie	normal		<250µg/g	>250µg/g	
Falls keine Cu Quantifizierung in Biopsie: Rhodanin pos. Hepatozyten		Nicht vorhanden	vorhanden		
Coeruloplasmin(g/L)		>0.2	0.1 – 0.2	<0.1	
Relevante Mutation		keine	1		2

(Adaptiert nach Ferenci et al 2003)

Zur Diagnostik wird häufig ein Scoringssystem wie der Ferenci Score verwendet (Tab. 3). Wenn nicht 4 oder mehr Punkte erreicht wurden, wird die Diagnostik stufenweise fortgesetzt. In der Regel werden zunächst Coeruloplasmin und freies Kupfer und die Kupferausscheidung im 24h Sammelurin (auf kupferfreies Sammelgefäß achten), Blutbild und Hämolyseparameter sowie Transaminasen bestimmt und eine Sonographie der Leber durchgeführt.

Wahrscheinlich besser als die klassische Schätzung des freien Kupfers in der Diagnostik ist die Bestimmung des relativen austauschbaren Kupfers (relative exchangeable Copper (REC)) als Anteil des exchangeable Copper CuEXC am gesamten Serumkupfer mit einem Cut off von 18,5 %.

**Präsentation mit akutem Leberversagen: Acute Liver Failure (ALF)**

Kinder und Jugendliche mit Morbus Wilson, die mit akutem Leberversagen vorstellig werden, zeigen häufig eine ausgeprägte Koagulopathie, nur mäßig erhöhte Transaminasen, unauffällige alkalische Phosphatase und schwere, Coombs-negative hämolytische Anämie. Mädchen sind häufiger betroffen, es kommt in den meisten Fällen rasch zu einer progredienten Nierenfunktionseinschränkung. Hier ist eine zügige Evaluation bzgl. Lebertransplantation angezeigt, die Mortalität ohne Transplantation wird mit über 80 % angegeben.

**Therapie**

Ziel der Therapie im Fall eines Morbus Wilson ist die Entfernung des überschüssigen Kupfers durch Blockade der Kupferaufnahme durch Zink bzw. Chelatorentherapie mit D-Penicillamin/Trientin, wobei eine zusätzliche Verschlechterung der Symptome durch die initiale Kupferfreisetzung vermieden werden sollte. Übliche Therapieoptionen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Der Therapiebeginn geschieht daher üblicherweise einschleichend (start low, go slow, Steige-

**Tabelle 4: Therapieoptionen**

	D-Penicillamin	Trientin 2 HCL	Trientin 4 HCL	Zink
Aufbewahrung	Nicht > 25 C°	Keine Anforderungen	Keine Anforderungen	Nicht > 25 C°
Dosierung Kinder und Jugendliche	10 – 20 mg pro kg Körpergewicht	ab 5 J.: 400 – 1000 mg (2 – 5 Kapseln)	ab 5 J.: 225 – 600 mg (1 1/2 – 4 Tabletten)	1 – 6 J.: 2 x 25 mg 6 – 16 J < 57 kg: 3 x 25 mg > 16. J. oder > 57 kg: 3 x 50 mg
Dosierung Erwachsene	10 –20 mg pro kg Körpergewicht	800 – 1600 mg (4 – 8 Kapseln)	450 – 975 mg (3 – 6 Filmtabletten)	50 mg 3 x täglich mit einer Maximaldosis von 50 mg 5 x täglich
Nebenwirkungen	Geschmacksstörungen, Inappetenz, Übelkeit, Durchfall, Bauchschmerzen, Knochenmarksuppression, Haut- und Schleimhautkomplikationen Protein-/ Hämaturie, gastrointestinale Blutun- gen, Myasthenes Syndrom	Übelkeit, Ausschlag, aplastische oder sideo- blastische Anämie, Tremor, Dystonie	Übelkeit, Ausschlag, Pruritus sideroblasti- sche Anämie	Leukopenie, sideroblasti- sche Anämie

zung alle 4–7 Tage), um eine neurologische Verschlechterung der Beschwerden (beschrieben bei über 10 % der Patienten) zu vermeiden.

Ca 1/3 der Patienten mit D-Penicillamin erfahren im Verlauf der Behandlung unerwünschte Nebenwirkungen, die einen Therapie-wechsel erfordern, hierzu gehören frühe Reaktionen mit Fieber und Hauterscheinungen, Lymphadenopathie, Neutro-/Thrombopenie sowie Proteinurie. Langfristig bedenklich sind sog. „Lupus-like-Syndrome“ mit Hämaturie, Proteinurie, Thrombopenie, Hautveränderungen wie Elastosis perforans serpiginosa, Cutis laxa, Pemphigus, Lichen planus oder Stomatitis aphthosa.

Im Gegensatz hierzu ist die Therapie mit Trientin selten von Nebenwirkungen geprägt, wenn treten diese als Allergie, Muskel- und Gelenkschmerzen, Krämpfe oder sideroblastische Anämie auf, so dass inzwischen auch Trientin international primär eingesetzt wird. Trientin wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 5 Jahren oder darüber bei bestehender D-Penicillamin-Unverträglichkeit. Für kleinere Kinder, Patienten mit Schluckbeschwerden und anderen Patienten, die davon profitieren können, sind in Kürze neben den 200 mg Kapseln auch deutlich kleinere 100 mg Kapseln verfügbar.

Zink wird üblicherweise bei präsymptomatischen Patienten, die im Rahmen eines Familienscreening auffallen, eingesetzt und reduziert in supraphysiologischen Dosen die Aufnahme von Kupfer aus der Nahrung. Inwiefern eine Kombinationstherapie von Zink und Chelator entweder parallel oder sequentiell einen zusätzlichen Nutzen birgt, wird diskutiert. Patienten mit schwerer Zirrhose und portaler Hypertension sowie neurologischen oder psychiatrischen Symptomen sollten außerdem eine symptombezogene Therapie erhalten.

Nur selten ist eine Lebertransplantation erforderlich, allerdings stellt diese die wichtigste Option für Patienten mit Leberzirrhose und akutem Leberversagen (siehe oben) dar. Hier kann eine Chelatorentherapie unter engmaschiger Überwachung in einem Lebertransplantationszentrum eingesetzt werden inkl. der frühen Entscheidung zur Listung für eine Transplantation.

### Monitoring

Das Monitoring erfolgt initial in der Regel wöchentlich, insbesondere während der Eindosierung der Chelatoren, anschließend nach Therapieansprechen alle 6 Monate. Die Kupfer-Ausscheidung im 24h-Sammelurin steigt während der Chelatoren-Therapie zunächst an und fällt dann im Verlauf wieder ab.

Während der Erhaltung werden 200–500µg/d angestrebt. Nach der initialen Entkupferung ist hier oft eine reduzierte Dosis und/oder Zinktherapie möglich. Die klinische Situation stabilisiert sich unter Behandlung üblicherweise innerhalb von 6 – 18 Monaten.

Bei niedrigerer Kupferausscheidung im Verlauf wird bei normalisierten Leberfunktionsparametern von einer Überdosierung der Chelatbildner (oder selten akuter Incompliance der letzten Tage) ausgegangen, bei anhaltend oder erneut pathologischen Leberfunktionsparametern sollte eine Unterdosierung bzw. unzureichende Therapieadhärenz vermutet werden.

Die Überwachung der Therapie mit Zink zeigt supraphysiologische Zinkwerte (über 125mg/dl) im Serum und eine hohe Zinkausscheidung im Urin (i.d.R. 1 – 2g tgl, die Kupferausscheidung ist hierbei niedrig (<75µg/d)).

Bei Beendigung der Therapie/Incompliance kommt es mit zeitlicher Latenz erneut zu Symptomen und einem Rezidiv der Erkrankung. Dieses muss stets im Gespräch betont werden, da die Patienten oft über Jahrzehnte asymptomatisch sind.

### Prognose und Ausblick

Bei frühzeitiger Behandlung und präsymptomatischen Patienten ist die Prognose sehr gut, allerdings erfordert die lebenslange Therapie eine gute Therapieadhärenz, regelmäßige Überwachung sowie Screening auf Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen. Es ist wichtig bei Diagnose ein Familienscreening erstgradiger Verwandter durchzuführen, da die Prognose bei Vorstellung mit akutem Leberversagen deutlich schlechter ist und mit den dargestellten Medikamenten effektive Behandlungsoptionen bestehen.

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Jan de Laffolie,  
MME, MA  
Pädiatrische Gastroenterologie  
Zentrum für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin  
Allgemeine Pädiatrie  
Universitätsklinikum Gießen  
Feulgenstr. 10-12  
35392 Gießen  
www.ukgm.de

# Neurologische Frührehabilitation

## Robotergestützte Gangtherapie im Vivantes Klinikum Spandau

Die neurologische Frührehabilitation (NFR) behandelt Patienten mit neurologischen Erkrankungen, darunter schwer betroffene Patienten nach Schlaganfall, Hirnblutung oder mit Querschnittslähmung. Die neurologische Frührehabilitation schließt sich an die Akutbehandlung an und hat neben der medizinischen Stabilisierung die Wiederherstellung oder Kompensation erlittener Funktionsdefizite wie Bewegungsstörungen oder Lähmungen zum Ziel. Im Vivantes Klinikum Spandau sind stationäre und mobile Exoskelette zur Gangtherapie integraler Bestandteil der Behandlungskonzepte.



Die Arbeit erfolgt im multiprofessionellen Team, in dem sich Ärzte, Therapeuten und Pflegekräfte unter Einbeziehung der Patienten und deren Angehörigen über realistische Rehabilitationsziele bis zum Ende des stationären Aufenthaltes verständigen.

Etwa zwei Drittel der Patienten in der NFR haben Einschränkungen der Mobilität (Gangstörungen). Entsprechend gehört die Wiedererlangung der Steh- und/oder Gehfähigkeit zu den wesentlichen Zielen in der NFR. Immobilität kann durch respiratorische und kardiovaskuläre Funktionsstörungen zu erhöhter Mortalität führen, weiterhin zu Blasen-Mastdarm-Störungen, vermehrtem Körpergewicht, Osteopenie/-porose oder Hautschädigungen durch Druckläsionen. Im Hinblick auf die Mobilität bemerkte ein auf Gangrehabilitation spezialisierter Neurologe und Rehabilitationsmediziner aus Berlin: „Wer gehen lernen will, muss gehen und sollte mindestens 500 Schritte pro Tag zurücklegen!“ (Prof. Dr. med. Stefan Hesse, pers. Mitteilung). Dieses Zitat bringt zum Ausdruck, dass in erster Linie physiologische Bewegungen in hoher Wiederholungsrate dem geschädigten Nervensystem die Möglichkeit geben, sich funktionell relevant neu zu organisieren. Die Schwere der Funktionsdefizite verhindert jedoch oft die notwendige Mobilisierung der Patienten, oder lässt diese nur unter hohem zeitlichem oder personellem Einsatz und dadurch oft mit nur begrenzter Effektivität zu.

Hier kommt zunehmend die Robotik mit Endeffektorgeräten und Exoskeletten zur Gangtherapie zum Einsatz. Diese Roboter können sensorbasiert und motorbetrieben durch sich bewegende Fußplatten (Endeffektorgeräte) oder durch die Beine umgreifende Orthesen (Exoskelette), die Hüftgelenke, Knie und z. T. auch die Sprunggelenke adaptiert an eine ggf. noch vorhandene Restfunktion

bewegen und die Mobilisation des Patienten unterstützen.

Exoskelette zur Gangtherapie können entweder als Therapiegerät oder als Hilfsmittel zugelassen sein. Als Therapiegerät können Sie in einer Klinik oder einer ambulanten Einrichtung im Kontext eines therapeutisch geführten Gangrehabilitationsprogramms eingesetzt werden. Als Hilfsmittel dienen sie betroffenen Patienten mit bleibenden Defiziten zur Unterstützung der Mobilität, auch spezieller Funktionen im Alltag (z. B. Gehen, Treppe steigen, Aufrichten). Es gibt unterschiedliche Exoskelette zur Unterstützung des Stehens und Gehens. Ein Großteil der entwickelten Exoskelette befindet sich noch im Stadium vor der Zertifizierung (CE-Zertifizierung), ist also auf dem deutschen Markt noch nicht zur Anwendung beim Patienten verfügbar.

Prinzipiell unterscheiden sich Exoskelette hinsichtlich Gewicht (13 - 80 Kg) und Preis, Anwendbarkeit als Therapiegerät oder Hilfsmittel, der Antriebsquelle (Strom oder Druckluft), der Transportmöglichkeit, dem Vorhandensein eines Akkus bzw. dessen Kapazität, der Möglichkeit Treppen zu steigen, der Anzahl der unterstützten Gelenke, sowie dem Vorhandensein von Gleichgewichtssensoren oder der Notwendigkeit der Verwendung von Unterarmgehstützen oder einer zusätzlichen, sicheren Aufhängung.

Die neben den bisher genannten mobilen Exoskeletten ebenfalls zur Verfügung stehenden stationären Exoskelette (Lokomat®, Erigo®) ermöglichen es auch schwerst betroffenen, aber medizinisch ausreichend stabilen Patienten mit einem hohen Grad an Unterstützung durch das Gerät gewichtsentlastet mit physiologischen Gangmustern zu behandeln. Mit niedrigerem Unterstützungs- und Stabilisierungsbedarf im Hinblick auf die Mo-



Dr. med. Anatol Kivi



Prof. Dr. med. Jörg Wissel

*Tabelle: Übersicht über CE-zertifizierte Exoskelette zur Gangrehabilitation und Exoskelette als anerkannte Hilfsmittel*

Therapiegerät	
Name	Hersteller
FreeWalk	Free Bionics
FreeGait	BAMA Teknoloji
HAL	Cyberdyne
EksoNR	Ekso Bionics
ExoAtletII	ExoAtlet Global SA
Hank	Gogoa
Indego	Ekso Bionics
Keeogo	B-Temia
Rex	Rex Bionics Pty
Atalante X	Wandercraft

Hilfsmittel	
Name	Hersteller
Indego	Ekso Bionics
ReWalk	ReWalk/Lifeward



Quelle: EksoNR Exoskelett © Ekso Bionics

bilität können Patienten mit mobilen Exoskeletten behandelt werden, die ebenfalls Vertikalisieren, physiologische Gangmuster anwenden und das Gehen in einem Maße unterstützen, wie es individuell erforderlich ist. Das Ausmaß der Unterstützung kann dann im Verlauf mit klinischer Besserung angepasst werden. Für den Einsatz von Exoskeletten nach Schlaganfall, Querschnitt und einigen anderen mit Gangstörungen assoziierten neurologischen Erkrankungen, liegen vor allem für Verbesserungen in den Domänen Ganggeschwindigkeit, Schrittlänge und Schrittfrequenz (Kadenz) inzwischen eine Vielzahl an wissenschaftlichen Publikationen vor (Übersicht in: Rodríguez-Fernández et al., 2021). Der weitaus größte Teil der klinischen Studien mit Exoskeletten für neurologische Erkrankungen untersuchte jedoch Patienten in chronischen Stadien, deren Schädigungszeitpunkt bereits mindestens 6-12 Monate zurücklag. In dieser chronischen Phase nach einer Schädigung im Zentralnervensystem hat die Fähigkeit neuronaler Netzwerke in Gehirn und Rückenmark, sich in funktionell günstiger Hinsicht zu reorganisieren, deutlich abgenommen (Bernhardt et al., 2017). In der NFR bietet sich die Chance, innerhalb der ersten 3-6 Monate nach Schädigung des Zentralnervensystems in einem dynamischen und veränderungsbereiten neuronalen Netzwerk durch optimale Therapie unter Einschluss auch der Gangrobotik ein Maximum an funktionell relevanten Verbesserungen zu erreichen.

Ein häufig begrenzender Faktor für eine Therapie mit mobilen Exoskeletten ist eine gestörte Gleichgewichtsreaktion bei Patienten nach Schädigung von Gehirn oder Rückenmark, sodass das für die Therapie im Exoskelett eine stabilisierende Hilfsperson und/oder Unterarmgehstützen erforderlich sind. Gleichgewichtsreaktionen beim Gesunden erfolgen reflexartig und entziehen sich daher überwiegend der willkürlichen Kontrolle.

Das Vivantes-Klinikum Spandau ist seit Sommer 2023 Studienzentrum in einer internationalen multizentrischen randomisiert-kontrollierten Studie, die die Wirksamkeit eines französischen Exoskeletts auf die Gehfähigkeit in einer frühen Phase nach Schlaganfall untersucht (innerhalb von 3 Monaten nach Schlaganfall).

Mit den stationären Exoskeletten und dem mobilen Exoskelett EksoNR von Ekso Bionics und nun dem balancierten Exoskelett der Firma Wandercraft steht in der NFR im Vivantes Klinikum Spandau damit ein europaweit nahezu einzigartiges Portfolio für eine moderne gerätegestützte Gangrehabilitation für Patienten mit neurologischen Erkrankungen zur Verfügung. Die Gangroboter werden mit allen konventionellen physiotherapeutischen Behandlungen, aber auch mit rehabilitationsfördernden nicht-invasiven Elektrostimulationsverfahren von Gehirn oder Rückenmark, sowie lokalen Behandlungen von spastischen Beinmuskeln mittels Botulinumtoxin in individuell zurechtgeschnittenen und zielorientierten Therapieplänen multimodal kombiniert.

Die Gangroboter kommen in Spandau jedoch nicht nur bei stationären akut betroffenen Patienten zum Einsatz. Das Klinikum bietet diese hochspezialisierte Therapie auch geeigneten ambulanten Patienten nach Schlaganfall, Hirnblutung, Querschnittlähmung oder erworbenen oder angeborenen Koordinationsstörungen wie z. B. Zerebralparese oder Ataxie nach einer Probesitzung zur Überprüfung der Indikation an. Auf diese Weise profitieren auch u. U. langjährig betroffene immobile Patienten von der gerätgestützten vertikalierenden und hoch-repetitiven Therapie, die für das geschädigte Nervensystem auch im chronischen Stadium unter Anwendung physiologischer Gangmuster ein Anreiz für eine funktionell relevante Re-Organisation im Zentralnervensystem sein kann.

Im Frühjahr 2024 stellt die Firma Ekso Bionics im Vivantes Klinikum Spandau ein weiteres Exoskelett vor, das für Patienten mit Gangstörungen durch neurologische Erkrankungen als Hilfsmittel verordnet werden kann. Das Ekso Indego Personal ist zugelassen für Menschen mit Querschnittsverletzungen des Rückenmarks ab der oberen Brustwirbelsäule. Die Vorteile des Gerätes liegen in seiner Benutzerfreundlichkeit mit geringem Gewicht (13

Kg) und der Möglichkeit, das Exoskelett in einer Reisetasche oder einem Koffer transportieren zu können. Der Hersteller des Gerätes ist bereits langjährig auf dem Markt mit einem stetig weiterentwickelten Therapie-Exoskelett und konnte nun seine Erfahrung und Kompetenz in die Entwicklung des Ekso Indego Personal einfließen lassen. Mit der Anwendung von Exoskeletten als Hilfsmittel für den Alltag bietet sich für Patienten die Möglichkeit, die positiven Effekte der Vertikalisierung durch täglichen Einsatz zu verstetigen, dadurch Komplikationen durch Immobilisation zu vermeiden und v. a. die Lebensqualität durch eine verbesserte Partizipation am gesellschaftlichen Alltag deutlich zu steigern.

#### Literatur:

Rodríguez-Fernández A, Lobo-Prat J, Font-Llagunes JM. Systematic review on wearable lower-limb exoskeletons for gait training in neuromuscular impairments. *J Neuroeng Rehabil.* 2021 Feb 1;18(1):22.

Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed Definitions and a Shared Vision for New Standards in Stroke Recovery Research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2017;31(9):793-799. doi:10.1177/1545968317732668



Quelle: EksoNR Exoskelett © Ekso Bionics



Quelle: EksoNR Exoskelett © Ekso Bionics

#### Informationen

- **Dr. med. Anatol Kivi**  
 Abteilung für neurologische Rehabilitation und physikalische Therapie und Oberarzt Klinik für Neurologie mit Stroke Unit  
 Vivantes Klinikum Spandau  
 Neue Bergstraße 6  
 13585 Berlin Spandau
- **Prof. Dr. med. Jörg Wissel**  
 Chefarzt der Neurologischen Rehabilitation und Physikalischen Therapie  
 Vivantes Klinikum Spandau  
 Neue Bergstraße 6  
 13585 Berlin Spandau  
[www.vivantes.de/klinikum-spandau/neurologische-rehabilitation/team](http://www.vivantes.de/klinikum-spandau/neurologische-rehabilitation/team)

# Digitale Therapieführung in der Hämophilie

Die digitale Therapieführung mit Unterstützung von Patienten-Apps gewinnt im Bereich der Behandlung von seltenen und chronischen Erkrankungen immer mehr an Bedeutung. Gesundheits-Apps ermöglichen Steuerung und Dokumentation der Therapie auch dann, wenn Behandlungseinrichtung und Patient räumlich weit voneinander entfernt sind. Den chronisch kranken Patienten soll mit diesem digitalen Angebot ein möglichst beschwerdefreies Leben ermöglicht werden. Der Einsatz von Patienten-Apps hat sich mittlerweile bei vielen unterschiedlichen Erkrankungen bewährt. Auch Hämophilie-Patienten können von dieser modernen Technologie profitieren.

## Einleitung

Die Hämophilie ist die älteste bekannte Gerinnungsstörung. Sie wird auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin (Überträgerin) der Hämophilie B eine Vererbung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte. Betroffenen Patienten fehlt der Gerinnungsfaktor VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B). Durch diesen Mangel ist die Blutungsstillung beim Patienten stark verzögert. Blutungen treten nicht nur bei Verletzungen, Operationen und anderen Eingriffen auf, sondern auch spontan ohne erkennbaren Anlass. Betroffen sind besonders die Gelenke (Sprunggelenke, Knie, Ellbogen), in die es ohne prophylaktische Behandlung zu ca. 20 bis 40 Einblutungen pro Jahr kommt. Diese müssen umgehend mittels intravenöser Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden.

Unbehandelt würden neben den fatalen Folgen von inneren Blutungen insbesondere wiederkehrende Blutungen in Gelenke frühzeitig einen Gelenkschaden bedingen und dadurch zu erheblichen Einschränkungen führen. Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren wird vor allem bei Kindern mit schwerer Verlaufsform regelmässig als Dauerbehandlung (Prophylaxe) im Rahmen der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung“ mit einem festgelegten Dosierintervall durchgeführt und in der Regel vor allem bei schwerer Ausprägung im Erwachsenenalter fortgeführt. Das heißt, die Patienten (bei kleineren Kindern die Erziehungsberechtigten) spritzen sich das Medikament nach einer Anlernphase gemäß ärztlicher Anleitung selbst. So können diese Patienten Blutungen vorbeugen bzw. in der akuten Situation schnellstmöglich handeln. Unter einer gut durchgeführten, regelmäßigen Prophylaxe können spontane Blutungen ganz oder auf eine niedrige Anzahl pro Jahr reduziert werden. Ziel der ärztlichen Betreuung und Beratung ist es deshalb zunehmend, die Betroffenen in der selbständigen Durchführung der Therapie zu unterstützen. Dazu gehört nicht nur die Applikation der Infusion selbst, sondern auch die Erkennung von Blutungen und deren Folgeschäden, eine Integration der Therapie in den Lebensalltag und die Teilnahme an risikoadaptierten sportlichen Betätigungen.

## Elektronische Dokumentationssysteme

In Deutschland besteht eine gesetzliche Verpflichtung zur Dokumentation der Hämophilietherapie gemäß des Transfusionsgesetzes (TFG §14). Jede Dosis des Gerinnungsfaktors muss mit Zeitpunkt und Grund für die Gerinnungsfaktorengabe protokolliert und an die Behandlungseinrichtung übermittelt werden. Diese Dokumentation bildet die Grundlage für die Therapieüberwachung durch den behandelnden Arzt und wird auch für Nebenwirkungsmeldungen und die Rückverfolgung von Arzneimittelchargen herangezogen. Parallel dazu wird gemäß Transfusionsgesetz (TFG) auch am Hämophiliezentrum die ausgegebene Menge Gerinnungsfaktor durch den behandelnden Arzt dokumentiert. Diese Dokumentation liefert einen lückenlosen Nachweis über den Verbrauch der Gerinnungsfaktorprodukte. Um diesen Vorgaben und Regularien gerecht werden zu können, bieten Smartphone-Apps eine wenig zeitintensive und zuverlässige digitale Unterstützung für Arzt und Patient. Auch die wissenschaftliche Forschung profitiert von der Digitalisierung in der Medizin.

Ein etabliertes System ist Haemoassist®, das seit 2008 verfügbar ist. Das System wird von der Firma Statconsult GmbH mit Unterstützung und im Auftrag von Pfizer betrieben, und ist für die Dokumentation aller Hämophilieprodukte geeignet. Die Erfüllung aller Normen zu Datenschutz und Datensicherheit wird regelmäßig unabhängig geprüft. Haemoassist® kann die Dokumentationsqualität der Hämophilie-Behandlung wie auch die Therapietreue verbessern. Der behandelnde Arzt kann bei Auffälligkeiten umgehend reagieren und intervenieren (Abb. 1 und 2).

Dafür stehen zahlreiche praxisorientierte Auswertungen zur Verfügung, die auch das Gespräch mit dem Patienten über notwendige Therapieanpassungen unterstützen. Durch die einfache Bedienung ist diese Smartphone-App für alle Altersklassen geeignet. Das bietet insbesondere Vorteile für ältere oder bewegungseingeschränkte Patienten. Weiterhin können elektronische Dokumentationssysteme die Masse der Real-World-Daten bewältigen, die das Deutsche Hämophilieregister zur weiteren Auswertung erhalten soll. Hierbei ist die hohe Datenqualität besonders wichtig. Durch ständige Weiterentwicklung, die auch in Zukunft fortgesetzt werden soll,



Dr. med. Georg Goldmann



Prof. Dr. med. Andreas Tiede



Alle Informationen über Blutungen und Faktorgaben von Seiten des Patienten stehen mit zusätzlichen Informationen (wie Fotografien von Blutungen) zur Verfügung, die sich anzeigen lassen, indem der Mauszeiger über die entsprechende Blutungszone bewegt wird.

Abbildung 1: Blutungskontrolle

hat sich Haemoassist® zu einem umfassenden Hämoophilie-Therapiemanagement-Tool entwickelt.

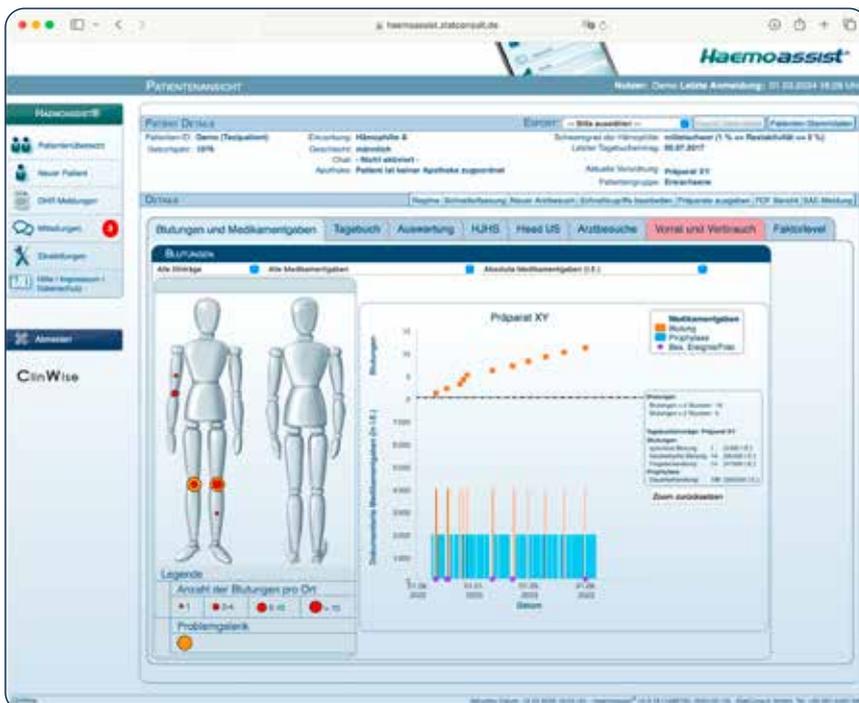
Die derzeit üblichen Prophylaxe-Regime bei der intravenösen Faktorthherapie zielen darauf ab, dass die FVIII- bzw. FIX-Aktivität im Blut des Patienten bei schwerer Hämophilie in der Regel mindestens 3 bis 5 % erreichen soll. Liegt der Wert darunter, besteht ein erhöhtes Risiko von Einblutungen in die Gelenke. Die Dauer zwischen Injektion und Erreichen des Talspiegels, bei dem eine erneute Injektion notwendig wird, hängt unter anderem von der Dosierung und der individuellen Halbwertszeit ab. Die Dosierung orientierte sich in der Vergangenheit in der Regel überwiegend am Körpergewicht des jeweiligen Patienten.

Inzwischen ist bekannt, dass unterschiedliche Faktoren Einfluss auf die Faktor-Halbwertszeit nehmen: Die körperliche Aktivität des Patienten,

die persönliche Lebensführung, die Zielgelenke und der Blutungsphänotyp sind entscheidend bei der individuellen Therapiesteuerung. Diese relevanten Parameter erschweren die persönliche Bewertung und Einschätzung durch den Patienten, ob seine aktuelle Faktor-Aktivität ausreichend ist, insbesondere bei Verletzungen oder sportlicher Aktivität. Seit 2023 steht ein Pharmakokinetik-Modul zur Verfügung, das eine weitere Individualisierung der prophylaktischen Therapie ermöglicht.

### Erstellung eines individuellen Pharmakokinetik-Profiles (Abb. 2)

Mit Hilfe einer webbasierten Anwendung können Ärzte auf Basis von nur wenigen Blutproben Informationen über die individuelle Halbwertszeit des je-



- Behandlungsdokumentation und -analyse anhand von Grafiken, Statistiken und Tools
- Benachrichtigungsfunktion bei therapiemodifizierten Ereignissen, z. B. 3 Blutungen innerhalb von 7 Tagen oder dreimalige Blutung in einer Körperregion
- Überblick über Tagebucheinträge

Abbildung 2: Behandlungsdokumentation

Abbildung 3: Verbesserung der Protokollierungsrate und Therapietreue durch Haemoassist® bei 100 Patienten des Hämophilie-zentrums Bonn



### Vorteile der App-basierten Datenerhebung:

- Die Therapieadhärenz kann durch die App verbessert werden.
- Die Hämophilie-Therapieforschung kann von den in der App gesammelten Real-World-Daten und der hohen Datenqualität profitieren, insbesondere da das System offen für alle Präparate ist.
- Mit elektronischen Dokumentationssystemen erfolgt eine genauere und schnellere Dokumentation als mit Papiertagebüchern.
- Insbesondere ältere und/oder bewegungseingeschränkte, multimorbide Patienten profitieren von elektronischen Dokumentationssystemen.
- Die App vereinfacht und beschleunigt die Analyse und Auswertung von Therapiedaten und erlaubt dem Arzt, schneller auf außergewöhnliche Ereignisse zu reagieren und Therapieanpassungen vorzunehmen.
- Erstellung eines individuellen Pharmakokinetik-Profiles.

weiligen Blutgerinnungsfaktors bei Patienten mit Hämophilie A oder B ermitteln. So lassen sich individuelle Behandlungspläne simulieren und visualisieren, was die Abstimmung zwischen Arzt und Patient fördert, und das Verständnis des Patienten um seine Erkrankung und der entsprechenden Therapie unterstützt. Damit kann die Wirksamkeit der Behandlung verbessert und Injektionsintervalle angepasst werden. Das bedeutet mehr Lebensqualität, eine erleichterte Therapiesteuerung und verbesserte Compliance. Die Patienten-Applikation ermöglicht es den Betroffenen, ihren individuell berechneten Faktorspiegel jederzeit abzurufen und mit dieser mobilen Sicherheit ihren Alltag zu gestalten. Patienten haben mit Unterstützung dieser Anwendung jederzeit einen Überblick über den aktuellen Faktorspiegel, der auch für einige Stunden im Voraus berechnet werden kann, um beispielsweise anstehende körperliche Aktivitäten optimal eingestellt realisieren zu können. Wichtige Ereignisse wie Blutungen oder Injektionen werden mit der integrierten Kalenderfunktion zuverlässig dokumentiert – und auch die jährliche Blutungsrate lässt sich mit der Haemoassist®-App darstellen. Die neue mobile Anwendung intensiviert die Abstimmung zwischen Arzt und Patient – eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung in der Hämophilie. Zusätzlich erhöht diese Form der online-Kontrolle die persönliche Sicherheit bezüglich der Blutungsprophylaxe und erlaubt eine individuelle und damit genauere Bestimmung der Dosierung sowie des Injektionsintervalls. Die Digitalisierung kann dazu bei-

tragen, die Wirksamkeit der Therapie zu verbessern, ggf. Injektionsintervalle anzupassen und damit in einigen Fällen Injektionen reduzieren. Darüber hinaus trägt die bildliche Darstellung des berechneten Faktorspiegels zu einer Verbesserung der Compliance bei. Nach bisherigen Erfahrungen ist die Bedienung der App unkompliziert; die Technologie wird von den meisten Patienten sehr gut angenommen und erfolgreich Therapie-begleitend eingesetzt.

### Therapievorteil durch Smartphone-Apps

Das Hämophiliezentrum Bonn untersuchte in einer Interimsanalyse, wie sich die Nutzung von Haemoassist® auf die Therapietreue und Dokumentationsrate auswirkt. Dazu wurden Daten von 100 Patienten des Zentrums ausgewertet (Abb. 3), die die App seit 6 bis 12 Monaten nutzten. 23 % hatten zuvor keine Protokollierung durchgeführt, 67 % in den letzten 3 Jahren regelmäßig mittels Papiertagebuch. Die Therapietreue (Einhaltung des Prophylaxeregimes anhand der Dokumentation) stieg in der gesamten Kohorte mit der App um 21 %. Eine deutliche Verbesserung ergab sich v. a. bei Patienten zwischen 13 und 40 Jahren. Die Protokollierungsrate wurde auf 90 % gesteigert. Die Protokollierung von Blutungen stieg um 16 %. Auch am Hämophiliezentrum der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) zeigte sich eine Verbesserung der Dokumentationsqualität nach Umstellung auf die Haemoassist®-App. Dies zeigen individuelle Patientenfälle, deren Dokumentationsqualität nach der Umstellung 2 Jahre lang beobachtet wurde.

### Fazit

In der medizinischen Versorgung bzw. Therapiesteuerung von chronischen Erkrankungen und hier insbesondere von seltenen Erkrankungen wie der Hämophilie, werden Smartphone-Apps wie der Haemoassist® weiterhin eine wichtige Rolle spielen. Hierbei liegt der große Nutzen der App nicht nur in der elektronischen Datendokumentation, sondern wird zunehmend dazu dienen, den Patienten mit in die Therapieführung seiner Erkrankung einzubinden. Darüber hinaus wird zukünftig auch das Management neuer Therapieformen wie z. B. die Gentherapie in der Hämophilie die Therapiebegleitung deutlich vereinfachen und effizienter gestalten.

### Informationen

■ **Dr. med. Georg Goldmann**  
 Universitätsklinikum Bonn  
 Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin  
 Venusberg-Campus 1  
 53127 Bonn  
 www.ukbonn.de

■ **Prof. Dr. med. Andreas Tiede**  
 Medizinische Hochschule Hannover  
 Klinik für Hämatologie,  
 Hämostaseologie, Onkologie und  
 Stammzelltransplantation  
 Carl-Neuberg-Str. 1  
 30625 Hannover  
 www.mhh.de

# Update: Prävention von RSV-Erkrankungen im Säuglings- und Kindesalter

Das Respiratorische Synzytial-Virus (RSV) ist einer der häufigsten Erreger schwerer Infektionen der unteren Atemwege bei Säuglingen und Kleinkindern und der häufigste Grund für Hospitalisierungen in der Infektsaison. Da in dieser vulnerablen Gruppe einer hohen Krankheitslast nur eingeschränkte therapeutische Möglichkeiten gegenüberstehen, kommt der Prävention eine besondere Bedeutung zu.

## Einleitung

Das Respiratorische Synzytial-Virus ist ein RNA-Virus aus der Familie der Pneumoviridae, das sich in den zilienträgenden Epithelzellen der Atemwegsschleimhäute vermehrt. RSV ist hochansteckend und wird hauptsächlich durch Tröpfcheninfektion, aber auch indirekt über kontaminierte Hände, Gegenstände und Oberflächen übertragen, wo der Erreger bis zu mehreren Stunden infektiös bleiben kann.

In die Lipidhülle des RS-Virus sind Glykoproteine eingelagert, darunter ein Fusions- (F-) und ein Adhäsions- (G-) Protein. Die viralen Subtypen RSV A und RSV B werden anhand des G-Proteins unterschieden. Das F-Protein ist im Rahmen der viralen Replikation auch entscheidend an der namensgebenden Synzytienbildung beteiligt. Durch Inflammationsreaktion, gesteigerte Schleimproduktion und Ödeme sowie durch Zelldetritus, der bei der Abschilferung des Epithels entsteht, kommt es zur Obstruktion einzelner Atemwegsabschnitte und zu Airtrapping mit lokalen Atelektasen.

Typischerweise beginnt die RSV-Infektion nach einer Inkubationszeit von 2-8 Tagen in den oberen Atemwegen mit Rhinorrhoe und nicht-produktivem Husten. Im weiteren Verlauf kann die Erkrankung, insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern, zu einer Infektion der unteren Atemwege mit Bronchiolitis oder Pneumonie fortschreiten, die je nach Alter, Komorbiditäten, Umwelteinflüssen und früheren Infektionen unterschiedlich schwer verläuft. Betroffene sind meist 3-8 Tage ansteckend, häufig schon vor dem Symptombeginn.

Die Infektionen sind meist selbstlimitierend. Die Epithelzellen regenerieren sich innerhalb von 4-8 Wochen. Reinfektionen sind häufig, auch da eine langfristige Immunität nicht besteht, wobei die Primärinfektion in der Regel am stärksten ausfällt.

War lange eine passive Immunisierung nur bei Frühgeborenen und pädiatrischen Risikopatienten möglich, steht nun seit der Zulassung des monoklonalen Antikörpers Nirsevimab im November 2022 diese Option auch für gesunde Reifgeborene zur Verfügung. Da diese den größten Anteil der wegen RSV hospitalisierten Säuglinge ausmachen,

scheint eine Ausweitung der Präventionsstrategie auf alle Säuglinge sinnvoll und wird derzeit diskutiert.

## Epidemiologie und Therapie

RSV kommt weltweit und in jedem Lebensalter vor und zeigt deutliche saisonale Infektionsspitzen in der kalten Jahreszeit, die abhängig von regionalen Besonderheiten divergieren. Der Beginn variiert von Jahr zu Jahr um mehrere Wochen. In der nördlichen Hemisphäre findet sich eine saisonale Häufung in den Wintermonaten, meist über etwa 5 Monate, zwischen November und April, häufig mit einem Gipfel im Januar und Februar. Während der SARS-CoV-2-Pandemie veränderte sich die Epidemiologie bedingt durch die Maßnahmen zur Eindämmung der Pandemie: Nachdem die Saison 2020/2021 nahezu vollständig ausgeblieben war, erlebten wir 2021/2022 eine starke und deutlich verfrühte Saison, a.e. aufgrund geringerer Immunität. Seitdem kann eine zunehmende Rückkehr zur früheren Saisonalität beobachtet werden.

Laut WHO sind weltweit etwa 63 % der akuten Atemwegsinfektionen bei Säuglingen und Kleinkindern RSV-bedingt. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern kommt es gehäuft zu schweren Verläufen einer RSV-Infektion mit Bronchiolitis oder Pneumonie mit Hospitalisierung. So waren in der Saison 2021/22 von den Kindern mit RSV-bedingter Hospitalisierung 81 % unter 2 Jahren - davon 66 % Säuglinge.

Ein besonders hohes Risiko für schwere RSV-Verläufe haben insbesondere Frühgeborene sowie Kinder mit bestehenden Grunderkrankungen oder einem chronischen Lungenleiden (z. B. bronchopulmonale Dysplasie, Mukoviszidose), schweren (angeborenen) Herzfehlern, Immundefizienz, neuromuskulären oder einigen syndromalen Erkrankungen (z. B. Trisomie 21). In diesen Gruppen ist auch die Letalität erhöht. Während bei Patienten ohne Risikofaktoren etwa 0,2 % der Fälle tödlich verlaufen, sind es bei Frühgeborenen rund 1,2 %, bei Patienten mit bronchopulmonaler Dysplasie 4,1 % und bei Patienten mit schweren angeborenen Herzfehlern 5,2 %.



Univ.-Prof. Dr. med.  
Markus Knuf



Dr. med. Matthias Werner

Dennoch sind fast drei Viertel der RSV-assoziiert hospitalisierten Säuglinge gesunde Reifgeborene. Aufgrund der hohen Inzidenz stellt RSV, insbesondere bei Säuglingen, auch eine relevante Belastung für das Gesundheitssystem dar. Englische Daten zeigen, dass etwa jeder fünfte Säugling unter 6 Monaten RSV-assoziiert medizinisch versorgt werden muss. Etwa 20 % dieser Säuglinge wurden laut dieser Erhebung stationär behandelt.

Eine kausale Therapie der RSV-Infektion ist nicht möglich. Neben einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr, können Nasenspülungen oder -tropfen zur Sekretmobilisation und in einzelnen Fällen auch eine Inhalation mit Bronchodilatoren sinnvoll sein. Bei schweren Verläufen können Sauerstoffgaben, eine Atemunterstützung mittels High-Flow-Therapie oder CPAP (continuos positive airway pressure) bis hin zu invasiver Beatmung notwendig werden. Bei Säuglingen sind überwachungspflichtige RSV-assoziierte Apnoen keine Seltenheit. Antiinfektive Therapien beeinflussen weder Dauer noch Ansteckungsfähigkeit der Erkrankung und bleiben bakteriellen Co- oder Sekundärinfektionen vorbehalten. Langzeitfolgen können wiederkehrende obstruktive Lungenerkrankungen sowie eine protrahierte Hyperreagibilität des Bronchialsystems sein.

## Immunsierung

Aufgrund fehlender kausaler Behandlungsmöglichkeiten sind präventive Maßnahmen zur Eindämmung der Ausbreitung von RSV-Infektionen und Vermeidung schwerer Verläufe von größter Bedeutung. An erster Stelle stehen Hygienemaßnahmen im häuslichen Umfeld und in Gemeinschaftseinrichtungen, insbesondere aber auch in medizinischen Einrichtungen zur Vermeidung nosokomialer Infektionen.

Daneben könnten verschiedene Ansätze zur Immunsierung einen Durchbruch in der RSV-Prävention bringen. Hier haben sich in den letzten Jahren grundlegende Neuerungen ergeben.

Mögliche Präventionsstrategien zum Schutz von Säuglingen vor einer RSV-Infektion umfassen die maternale Immunsierung sowie die passive Immunsierung der Säuglinge mit monoklonalen Antikörpern.

Eine aktive Impfung von Säuglingen und Kleinkindern ist derzeit nicht zugelassen, neuere Ansätze, beispielsweise mit einem intranasal applizierten attenuierten Lebendimpfstoff, befinden sich derzeit in Erprobung.

Lange stand mit dem bereits 1999 zugelassenen, gegen das F-Protein des RS-Virus gerichteten monoklonalen Antikörper Palivizumab nur ein einziger Ansatz zur passiven Immunsierung gegen RSV zur Verfügung. Dieser ist lediglich für pädiatrische Risikopatienten zugelassen und wird während der RSV-Saison monatlich intramuskulär injiziert. In der Regel werden 5 Injektionen in einer Saison verabreicht. Zu den zugelassenen Risikopatienten gehören Frühgeborene, die vor der vollendeten 35. Schwangerschaftswoche (SSW) geboren wurden sowie Kinder unter 2 Jahren mit schweren chronischen Lungen- oder Herzerkrankungen.

Seit 2023 sind zwei Impfstoffe zur aktiven Immunsierung gegen RSV zugelassen. Einer davon (Arexvy®, rekombinant, adjuvantiert) ist nur bei Erwachsenen ab 60 Jahren zugelassen und spielt damit in der Kinderheilkunde aktuell keine Rolle. Der bivalente, rekombinante Impfstoff Abrysvo® ist zusätzlich als maternale Immunsierung zur Verwendung bei Schwangeren zwischen SSW 24 und 36 zugelassen. Die Impfung von Schwangeren zum diaplazentalen Transfer von Antikörpern auf das Neugeborene wurde bereits für andere Impfungen untersucht und z. B. für die Impfung gegen Pertussis auch empfohlen. Da bis zur Geburt eventuell nicht ausreichend Antikörper übertragen wurden, profitieren Frühgeborene davon aber weniger. Zudem profitieren auch Säuglinge, die außerhalb der Saison geboren werden, weniger von einer maternalen Immunsierung, da diese nur für etwa 6 Monate anhält.

Eine aktive Immunsierung von Säuglingen und Kleinkindern hätte möglicherweise zwar das Potenzial für eine länger anhaltende Immunität, diese wäre jedoch nicht unmittelbar nach Geburt vorhanden und würde damit in den besonders vulnerablen ersten Lebensmonaten keinen Schutz bieten. Zudem ist aktuell kein solcher Impfstoff zugelassen; klinische Studien der Phase I und II mit attenuierten Lebendimpfstoffen laufen derzeit. Aktuell scheint daher die passive Immunsierung die geeignetste Möglichkeit der Prävention.

## Der monoklonale Antikörper Nirsevimab

Im November 2022 wurde mit Nirsevimab (Beyfortus®) ein weiteres Präparat zur passiven Immunsierung zugelassen. Nirsevimab ist ein langwirksamer monoklonaler Antikörper gegen das RSV-Fusionsprotein (F-Protein). Die Wirkdauer wird durch eine Modifikation der Fc-Region des Antikörpers mit einer dreifachen Aminosäuresubstitution (YTE), die eine verringerte Abbaurate des Antikörpers bedingt, deutlich verlängert. Dies ermöglicht einen ausreichenden Schutz für die gesamte RSV-Saison durch eine einmalige intramuskuläre Injektion. Anders als bei Palivizumab, gilt die Zulassung bei Nirsevimab für alle Neugeborenen und Säuglinge während ihrer ersten RSV-Saison und ist nicht auf Risikopatienten beschränkt. Für Säuglinge mit einem Körpergewicht < 5 kg wird eine einmalige Dosis von 50 mg empfohlen, für Säuglinge mit einem Gewicht ≥ 5 kg eine Dosis von 100 mg. Nirsevimab sollte vor Beginn der RSV-Saison angewendet werden oder ab

Abbildung: Klinische Studien zu Nirsevimab

Klinische Studien zu Nirsevimab																											
Gestationsalter bei Geburt (SSW)	Frühgeborene																Reifgeborene										
	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42						
																						<b>Phase IIb (2016)</b> 1453 gesunde FG ohne Indikation für Palivizumab (weltweit, 23 Länder Nord- und Südhalbkugel)					
																						<b>MELODY (Phase III; 2019)</b> 3012 gesunde späte FG und Reifgeborene ohne Indikation für Palivizumab (Nordhalbkugel und Südafrika)					
	<b>MEDLEY (Phase II/III; 2019)</b> 925 Frühgeborene < 35 SSW oder Säuglinge mit Risikofaktoren, für die Palivizumab indiziert war; Vergleich Palivizumab vs. Nirsevimab																										
																						<b>HARMONIE (Phase IIIb; 2022)</b> 8058 gesunde Früh- und Reifgeborene ab Gestationsalter 29+0 SSW ohne Indikation für Palivizumab. Nirsevimab vs. keine Intervention (Großbritannien, Frankreich, Deutschland)					

SSW: Schwangerschaftswoche, FG: Frühgeborene

Abbildung modifiziert nach Knuf M. Thieme Drug Report, Beyfortus® (Nirsevimab). Monat 2023; 1-12

**Tabelle: Primäre Endpunkte der HARMONIE-Studie**

Endpunkt	Nirsevimab (n=4037)		Keine Intervention (n=4021)		Wirksamkeit		Signifi- kanz
	n	%	n	%	RRR	95% CI	
RSV-LRTI Hospi- talisierung	11	0,3	60	1,5	83,2	67,8-92,0	<0,001
Sehr schwere RSV-LRTI Hospi- talisierung	5	0,1	19	0,5	75,7	32,8-92,9	0,004
LRTI Hospi- talisierung (alle Ur- sachen)	45	1,1	98	2,4	58,0	39,7-71,2	nicht an- gegeben

RSV: Respiratorisches Synzytial-Virus; LRTI: Infektion der unteren Atemwege;  
RRR: relative Risikoreduktion; CI: Konfidenzintervall.

der Geburt bei den Säuglingen, die während der RSV-Saison geboren werden und kann gleichzeitig mit anderen (aktiven) Impfstoffen verabreicht werden.

Nirsevimab wurde in einem umfangreichen, weltweiten klinischen Studienprogramm geprüft (Abb.).

In den randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien der Phase-IIb und Phase III (MELODY) konnte Nirsevimab jeweils den primären Endpunkt der Reduktion von medizinisch behandelten Infektionen der unteren Atemwege durch RSV (RSV- LRTI) in der Infektsaison bis 150 Tage nach einmaliger intramuskulärer Gabe von Nirsevimab im Vergleich zu Placebo erreichen. Bei Frühgeborenen ( $\geq 29$  bis  $< 35$  SSW) konnte das Risiko für RSV-LRTI um 70,1 %, die Hospitalisierungsrate um 78,4 % im Vergleich zu Placebo reduziert werden. Für gesunde späte Frühgeborene und Reifgeborene ( $\geq 35$  SSW) zeigte sich unter Nirsevimab ebenfalls eine relative Risikoreduktion für RSV-LRTI um 76,4 %, für RSV-bezogene Hospitalisierung um 76,8 %. Das Risiko für sehr schwer verlaufende RSV-LRTI mit notwendiger Sauerstoffgabe oder intravenöser Flüssigkeitszufuhr war um 78,6 % reduziert. Die Wirkung war unabhängig von Alter, Geschlecht, Ethnizität und geographischer Region und blieb über den Zeitraum von 150 Tagen nach Injektion stabil. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab unterschied sich nicht von Placebo.

In der randomisierten, doppelblinden Phase-II/III-Studie MEDLEY zeigte Nirsevimab bei Risikosäuglingen (Frühgeborenen  $< 35$  SSW und Säuglingen mit chronischer Lungenerkrankung oder hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler) im Vergleich mit Palivizumab ein vergleichbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil. Über 80 % dieser Säuglinge zeigten nach einer Einzeldosis Nirsevimab serologische Surrogatparameter, die mit einem RSV-Schutz assoziiert sind. Die Inzidenz der medizinisch behandelten RSV-LRTI war in der Nirsevimab-Gruppe niedriger (4/616; 0,6 %) als in der Palivizumab-Gruppe (3/309; 1,0 %), allerdings bei insgesamt niedriger Inzidenz.

### Die HARMONIE-Studie

Erst kürzlich wurden im New England Journal of Medicine die Ergebnisse der HARMONIE-Studie veröffentlicht (Drysdale SB et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. N Engl J Med 2023;389:2425-35). Diese praxisnahe, offene Phase-IIIb-Studie untersuchte bei 8058 gesunden Säuglingen ( $\geq 29$  SSW) aus Großbritannien, Frankreich und Deutschland, für die eine Palivizumab-Therapie nicht indiziert war, ob die einmalige passive Immunisierung mit Nirsevimab verglichen mit dem Standardvorgehen (keine Intervention) vor schweren RSV-Verläufen mit stationärem Aufenthalt schützt. Die Hälfte der Säuglinge erhielt eine Einzeldosis Nirsevimab (n=4037), die andere Hälfte keine Intervention. Unter Nirsevimab war die Inzidenz

der Hospitalisierungen durch RSV-LRTI um 83,2 % im Vergleich zu Säuglingen ohne RSV-Prävention reduziert (Tab.). Auch die Inzidenz sehr schwerer RSV-bedingter LRTI (definiert als Patienten mit Sauerstoffsättigung unter 90 % und Bedarf an Sauerstoffsupplementierung) war in der Nirsevimab-Gruppe um 75,7 % geringer. Die Inzidenz von Hospitalisierungen aufgrund LRTI jeglicher Ursachen war ebenfalls reduziert (Tab.).

Neben der hohen Wirksamkeit, konnte auch das positive Sicherheitsprofil von Nirsevimab aus den Zulassungsstudien unter den praxisnahen Bedingungen der HARMONIE-Studie

bestätigt werden. Die häufigste gemeldete Nebenwirkung bestand aus einem vorübergehenden Hautausschlag (0,7 %). Darüber hinaus wurden Fieber und Lokalreaktionen an der Injektionsstelle berichtet. Nach Einführung einer allgemeinen Impfstrategie mit Nirsevimab in Spanien im September 2023 zeigte sich in einer ersten Auswertung eine Effektivität von 70 % bezüglich der Vermeidung von Hospitalisierung bei RSV-LRTI (Lopez-Lacort M et al. Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024. Euro Surveill. 2024 Feb 8; 29(6): 2400046).

### Fazit für die Praxis

RSV-bedingte Infektionen der unteren Atemwege sind weltweit saisonal ein häufiger Grund für Hospitalisierung, insbesondere von Säuglingen. Bisher stand eine präventive Immunisierung nur für Frühgeborene und pädiatrische Risikogruppen zur Verfügung. Die passive Immunisierung mit Nirsevimab bietet nun die Möglichkeit, das Risiko von RSV-Infektionen in einer breiten Population von Neugeborenen und Säuglingen zu reduzieren. Die bisherigen Studien dazu sind vielversprechend, auch unter praxisnahen Bedingungen zeigte sich eine hohe Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil von Nirsevimab. Die regelhafte Immunisierung aller Säuglinge in ihrer ersten RSV-Saison könnte die Krankheitslast durch RSV und die Belastung der Gesundheitssysteme entscheidend verringern. Die STIKO befasst sich derzeit mit den Möglichkeiten einer RSV-Präventionsstrategie, aktuell ist eine Empfehlung aber noch ausstehend. Die Behandlungskosten werden daher derzeit trotz breiterer Zulassung zunächst nur bei definierten Risikopatienten und (noch) nicht bei allen Säuglingen von den Krankenkassen übernommen.

Literatur beim Verfasser

### Informationen

■ Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf  
Dr. med. Matthias Werner  
Klinik für Kinder- und  
Jugendmedizin  
Pädiatrische Infektiologie der  
Universitätsmedizin Mainz  
Klinikum Worms  
Gabriel-von-Seidl-Straße 81  
67550 Worms  
www.klinikum-worms.de/kinderklinik

■ Weitere Informationen:  
S2k-Leitlinie Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern, Version 5.1., Stand 25.09.2023; AWMF-LL 048-012.

Robert Koch-Institut. Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen. RKI-Ratgeber. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_RSV.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html)

# Chronische Herzinsuffizienz: Relevanz von Komorbiditäten

Als chronische Herzinsuffizienz (HF) wird die Unfähigkeit des Herzens definiert, den peripheren Sauerstoffbedarf des Körpers sicherzustellen. Die Erkrankung ist durch eine Erhöhung der Füllungsdrücke durch strukturelle Umbauvorgänge des Myokards charakterisiert. HF ist der häufigste Grund für Hospitalisierung weltweit. Das Syndrom betrifft hauptsächlich ältere Patienten. In dieser Altersgruppe gewinnen Komorbiditäten wie Vorhofflimmern, Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung und/oder Eisenmangel zunehmend an Bedeutung und müssen in der Therapie und Risikoabschätzung der Herzinsuffizienz berücksichtigt werden.

## Einleitung

Weltweit leiden etwa 60 Millionen Menschen an einer chronischen Herzinsuffizienz.

Inzidenz und Prävalenz korrelieren mit dem Lebensalter. Bei den 65 bis 69-Jährigen beträgt die Prävalenz in Deutschland etwa 6,9 %, bei den 80 bis 84-Jährigen 24,3 % und bei den über 95-Jährigen 47,2 %. Bei Frauen handelt es sich um die zweithäufigste, bei Männern um die vierthäufigste Todesursache.

HF definiert weniger ein eigenständiges Krankheitsbild als ein Syndrom (Griechisch: συνδρομή syndromē: Zusammentreffen), was das gemeinsame Auftreten unterschiedlicher klinischer Zeichen und Symptome beschreibt. Darüberhinaus lässt sich ein Syndrom häufig nicht auf eine einheitliche Ursache zurückführen. Insofern lassen sich bei der Herzinsuffizienz das Syndrom triggernde Veränderungen des Herzens wie Drucküberlastung, Myokardverlust durch Herzinfarkte, aber auch länger bestehende Klappenvitien (auch wenn sie später korrigiert werden) über veränderte Lastbedingun-

gen mit Erhöhung der Füllungsdrücke feststellen (McDonagh TA et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021;42:3599-3726). Auch können die typischen Symptome und Zeichen einer Herzinsuffizienz bei ganz verschiedenen phänotypischen Veränderungen des Herzens auftreten. Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) beschreibt eine Ejektionsfraktion von <40%, wobei eine erhaltene Pumpfunktion (HFpEF) durch eine Ejektionsfraktion >50% definiert ist. Eine Zwischenform beschreibt die Herzinsuffizienz mit mild reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF). Diese Klassifizierung ist arbiträr und als Definition von einer internationalen Kommission festgelegt worden (Abb.1).

In der Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) aus dem Jahr 2021 und der kurz danach erschienenen Aktualisierung aus dem Jahr 2023 sind die Therapien der Herzinsuffizienz durch Medikamente, kardiale Devices (wie ventrikuläre Schrittmachersysteme, intrakardiale Defibrillatoren, Klappeninterventionen) und Allgemeinmaß-

Abbildung 1:

Definitionen der Phänotypen der Herzinsuffizienz anhand der Ejektionsfraktion

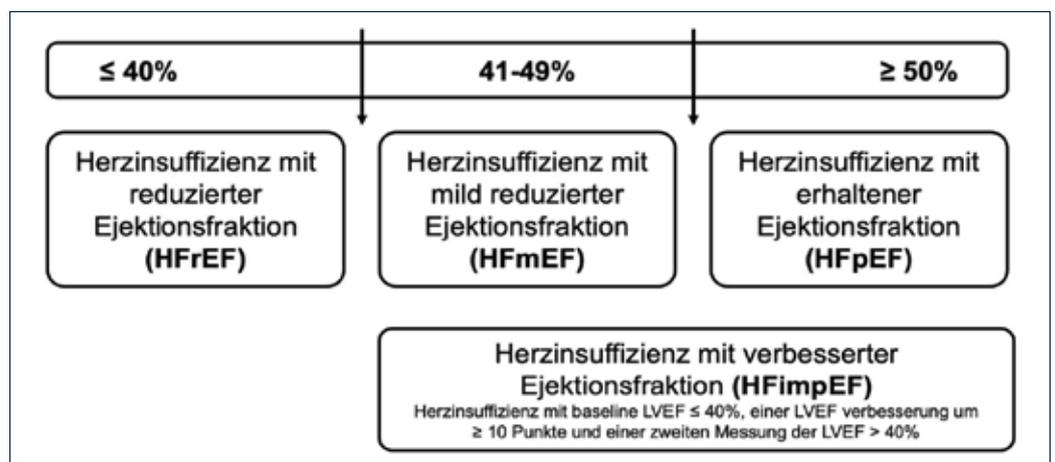


Abbildung modifiziert nach Bozkurt B et al.

Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail 2021;23:352-380.



Prof. Dr. med. Michael Böhm

Abbildung 2: Nicht-kardiovaskuläre und kardiovaskuläre Todesfälle

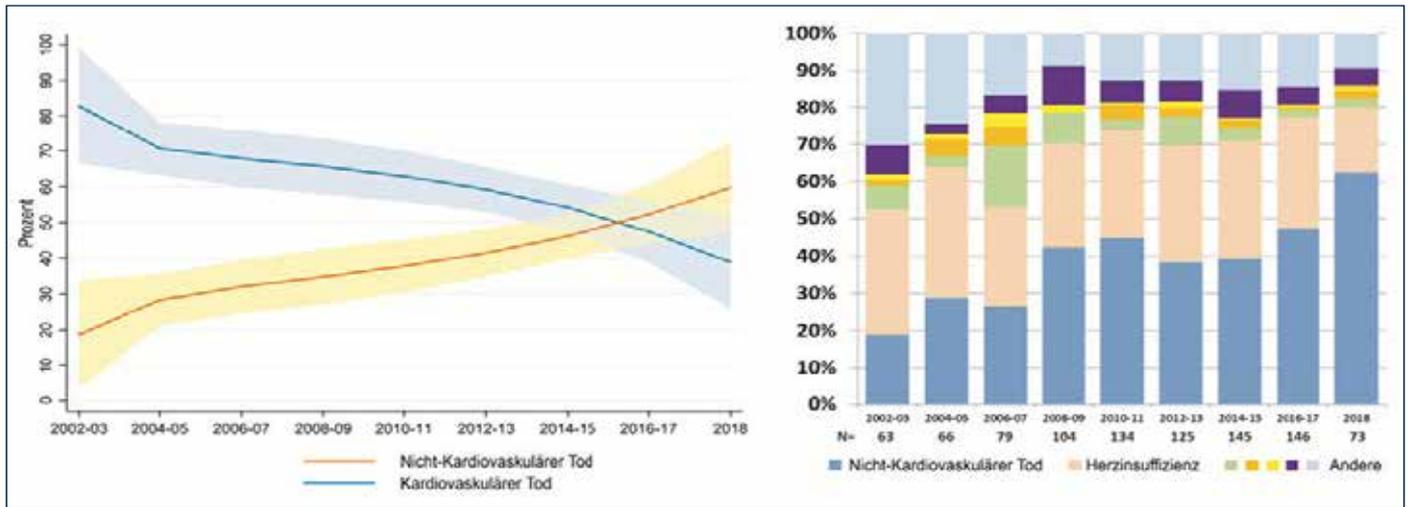


Abbildung modifiziert nach Moliner P et al. Trends in modes of death in heart failure over the last two decades: less sudden death but cancer deaths on the rise. Eur J Heart Fail 2019;21:1259-1266.

nahmen wie kardiale Rehabilitation, soziale und psychologische Mitbetreuung festgelegt.

Bemerkenswert ist allerdings, dass bei der älter werdenden Bevölkerung die Zahl nicht-kardialer Komorbiditäten ständig ansteigt und das dies dazu führt, dass als Todesursache der nicht-kardiovaskuläre Tod eine immer größere Bedeutung erfährt (Streng KW et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. Int J Cardiol 2018;271:132-139). Über die Jahre nehmen die nicht-kardialen Todesfälle immer weiter zu (Abb. 2). Dies bedeutet, dass in der Diagnostik und der Therapie nicht-kardiale Komorbiditäten mitberücksichtigt werden müssen.

Abbildung 3 stellt die Häufigkeit kardialer Komorbiditäten dar. Die häufigsten Komorbiditäten sind Niereninsuffizienz, Anämie und Eisenmangel, Diabetes mellitus und natürlich Übergewicht sowie vaskuläre Erkrankungen. Interessanterweise findet sich bei der HFpEF immer eine höhere Prävalenz, was wahrscheinlich auf die im Schnitt älteren Patienten in dieser Gruppe zurückzuführen ist. Insofern haben sich in letzter Zeit zahlreiche Übersichtsarbeiten mit der Prävalenz und der Behandlung von Komorbiditäten bei Patienten mit HFpEF befasst. Das bedeutet nicht, dass diese Komorbiditäten bei Patienten mit HFrEF eine geringere Bedeutung haben. Im Folgenden sollen die wichtigsten Komorbiditäten kurz dargestellt werden.

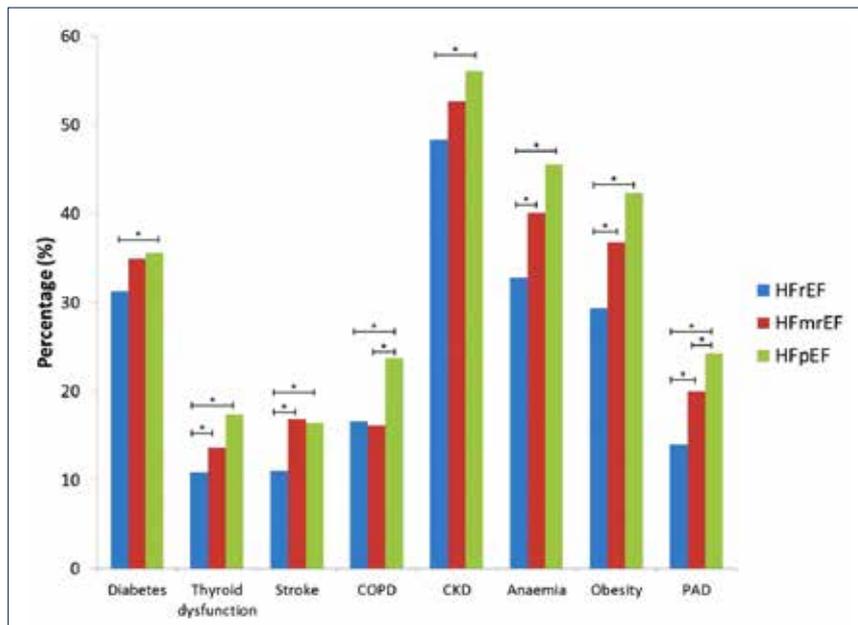
### Chronische Nierenerkrankung

Die chronische Niereninsuffizienz betrifft etwa 50% der Patienten mit Herzinsuffizienz, wobei bei HFpEF die Prävalenz etwas höher erscheint. Von den kürzlich erschienenen Studien zur HFpEF mit SGLT2-Inhibitoren zeigte sich in der DELIVER-Studie, dass 49% eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR) von  $< 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$  aufwiesen, wobei es in der EMPEROR-Studie sogar 51.5% waren. Das begleitende Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung verschlechtert die Prognose bei Herzin-

suffizienz, wobei der Effekt bei HFpEF etwas ausgeprägter als bei HFrEF erscheint. Natürlich kann bei Patienten mit einer begleitenden Nierenerkrankung selbige zu den bei Herzinsuffizienz oft sowieso vorliegenden Zeichen der Flüssigkeitsüberladung mit Erhöhung der Wandspannung beitragen. Eine weitere Komplikation stellt die Hyperkaliämie dar, die natürlich durch die begleitende Therapie mit den in den Leitlinien empfohlenen Medikamenten (z. B. Mineralokortikoid-Antagonisten, Hemmstoffen des Renin-Angiotensin-Systems und auch, wenn im geringeren Umfang Nephrylsin-Inhibitoren, ARNI) bedingt sein kann. Insofern werden bei Herzinsuffizienz gerade sogenannte „Kaliumbinder“ klinisch geprüft, die die Inzidenz der Hyperkaliämie reduzieren können. Zu den empfohlenen Herzinsuffizienz-Medikamenten, die natürlich eine Hyperkaliämie verschlechtern können, ist es wichtig, dass bei diesen Patienten die Effizienz der Herzinsuffizienz-Therapie erhalten bleibt. Zudem können sich Medikamente günstig auf die Nebenwirkung der Hyperkaliämie auswirken. Die Gabe von Empagliflozin ist mit einer geringeren Rate von Hyperkaliämien und die Gabe von Sacubitril/Valsartan ist mit einer niedrigeren Rate von Mineralokortikoid assoziierten Hyperkaliämien vergesellschaftet (Desai AS et al. Reduced risk of hyperkalemia during treatment of heart failure with mineralocorticoid receptor antagonists by use of sacubitril/valsartan compared with enalapril: A secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. JAMA Cardiol 2017;2:79-85). Die unteren Grenzwerte der Auswertbarkeit sind für die meisten Medikamente bezüglich der Nierenfunktion niedriger als die von Ärzten wahrgenommenen Schwellen, diese Therapien vorzuenthalten. Beta-blocker können oft bis zur Dialysepflichtigkeit (z. B. Carvedilol) verabreicht werden. Bei den anderen Substanzen liegen die bei Therapiebeginn möglichen unteren Schwellenwerte bei 30-35 ml/kg/1.73m<sup>2</sup>. Sollten die Werte unter einer bereits bestehenden Therapie unter die Schwelle absinken, sollte die Therapie fortgeführt werden.

Verlauf des nicht-kardiovaskulären Todes und des kardiovaskulären Todes vom Jahr 2002-2018 (links) und die Verteilung nicht-kardiovaskulärer Todesfälle im Vergleich zu Herzinsuffizienz-Todesfällen und anderen Todesfällen, im Wesentlichen vaskuläre Ursache und Karzinome (rechts).

Abbildung 3: Prävalenz verschiedener Komorbiditäten



Verteilung der Prävalenz verschiedener Komorbiditäten bei Patienten mit HFrEF, HFmrEF und HFpEF. Es ist zu sehen, dass bei HFpEF die Komorbidität etwas höher liegt als bei den anderen beiden Gruppen, was möglicherweise auf eine ältere Population zurückzuführen ist.

Abbildung modifiziert nach Streng KW et al. *Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. Int J Cardiol 2018;271:132-139.*

### Eisenmangel

Die Leitlinie der ESC empfiehlt bei jedem Patienten den Eisenspiegel bei jeder Vorstellung konsequent zu messen. Ein schwedisches Register belegt, dass dies nur in seltenen Fällen in der Praxis umgesetzt wird (Becher PM et al. *Phenotyping heart failure patients for iron deficiency and use of intravenous iron therapy: data from the Swedish Heart Failure Registry. Eur J Heart Fail 2021;23:1844-1854*). Vielfach wird auch orales Eisen eingesetzt, das sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der IRON-OUT Studie als wirkungslos erwiesen hat. Studien zeigen, dass eine intravenöse Eisentherapie mit Ferric-carboxymaltose oder Ferriderisomaltose zu einer Abnahme kardiovaskulärer Endpunkte führt. Dementsprechend hat die aktualisierte ESC-Leitlinie mittlerweile eine Klasse IIAa-Empfehlung zur Behandlung mit intravenösem Eisen ausgesprochen. Diese Empfehlungen werden durch neuere zahlreiche Meta-Analysen gestützt. Eine weitere Studie (HEART-FID) zeigte keine signifikante Abnahme klinischer Endpunkte. In dieser Studie erfüllten 50% der Patienten zwar die Eisenmangel-Kriterien oft bestimmt durch das Ferritin, allerdings lag bei 50% der Patienten, gemessen an der Transferrin-Sättigung, gar kein Eisenmangel vor. Dies deckt sich mit Meta-Analysen, die zeigten, dass ab einer Transferrin-Sättigung von unter 20% ein prognostischer Effekt in den Eisenstudien auftrat und so auch zu erwarten ist. Sicher ist außerdem, dass die Ferritin-Konzentration gar nicht oder nur schwach mit der Prognose der Herzinsuffizienz assoziiert ist, wohingegen die Serum-Eisen-Konzentration und die Transferrin-Sättigung wesentlich wichtigere

und aussagekräftigere Assoziationen ergeben. Für die Praxis bedeutet dies, dass man sich primär an der Transferrin-Sättigung orientieren sollte.

### Diabetes mellitus

Patienten mit Diabetes mellitus haben eine etwa zweifach höhere Wahrscheinlichkeit eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Bei Patienten mit manifester Herzinsuffizienz haben etwa in 36% der Fälle einen Diabetes mellitus und bei schwerer Verlaufsform mit Dekompensationen bereits etwa in 25% der Betroffenen. Diabetes mellitus ist mit einer Verschlechterung der systolischen und diastolischen Funktion vergesellschaftet. Darüberhinaus beeinflusst Diabetes bei Herzinsuffizienz andere Komorbiditäten, wodurch besonders eine Niereninsuffizienz häufiger vorkommt. Diese Zusammenhänge sind in dem neuen Begriff „kardiovaskuläres-renaales-metabolisches Syndrom“ zusammengefasst (Ndumele CE et al. *A synopsis of the evidence for the science and clinical management of cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation 2023;148:1636-1664*). SGLT2-Inhibitoren wurden ursprünglich zur Therapie des Diabetes entwickelt. Nun zeigen diese Substanzen eine Wirksamkeit bei HFrEF und HFpEF, und sie verhindern bei Herzinsuffizienz das Neuaufreten eines Diabetes mellitus. Ähnliche Effekte wurden für den Neprilysin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan gezeigt (Seferovic JP et al. *Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:333-340*). Das bedeutet, dass SGLT2-Inhibitoren und auch der Neprilysin-Inhibitor Sacubitril/Valsartan in der Lage sind, das Neuaufreten eines Diabetes zu verzögern und eine Progredienz der Niereninsuffizienz aufzuhalten, was bei Herzinsuffizienz mit und ohne Diabetes ähnlich ausfällt und auch bei älteren Patienten unabhängig vom Blutdruck beobachtet werden kann.

### Zusammenfassung

Die chronische Herzinsuffizienz geht weit über das Erscheinungsbild einer reinen kardiovaskulären Funktionsstörung hinaus. Zahlreiche kardiovaskuläre Komorbiditäten beeinflussen die Prognose, können allerdings durch eine effiziente Herzinsuffizienz-Therapie oder Komorbiditäten adressierende Therapien günstig beeinflusst werden. Insofern gehört zu jeder diagnostischen Abklärung aber auch zur Therapie der Herzinsuffizienz die dringliche Diagnostik und Therapie nicht-kardialer Komorbiditäten. Dabei sollen neben den klassischen internistischen Erkrankungen wie Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus auch das Vorliegen eines Eisenmangels dringend Berücksichtigung finden.

Weitere Literatur beim Verfasser

### Informationen

■ Prof. Dr. med. Michael Böhm  
Direktor der Klinik für  
Innere Medizin III  
Kardiologie, Angiologie und  
Internistische Intensivmedizin  
Universitätsklinikum des Saarlandes  
Kirrberger Str. 1  
66421 Homburg/Saar

www.uniklinikum-saarland.de  
www.leopoldina.org/fileadmin/redaktion/Mitglieder/CV\_Boehm\_  
Michael\_D.pdf

# Phenylketonurie: Wie Betroffene die seltene Erkrankung erleben

Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung, von der in Europa etwa einer unter 10.000 Menschen betroffen ist. Aufgrund eines Gendefektes wird die Aminosäure Phenylalanin nicht abgebaut und schädigt das Gehirn. Durch eine frühzeitige Diagnose, Neugeborenen-Screening und einer lebenslang eiweißarmen Ernährung können neurologische Folgen jedoch vermieden werden. Wie erleben Betroffene diese Erkrankung und wie beeinflusst die Therapie ihren Alltag? Ein Erfahrungsbericht von Tobias S. Hagedorn.

## Einleitung

Die Diagnose „Phenylketonurie“, eine Stoffwechselerkrankung, die zu schweren geistigen Behinderungen führt, wird in Deutschland schon unmittelbar nach der Entbindung gestellt. Betroffene Kinder werden durch einen abweichenden Laborwert auffällig und im besten Fall in eine Universitätsklinik mit Spezialambulanz überwiesen. Geistige Behinderung? Dass sich ihr Kind dank einer Ernährungstherapie dennoch normal entwickeln wird, geht in dem Gefühlschaos junger Eltern meistens völlig unter. Ihr Zukunftskonzept als Familie bricht in sich zusammen. Von diesem lebensverändernden Schock erholen sich einige Eltern schnell, andere langsam und manche gar nicht. Ein mögliches Trauma der Eltern wird häufig nicht erkannt, obwohl es auch hierfür Diagnose- und Therapiemöglichkeiten gibt. Häufig entstehen Bindungsstörungen und eigene Ängste werden auf das Kind übertragen, das dadurch selbst kein normales Verhältnis zu seiner Erkrankung entwickelt. Während Nahrungsaufnahme für alle Stoffwechsel-gesunden Menschen etwas Gutes und Lebenserhaltendes bedeutet, nehmen PKU-Betroffene unbekannte Lebensmittel oft als Gefahr wahr. Der wissenschaftliche Fachbegriff „Food-Neophobia“ definiert die Problematik dieser Patienten.

Die diätetische Ernährungstherapie bei PKU ist prinzipiell einfach: Da ein Eiweißbestandteil, die Aminosäure Phenylalanin, das Gehirn schädigt, wird das Eiweiß in der Nahrung reduziert. Damit es nicht zu einer Mangelernährung kommt, werden andere Aminosäuren und Nährstoffe mit einer Aminosäurenmischung substituiert. Je nach Schweregrad der Erkrankung übersteigt bei einigen Patienten schon ein halbes Glas Milch die erlaubte Eiweißmenge eines Tages. Eiweißreiche Lebensmittel wie Fisch, Fleisch und Milchprodukte sind verboten. Andere Produkte müssen gewogen und ihr Phenylalanin-Gehalt berechnet werden. Als Energieträger dienen eiweißarme Speziallebensmittel, die es nicht im Supermarkt gibt. Die Mehrkosten von bis zu 2000 € jährlich werden nicht erstattet und sind für geringverdienende Familien oder alleinerziehende Mütter, die nicht von steuerlichen Nachteilsausgleichen profitieren, kaum zu bewältigen.

Die PKU ist eine genetisch bedingte Stoffwechselstörung der Aminosäure Phenylalanin. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Die PKU-Häufigkeit ist in verschiedenen ethnischen Gruppen unterschiedlich. In den deutschsprachigen Ländern liegt die Inzidenz bei etwa 1:10.000. Bei der Phenylketonurie kann das Phenylalanin aufgrund eines Mangels an Phenylalaninhydroxylasen nicht zu Tyrosin verstoffwechselt werden. Ohne entsprechende Therapie führt die Erkrankung zu einer schweren Hirnschädigung im Säuglingsalter. Seit Einführung des Neugeborenen-Screenings im Jahre 1968 werden in der Regel alle in Deutschland geborenen Kinder identifiziert und können mit konsequent erweiterter Diät behandelt werden. Wird die Therapie beendet, können sowohl Kinder, als auch Erwachsene schwere neurologische und psychiatrische Symptome entwickeln.

## Kleinkindalter

Das Erlernen der PKU-Diät erfordert Zeit, Geduld und Einsatz. Ständige Ernährungsumstellungen von Muttermilch über Fläschchen und Brei bis hin zu fester Nahrung machen es jungen Eltern schwer, den Phenylalanin-Gehalt verschiedenster Nahrungsmittel kennenzulernen. Der prüfende Blick auf die Nährstoffangaben auf der Verpackung wird zum Automatismus. Der Alltag ist vom ständigen Wiegen und Berechnen der Lebensmittel geprägt, immer begleitet von der Angst etwas falsch zu machen und dem Kind zu schaden. In diesem Alter ist das unreife Gehirn besonders empfindlich. Die Angst weicht nur langsam einer Routine, die aber immer wieder unterbrochen wird. Bei fieberhaften Infekten baut der Körper typischerweise eigene Eiweißreserven ab. Die Folge sind unkontrolliert ansteigende Phenylalanin-Werte im Blut. Diese bei kleinen Kindern häufigen Situationen bedeuten zusätzlichen Stress für die noch unerfahrenen Eltern.

## Kindergarten und Grundschule

Mit dem Kindergarten und der Einschulung wird die junge Familie mit neuen Herausforderungen konfrontiert. Schon die Suche nach einem Kita-Platz kann schwierig sein. Braucht das PKU-Kind eine besondere Betreuung oder einen Integrationsplatz? Wechselnde Bezugspersonen in Kindergarten und Schule müssen informiert und aufgeklärt werden, damit sie angstfrei mit den PKU-Kindern

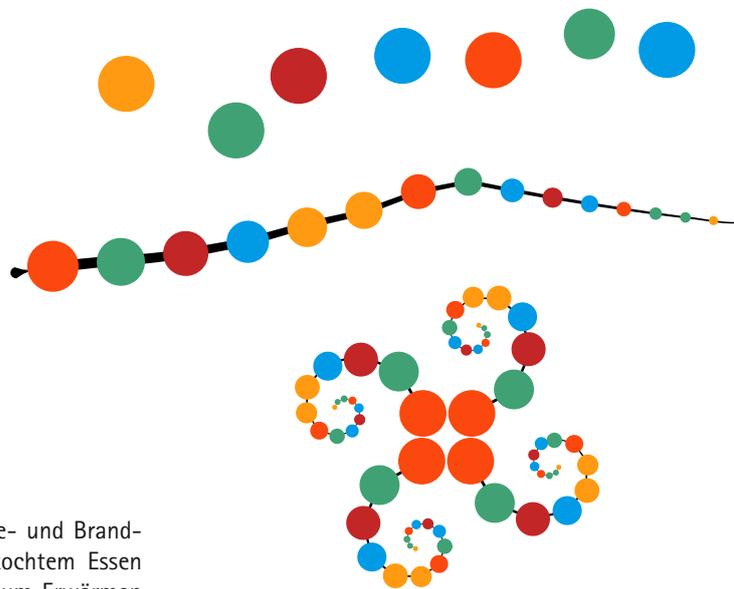


Tobias S. Hagedorn

**Aminosäuren** sind Bausteine im Körper aller Lebewesen; sie werden durch die Nahrung aufgenommen

**Eiweiße** bestehen aus Aminosäureketten

**Enzyme** stellt der Körper her; sie bestehen aus Eiweißen; sie sind unverzichtbare Werkzeuge; sie steuern den Stoffwechsel



umgehen können. Administrative Hürden wie Hygiene- und Brand-schutzrichtlinien können das Mitbringen von vorgekochtem Essen von zu Hause oder das Aufstellen einer Mikrowelle zum Erwärmen erschweren. Ausflüge und Klassenfahrten müssen gut vorbereitet werden. Vertrauen in ihre Kinder zu entwickeln und Kontrolle abzugeben, fällt Eltern von chronisch kranken Kindern erfahrungsgemäß oft nicht leicht.

PKU-Kinder fühlen sich zudem häufig ausgeschlossen, wenn allgemein übliche Nahrungsmittel gegen eiweißbarmes Obst ausgetauscht werden müssen. Ihr „Anderssein“ wird ihnen bewusst. Die meisten Eltern in unserer Selbsthilfevereinigung berichten jedoch, dass die Kinder ganz normal behandelt werden möchten.

## Pubertät

Die Pubertät im Allgemeinen, mangelndes Selbstwertgefühl und kommentiertes Unverständnis von Mitschülern oder Mit-Auszubildenden führen oft dazu, dass Jugendliche in diesem Alter ihre Erkrankung verleugnen und die Diät ablehnen. Diese sowieso schwierige Zeit wird von dem Konflikt zwischen elterlicher Angst vor Kontrollverlust und dem jugendlichen Streben nach Autonomie und vielen gleichzeitigen Umbrüchen geprägt. Die Transition in das Gesundheitssystem der Erwachsenen erfordert mehr Eigenverantwortung, das andere Geschlecht wird interessant, durch Schulwechsel und den Beginn der Ausbildung oder des Studiums entsteht ein neues soziales Umfeld. Es ist vielen Jugendlichen und jungen Erwachsenen unangenehm, die Erkrankung immer wieder erklären zu müssen und um Rücksicht auf ihre besonderen Ernährungsbedürfnisse zu bitten. Viele Betroffene fühlen sich sozial isoliert.

## Junge Erwachsene

Während sich gesunde Menschen im Restaurant über die angerichtete Mahlzeit freuen, überschlagen Erwachsene mit PKU im Kopf den Phenylalanin-Gehalt des Gerichts. Wenn dieser Wert zu hoch ist, weicht der Genuss schnell dem schlechten Gewissen. Die Sorge um eine geeignete Ernährung verfolgt viele PKU-Patienten dauerhaft. Reisen und kurze Ausflüge müssen sorgfältig geplant werden, wodurch häufig Spontaneität und Lebensfreude auf der Strecke bleiben. Speziallebensmittel werden in großer Menge von zu Hause mitgenommen oder vorgepackt. Noch größer ist der Planungsaufwand bei Fernreisen oder für ein Auslandssemester und andere längere Aufenthalte in fremden Ländern. Wie ist die Versorgung dort organisiert? Wie lange bezahlt die Krankenversicherung die Aminosäuremischungen im Ausland?

## Schwangerschaft

Schwangere mit PKU müssen die Ernährungstherapie besonders streng einhalten, weil zu hohe Phenylalanin-Blutwerte auch das Kind

schädigen. Die Folgen der maternalen PKU reichen von geistiger Behinderung bis zu angeborenen Herzfehlern. Insgesamt scheint die Compliance bei jungen Frauen besser zu sein als bei jungen Männern, was möglicherweise auch mit einem bestehenden Kinderwunsch zu erklären sein könnte.

Nicht immer gelingt die Balance zwischen guter Aufklärung und Prävention auf der einen und dem Respekt vor der individuellen Lebensplanung der Mädchen und Frauen auf der anderen Seite. Für ein 14-jähriges Mädchen ist es unangenehm, beim Besuch der Stoffwechselambulanz in ein Gespräch über Sexualkunde und Verhütung verwickelt zu werden. Auch später, wenn die jungen Frauen von zu Hause ausziehen und die gewonnene Unabhängigkeit genießen, werden sie immer wieder daran erinnert, nicht ungeplant schwanger werden zu dürfen. Aber auch junge PKU-Patientinnen ohne Kinderwunsch benötigen Motivation und Unterstützung für ihre Therapie, genauso wie auch junge Männer mit PKU.

Wenn der Kinderwunsch akut wird, fragen sich viele Betroffene, ob der Partner oder die Partnerin auch Erbräger ist und somit das Risiko besteht, dass das eigene Kind auch an PKU erkranken könnte. Auch wegen der schon in der Pubertät ausgeprägten Sorge, eine Schwangerschaft und die strikte Diät nicht bewältigen zu können, entscheiden sich einige Frauen gegen eigene Kinder.

## Erwachsene

Etwa 1400 Kinder und Jugendliche mit PKU werden in Deutschland von ca. 30 pädiatrischen Stoffwechselzentren betreut. Den ca. 3700 früh diagnostizierten Erwachsenen stehen nur etwa 10 Zentren zur Verfügung. Die wenigen Fachkräfte können sich trotz hohem Engagement nicht um jeden Patienten kümmern. Lange Wartezeiten auf Termine für Kontrolluntersuchungen und Beratungsgespräche sind die Folge.

Hausärzte kennen sich mit dieser angeborenen Stoffwechselerkrankung meistens nicht aus. Erwachsene Betroffene berichten häufig von Schwierigkeiten, einen niedergelassenen Arzt zu finden, der die Aminosäuremischungen ohne Angst vor einem Regress verordnet – eine Sorge, die aufgrund der eindeutigen gesetzlichen Regelungen jedoch unbegründet ist.

Diese Versorgungsprobleme erschweren zusätzlich die langfristige Einhaltung der Therapie. Es wird geschätzt, dass mehr als die Hälfte der über 30-Jährigen nicht an ein Stoffwechselzentrum angebunden sind. Mit einem breiteren Versorgungsangebot ist in absehbarer Zeit nicht zu rechnen. In der Stoffwechselmedizin fehlt der Nachwuchs und die Patientengemeinschaft fürchtet die bevorstehende Verrichtungswelle kompetenter Fachärzte in spezialisierten Zentren. Insbesondere erwachsene PKU-Patienten fühlen sich zunehmend als Bitt-

steller im Gesundheitssystem und machen sich Gedanken um ihre zukünftige Versorgung.

Es gibt noch keine Erfahrungswerte darüber, wie sich die Erkrankung im Alter auf die Gesundheit auswirkt. Die erste Generation früh diagnostizierter Betroffener ist heute 50 bis 60 Jahre alt. Viele ältere PKU-Patienten fragen sich, ob die auch bei guter Diätführung dauerhaft erhöhten Phenylalanin-Werte im Alter zum Beispiel mit einem erhöhten Demenzrisiko einhergehen könnten. Bei einem Vergleich von Krankenkassendaten wurden bei Menschen mit PKU unter anderem mehr depressive Störungen, chronische Erkrankungen der Herz-Kreisläufige und akute Stressreaktionen festgestellt als bei Stoffwechselgesunden.

## Wiedereinstieg in die Ernährungstherapie

Noch bis in die 1980er-Jahre ging man fälschlicherweise davon aus, dass eine PKU nur bis zum Jugendalter bzw. bis zur Hirnreife behandelt werden müsse. Neurologische Symptome, geringere Leistungsfähigkeit und ein als „Brain-Fog“ beschriebenes Gefühl, aber auch Ataxie und Tremor treten nach einem Therapieabbruch – wenn auch erst allmählich – wieder auf, bilden sich jedoch bei Wiederaufnahme der Behandlung ganz oder teilweise wieder zurück. In der Regel können viele Betroffene den schwierigen Wiedereinstieg in die PKU-Diät ohne Unterstützung kaum bewältigen.

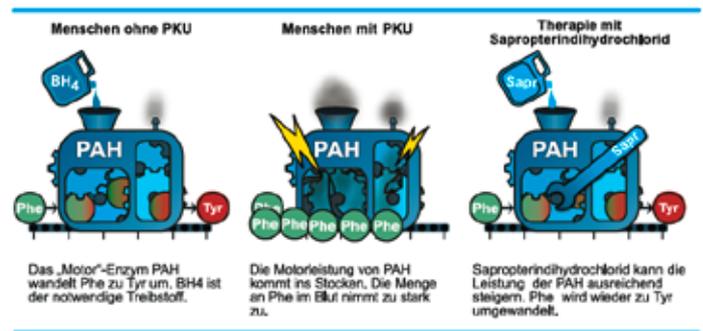
Weil die Lebensmittel-Restriktionen lebenslang eingehalten werden müssen, erleben viele Patienten die Diät als eine Sisyphus-ähnliche, täglich wiederkehrende Belastung. Kognitive, psychosoziale und mentale Probleme wie Konzentrationsschwächen und Angstzustände oder Depressionen sind bekannte Begleiterscheinungen der PKU. Die genetisch disponierte Erkrankung ist daher häufig auch mit eingeschränkten Fähigkeiten zur Teilhabe am gesellschaftlichen und beruflichen Leben verbunden.

## Medikamentöse Therapieoptionen

Die Ernährungstherapie ist die wichtigste und grundlegende Basis der Behandlung. Mittlerweile gibt es auch zwei medikamentöse Therapieoptionen: Für einige Patienten war die Zulassung von Sapropterindihydrochlorid ein erster Fortschritt. BH4 wirkt wie ein Treibstoff für das Enzym Phenylalaninhydroxylase (PAH), das Phenylalanin in Tyrosin umwandelt. Abhängig davon, ob und wie die Patienten darauf ansprechen, kann die eiweißreduzierte Diät unter dieser Behandlung entsprechend liberalisiert werden. Die Enzymersatztherapie mit Phenylalanin-Ammonia-Lyase (PAL) nutzt einen anderen Stoffwechselweg und wandelt Phenylalanin in Zimtsäure und Ammoniak um. Die Patienten müssen das Medikament täglich spritzen. Wegen der möglichen Nebenwirkungen in der Umstellungsphase ist diese Behandlungsalternative für Betroffene und Ärzte herausfordernd. Etliche Forschungsprojekte und Entwicklungsstudien eröffnen den Betroffenen die Perspektive, dass sich ihre Situation zukünftig verbessern und die Last der Therapie geringer werden könnte.

## Spät diagnostizierte PKU-Betroffene

Allein in Deutschland leben geschätzte 3000 spät erkannte Betroffene. Vor der Einführung des Neugeborenen Screenings geboren, wurden diese Patienten erst aufgrund der Symptome einer unbehandelten PKU diagnostiziert und haben zum Teil schwere geistige Behinderungen davongetragen. Damals wurde vermutet, dass eine PKU-Diät bei diesen spät diagnostizierten Patienten keinen therapeutischen Nutzen mehr bringt, da die Hirnstrukturen bereits irreversibel geschädigt sind. Heute wissen wir, dass auch eine spät begonnene Therapie die Lebensqualität noch verbessern kann. Die Eltern derjenigen, die trotz später



Diagnose behandelt werden, können die Pflege ihrer behinderten Kinder altersbedingt oft nicht mehr leisten. Aber auch Wohngruppen und Pflegeheime sind meistens nicht darauf eingestellt, die ursächliche Stoffwechselstörung adäquat zu behandeln. Einfach anzuwendende und wirksame Therapie-Alternativen könnten hier helfen. Durch Zuwanderung aus Ländern ohne Neugeborenen Screening werden auch hierzulande wieder Kinder und Erwachsene mit PKU erst aufgrund der bestehenden Symptomatik diagnostiziert. Nach wie vor besteht – auch bei niedergelassenen Ärzten – dringender Aufklärungsbedarf. Die Erkrankung wird leider oftmals differentialdiagnostisch nicht bedacht.

## Fazit

Auch wenn PKU durch das Neugeborenen Screening früh diagnostizierbar und gut behandelbar ist, ist die Erkrankung auch in Deutschland kein gelöstes Problem. Die PKU begleitet die Betroffenen ihr Leben lang. Sie müssen sich jeden Tag aufs Neue motivieren, ihre Behandlung bestmöglich umzusetzen. Die Ernährungstherapie verhindert Behinderungen, ist aber selbst u. a. mit psychosozialen Problemen verbunden und beeinflusst die Lebensqualität negativ. Wie streng Erwachsene diese Diät einhalten müssen um medizinische Probleme im Alter zu vermeiden, wird unter Wissenschaftlern kontrovers diskutiert. PKU-Patienten müssen ihr Leben mit der Erkrankung in diesem Spannungsfeld zwischen langfristiger Sicherheit und möglichst geringen Alltagsbelastungen bewältigen.

## Selbsthilfe

Damit sich PKU-Patienten und deren Familien nicht allein gelassen fühlen, gibt es seit 1975 die Deutsche Interessengemeinschaft für Phenylketonurie und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen ([www.dig-pku.de](http://www.dig-pku.de)). Bei Vortragsveranstaltungen und bei alters- und zielgruppenspezifischen Seminaren kommen die Mitglieder der Selbsthilfeorganisation zum Erfahrungsaustausch und zur Verbesserung ihrer Gesundheitskompetenz im Umgang mit ihrer Erkrankung zusammen. Darüber hinaus macht der gemeinnützige Verein politische Entscheidungsträger auf den ungedeckten Versorgungsbedarf aufmerksam und setzt sich für den Zugang der Betroffenen zu den notwendigen Leistungen und für bessere Versorgungsstrukturen ein.

Mit freundlicher Unterstützung der  
Dipharma Arzneimittel GmbH,  
Limburg a. d. Lahn  
[www.DIPHARMA-Arzneimittel.de](http://www.DIPHARMA-Arzneimittel.de)

## Informationen



■ Tobias S. Hagedorn

Geschäftsführer Deutsche Interessengemeinschaft Phenylketonurie (PKU) und verwandte angeborene Stoffwechselstörungen e.V.  
[www.dig-pku.de](http://www.dig-pku.de)



# Behandlung von bradykarden Herzrhythmusstörungen:

## Traditionelle Schrittmacher vs. Leadless Pacing

Die Schrittmachertherapie hat seit Einführung unzählige Leben gerettet und die Lebensqualität von Patienten mit Herzrhythmusstörungen weltweit verbessert. Die Entwicklung der kabellosen Schrittmacherstimulation (Leadless Pacing) markiert einen Wendepunkt in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen.

### Einleitung

Bei Bradykardien unterschiedlicher Genese gelten bradykardiebedingte Symptome als relevante Indikationen für eine Versorgung mit einem Herzschrittmacher. Dies umfasst u. a. objektivierte symptomatische Pausen im Langzeit-EKG oder höhergradige AV-Blockierungen. Die Indikation für einen Herzschrittmacher muss grundsätzlich individuell gestellt werden. Potentielle Grunderkrankungen und Komorbiditäten des Patienten sollten bei der Versorgung mit einem Schrittmacher-System bedacht werden.

Traditionelle transvenöse Schrittmachersysteme, die durch Venen ins Herz geführt werden, sind mit spezifischen Risiken und Komplikationen assoziiert. Diese traditionellen Schrittmachersysteme bestehen typischerweise aus einem Generator (Aggregat), der unter der Haut nahe dem Schlüsselbein platziert wird, und einer oder mehrerer Elektroden (Leads), die durch die Venen zum Herzen geführt werden. Diese Technologie hat sich über Jahrzehnte etabliert und ist/war für viele Patienten lebensrettend. Dennoch können diese Systeme mit spezifischen Risiken wie beispielsweise Infektionen, Sondenbrüchen, Perforationen, Dislokationen und Isolationsdefekten sowie Taschenkomplikationen (Infektionen, Hämatome, Perforationen und Dislokationen des Aggregats) verbunden sein.

### Kabellose Schrittmachersysteme

Im Bestreben diese Risiken zu minimieren, wurde das sog. „Leadless Pacing“ entwickelt. Diese modernen kabellosen Schrittmacher sind kleine, kapselartige Geräte, die direkt in das Herz eingeführt werden, ohne die Notwendigkeit für transvenöse Sonden oder eine chirurgische Tasche unter der Haut. Durch die Eliminierung transvenöser Sonden und die direkte Implantation des Schrittmachers in das Herz bietet diese Technologie eine weniger in-

vasive Option, die das Risiko von Komplikationen reduziert und mit einer insgesamt gesteigerten Patientenzufriedenheit einhergeht.

Beim Leadless Pacing wird typischerweise ein Katheter eingeführt, der durch die Leistengegend zum Herzen vorgeschoben wird. Der große Vorteil dieser Technologie ist die deutliche Reduktion von Komplikationsrisiken, die mit den herkömmlichen Elektroden und der chirurgisch geschaffenen Tasche verbunden sind.

Eine retrospektive Analyse von über 72.000 Patienten, die in den USA entweder mit einem Ein- oder Zweikammer-Herzschrittmacher versorgt wurden, verdeutlicht das Problem herkömmlicher Systeme: Komplikationen betreffen einen von sechs Patienten innerhalb der ersten drei Jahre nach der Implantation. Im Vergleich dazu zeigte eine Beobachtungsstudie mit über 16.000 Patienten, dass Leadless-Schrittmacher 32 % weniger langfristige Komplikationen und 41 % weniger Re-Interventionen sowie signifikant niedrigere Infektionsraten (<0,2 % vs. 0,7 %) verursachen.

In einer weiteren bedeutenden Studie, der Micra CED-Studie, wurden die Langzeitergebnisse von Leadless-Pacing-Systemen gegenüber traditionellen transvenösen Schrittmachern untersucht. Diese Studie belegte nicht nur die Reduktion von Komplikationen und Re-Interventionen, sondern zeigte auch, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Mortalitätsrate zwischen den beiden Gruppen gab. Diese Ergebnisse sind besonders relevant, da sie die Langzeitsicherheit und -effektivität von Leadless-Pacing-Systemen bestätigen und zudem deren Gleichwertigkeit in Bezug auf das Überleben demonstrieren.

Die meisten Patienten berichten von einer deutlich verbesserten Lebensqualität nach der Implantation eines Leadless Pacers. Zu den häufig genannten Vorteilen gehören eine schnellere Erholungszeit im Vergleich zu traditionellen Schrittmachersystemen, minimale postoperative



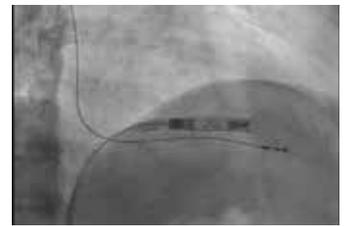
Dr. med. Jan Schmidt



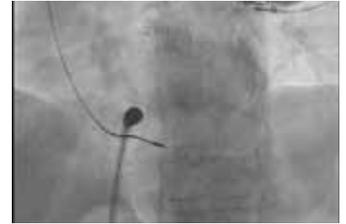
Dr. med. David Glöckner



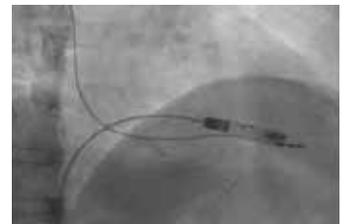
Einführung des einschraubbaren Leadless-Pacemaker Abbott AVEIR über die untere Hohlvene unter Röntgenkontrolle (Projektion AP) im Herzkatheterlabor. Der Patient hat zusätzlich eine temporäre Stimulationselektrode in der rechten Herzkammer, die später entfernt wird.



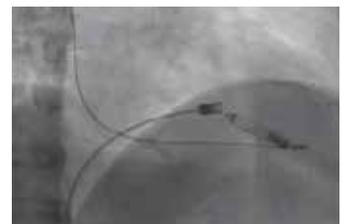
Einbringen des Abbott AVEIR mit Einführkatheter über die Trikuspidalklappe in den rechten Ventrikel (Projektion RAO 30°).



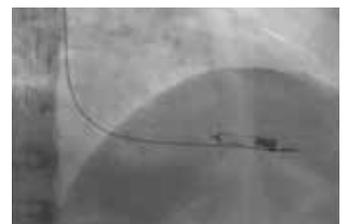
Die optimale Lage am Septum wird in einer LAO 40°-Projektion kontrolliert.



Der Abbott AVEIR bietet den Vorteil, bereits vor dem Einschrauben des Geräts die elektrischen Parameter auszumessen, um eine optimale Position des Geräts zu finden (Projektion RAO 30°).



Die Stabilität des eingeschraubten Abbott AVEIR wird vor dem endgültigen Freisetzen kontrolliert (Projektion RAO 30°).



Endlage des freigesetzten Abbott AVEIR, im nächsten Schritt wird nun noch die temporäre Schrittmacherelektrode entfernt (Projektion RAO 30°).

Schmerzen, keine sichtbare Narbe oder Erhebung auf der Brust und keine spürbare Wahrnehmung des implantierten Gerätes, was auch mit einer psychologischen Komponente einhergeht. Patienten äußern häufig ein Gefühl der Sicherheit und Sorgenfreiheit, da sie das Implantat nicht spüren und potentielle Komplikationen wie Sonden- oder Tascheninfektionen ausgeschlossen sind.

Langzeitbeobachtungen zeigen zudem, dass die Vorteile von Leadless-Pacing-Systemen über die unmittelbare postoperative Phase hinausgehen. Die lange Laufzeit des Geräts (der Abbott AVEIR VR hat eine durchschnittliche projizierte Laufzeit von 17 Jahren), das geringe Risiko für spätere Eingriffe und die anhaltend zuverlässige Herzrhythmussteuerung tragen zu einer anhaltend hohen Patientenzufriedenheit bei.

### Fallbeispiel

Ein 72-jähriger Patient wird mit diabetischem Fußsyndrom und Ulzerationen am linken Fuß eingeliefert. Seine Vorerkrankungen umfassen Diabetes Mellitus Typ II und eine chronische Niereninsuffizienz (CKD Stadium IV) aufgrund einer diabetischen Nephropathie. Zusätzlich werden positive Blutkulturen (bestehende Bakteriämie) festgestellt. Es erfolgt eine optimale Wundversorgung und eine antimikrobielle Therapie – die Entzündungsparameter bessern sich und die Blutkulturen werden im Verlauf steril. Während des stationären Aufenthaltes erleidet der Patient eine Synkope, im EKG fällt ein intermittierender AV-Block III° auf. Es besteht die Indikation zur zeitnahen Versorgung mit einem Herzschrittmacher.

Das Behandlungsteam steht vor mehreren Herausforderungen, die bei der Wahl der geeigneten Schrittmachertherapie berücksichtigt werden müssen: Die Anwesenheit von schlecht heilenden Ulzerationen, einer Bakteriämie, Diabetes Mellitus und einer Niereninsuffizienz steigern das Risiko für Infektionen und andere Komplikationen erheblich, die mit herkömmlichen transvenösen Schrittmachersystemen verbunden sind. Angesichts der erhöhten Infektionsge-

fahr und der komplexen medizinischen Situation des Patienten entscheidet sich das behandelnde Team für die Implantation eines Leadless-Schrittmachers (Abbott AVEIR) über einen Leistenzugang, um das Infektionsrisiko und weitere mögliche Komplikationen bei diesem vorerkrankten Patienten so gering wie möglich zu halten.

Die Implantation verläuft erfolgreich, ohne perioperative Komplikationen. In den folgenden Monaten zeigt der Patient eine stabile Schrittmacherfunktion ohne weitere Synkopen, ohne Anzeichen einer Infektion oder anderer schwerwiegender Komplikationen. Die positive Entwicklung bestätigt die Entscheidung des medizinischen Teams und unterstreicht den Wert des Leadless Pacing als sichere und effektive Option für Patienten mit spezifischen Risikoprofilen. Dieses Fallbeispiel illustriert eindrucksvoll, wie Leadless Pacing in speziellen klinischen Szenarien eine optimale Lösung bieten kann, insbesondere für Patienten, bei denen traditionelle Schrittmachersysteme ein erhöhtes Risiko darstellen würden.

### Empfehlungen der Fachgesellschaften

Die zunehmende Evidenz für die Sicherheit und Effektivität von Leadless-Pacing-Systemen hat zu spezifischen Empfehlungen in führenden kardiologischen Fachgesellschaften geführt:

#### 2021 ESC-Leitlinien für Cardiac Pacing und Resynchronisation Therapy

Die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) hat in ihren 2021 veröffentlichten Leitlinien für Cardiac Pacing und Cardiac Resynchronisation Therapy spezifische Empfehlungen für den Einsatz von Leadless-Pacing-Systemen gegeben. Leadless Pacemaker werden empfohlen für:

- Patienten ohne geeigneten venösen oberen Zugangsweg [Klasse IIa],
- Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko (z. B. Dialysepatienten oder Patienten mit vorausgegangenem Device-Infektionen [Klasse IIa]).

## EHRA/HRS/LAHR/APHR-Positionspapier von 2022

Das gemeinsame Positionspapier der European Heart Rhythm Association (EHRA), der Heart Rhythm Society (HRS), der Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) und der Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHR) von 2022 hebt ebenfalls die Bedeutung von Leadless Pacemakern hervor. Der Einsatz wird empfohlen bei:

- Patienten ohne geeigneten venösen oberen Zugangsweg,
- Patienten mit erhöhtem Infektionsrisiko, insbesondere wenn mindestens zwei Risikofaktoren vorliegen, wie z. B. Dialyse, Diabetes, chronische Einnahme von Glucocorticoiden, immunsuppressive Therapie oder vorausgegangene Infektionen,
- Patienten mit Gefahr der Trikuspidalklappeninteraktion.

## UK Expert Consensus Statement von 2022

Ein Expertenkonsensus aus dem Vereinigten Königreich unter der Schirmherrschaft der British Heart Rhythm Society liefert weitere Leitlinien für den Einsatz von Leadless Pacing. Dieses Statement empfiehlt Leadless Pacemaker für:

- Dialysepatienten,
- Patienten ohne geeigneten venösen oberen Zugangsweg,
- Immunsupprimierte Patienten, einschließlich solcher unter Chemotherapie, Strahlentherapie oder Biologika-Therapie,
- Patienten mit dauerhaften vaskulären Kathetern.

Die Empfehlungen der Fachgesellschaften reflektieren einen Konsens über den wertvollen Beitrag, den Leadless Pacing zur Behandlung von Patienten mit Herzrhythmusstörungen leisten kann. Das gilt insbesondere für Fälle, bei denen konventionelle Schrittmachersysteme mit erhöhten Risiken verbunden sind.

## Zukunftsperspektiven und aktuelle Forschung

Das Gebiet des Leadless Pacing entwickelt sich kontinuierlich weiter, getrieben durch technologische Fortschritte und ein tieferes Verständnis der klinischen Anforderungen. Die Bemühungen zielen darauf ab, die Technologie weiter zu optimieren, Anwendungsbereiche zu erweitern und letztlich die Patientenversorgung weiter zu verbessern. In diesem Zusammenhang ist auch die Erweiterung der Indikationsstellung für Leadless Pacing ein relevantes Forschungsziel. Aktuelle Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Leadless-Pacing-Systemen bei einer breiteren Patientenpopulation, einschließlich solcher mit komplexeren Herzrhythmusstörungen, bei denen bisher konventionelle Systeme bevorzugt wurden. Dazu gehören Patienten mit Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz und solche, die möglicherweise von einer biventrikulären Stimulation profitieren könnten.

Die Analyse von Langzeitdaten zur Sicherheit und Effektivität von Leadless-Pacing-Systemen ist entscheidend, um die langfristigen Auswirkungen auf die Patientengesundheit zu verstehen. Mehrjährige Follow-up-Studien und Registerdaten liefern wertvolle Informationen über die Leistung der Geräte im Laufe der Zeit, mögliche Spätkomplikationen und die Lebensdauer der Batterie. Diese Daten sind wesentlich, um die bestmöglichen Behandlungsempfehlungen geben zu können und die Patienten über ihre Optionen aufzuklären.

Obwohl die Notwendigkeit einer Exzision selten ist, wird auch an der Entwicklung von Techniken und Werkzeugen gearbeitet, um diese Verfahren sicherer und weniger invasiv zu gestalten. Der aktiv mittels Helix im Myokard fixierte Abbott Aveir VR kann bei Indikation auch noch nach langer Zeit mit einem speziellen Exzisionskatheter wieder entfernt werden. Forschungen in diesem Bereich konzentrieren sich auf die Minimierung von Risiken für den Patienten und die Verbesserung der klinischen Outcomes.

Die Zukunft des Leadless Pacing sieht vielversprechend aus, mit fortlaufenden Bemühungen, die Technologie zu verbessern, ihre Anwendbarkeit zu erweitern und die Langzeitsicherheit zu gewährleisten. Insbesondere die Möglichkeit, absehbar nicht nur ventrikulär, sondern auch atrial mit Leadless-Pacing-Systemen arbeiten zu können, wird zu einer deutlichen Zunahme der möglichen Indikationsstellungen und damit auch zu einer deutlichen Zunahme in der Praxis vieler kardiologischer Zentren führen.

## Zusammenfassung und Ausblick

Das Leadless Pacing steht exemplarisch für den Fortschritt in der Medizintechnologie und die kontinuierliche Verbesserung der Patientenversorgung in der Kardiologie. Die Vorteile dieser innovativen Schrittmachersysteme – von der Reduzierung chirurgischer Risiken bis hin zur Verbesserung der Lebensqualität – sind deutlich und vielfältig. Patientenberichte und klinische Studien unterstreichen das Potential von Leadless Pacing, das Leben von Menschen mit bradykarden Herzrhythmusstörungen nachhaltig zu verbessern. Mit fortlaufenden technologischen Innovationen, der Erweiterung der klinischen Anwendungsbereiche und der Sammlung langfristiger Sicherheits- und Effektivitätsdaten wird diese Technologie voraussichtlich eine noch wichtigere Rolle in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen spielen. Insbesondere die Erweiterung auf echte 2-Kammer-Systeme durch die Möglichkeit der Kombination atrialer und ventrikulärer kabelloser Devices wird die Bedeutung des Leadless Pacings in Zukunft stark erhöhen, mit dem Ziel, die Behandlungsergebnisse zu optimieren und die Lebensqualität für Menschen mit Herzrhythmusstörungen weiter zu verbessern.

*Literatur beim Verfasser*

## Informationen

■ Dr. med. Jan Schmidt  
Dr. med. David Glöckner  
Klinik für Kardiologie, Pneumologie & Angiologie  
Abteilung für interventionelle Rhythmologie und Devicetherapie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Moorenstr. 5  
40225 Düsseldorf  
www.uniklinik-duesseldorf.de

■ Weitere Informationen:  
www.cardiovascular.abbott.de

# Das Lennox-Gastaut-Syndrom:

## Diagnostische Herausforderungen und neue Therapieoptionen

Das Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS) ist ein seltenes infantiles Epilepsie-Syndrom, das durch verschiedene epileptische Anfallstypen charakterisiert ist. Die Symptomatik ist durch unspezifische generalisierte, überwiegend tonische seltener atonische und myoklonische Anfälle mit hoher Anfallshäufigkeit gekennzeichnet. Eine frühe Diagnose und eine adäquate Therapie sind entscheidend für den Behandlungserfolg.

### Einleitung

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene therapierefraktäre Form einer epileptischen Enzephalopathie. Für die sichere Diagnosestellung ist eine sorgfältige Beurteilung der klinischen Symptomatik und präzise Auswertung der EEG-Befunde durch einen erfahrenen Fachexperten erforderlich. Die klassischen diagnostischen Merkmale vom Lennox-Gastaut-Syndrom liegen häufig nur im Kindesalter vor und sind im Erwachsenenalter nicht mehr vorhanden. Eine retrospektive Diagnosestellung ist deutlich erschwert.

Bedauerlicherweise werden Patienten mit Epilepsie und mentaler Retardierung häufig unter der Diagnose „Epilepsie bei frühkindlicher Hirnschädigung“ geführt, ohne dass das Epilepsiesyndrom klassifiziert wird. Diese Problematik spitzt sich aufgrund der Tatsache zu, dass jetzt Therapien zur Verfügung stehen, die für bestimmte epileptische Enzephalopathien wie z. B. dem Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen sind.

### Epileptische Enzephalopathie-Syndrome

Epileptische Enzephalopathien sind Störungen der Gehirnfunktionen, bei denen epileptische Entladungen zu fortschreitender psychomotorischer Dysfunktion führen. Es handelt sich in der Regel um schwere Erkrankungen, die bereits im Kindesalter beginnen und mit einer Beeinträchtigung der Motorik, der Sprache und mentaler Retardierung einhergehen. Die Ursachen sind sehr unterschiedlich und reichen von Läsionen und Fehlbildungen diverser Gehirnstrukturen (Abb.1) über Stoffwechselerkrankungen bis hin zu genetisch determinierten Gehirnfunktionsstörungen. Bei ca. 50 % der Betroffenen bleibt die Ätiologie unklar. Häufig handelt es sich in diesem Fall um bislang nicht bekannte genetisch bedingte Störungen. Neue Methoden der Gendiagnostik (insbesondere Next generation sequencing (NGS) zur Hochdurchsatz-Analyse von DNA) ermöglichen in diesen Fällen neue Perspektiven für die Detektion potentieller kausaler genetischer Veränderungen.

Epileptische Enzephalopathie-Syndrome werden u. a. hinsichtlich der Erstmanifestation klassifiziert:

Mit Beginn im 1. Lebensjahr:

- Ohtahara-Syndrom
- Infantile Spasmen (=West Syndrom)
- Dravet-Syndrom (severe myoclonic epilepsy of infancy, SMEI)
- Maligne migrierende Partialepilepsie der Kindheit (MMPSI)

Mit Beginn nach dem 1. Lebensjahr:

- Lennox-Gastaut-Syndrom (LGS)
- Doose-Syndrom (myoklonisch-astatische Epilepsie, MAE)
- Epileptische Enzephalopathie mit kontinuierlichen „spike waves“ während des „slow-wave“ Schlafs (CSWS/ESES)
- Landau-Kleffner-Syndrom (LKS)

Während einige von den oben genannten Syndromen eine eindeutige (z. B. genetische) Ätiologie haben, wird das Lennox-Gastaut-Syndrom aufgrund seiner typischen klinischen Manifestation und unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache diagnostiziert.

### Lennox-Gastaut-Syndrom: Diagnose, Epidemiologie und Ätiologie

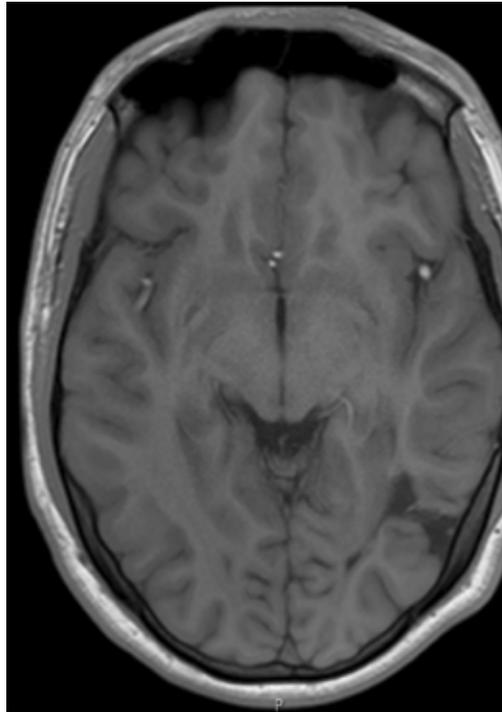
Im Jahr 1950 erfolgte die Erstbeschreibung einer altersgebundenen epileptischen Enzephalopathie durch Lennox und Davis. Elf Jahre später führte Gastaut die Bezeichnung „Lennox-Syndrom“ für die klinische Konstellation aus dem Erkrankungsbeginn im Kindesalter, spezifischen EEG-Merkmalen (Slow-spike-wave-Komplexen) und verschiedenen Anfallstypen (inklusive tonischer Anfälle) ein. Niedermeyer nannte im Jahr 1969 diese Form einer epileptischen Enzephalopathie „Lennox-Gastaut-Syndrom“.

Das Lennox-Gastaut-Syndrom ist eine seltene Erkrankung. Die Inzidenz liegt bei ca. 2 pro 100.000 Einwohner. Betroffen sind ca. 3 – 5 % aller Kinder mit Epilepsie. Das typische Manifestationsalter liegt zwischen 2 und 5 Jahren. Das Auftreten vom Lennox-Gastaut-Syndrom nach dem 8. Lebensjahr ist sehr selten.



Dr. med. Erik Ellwardt  
Helios Dr. Horst-Schmidt-  
Kliniken Wiesbaden

Abbildung 1:  
Schädel-MRT von einem  
Patienten mit Lennox-Gastaut  
Syndrom bei Schizenzephalie  
links parieto-occipital.



In Ausnahmefällen kann es auch zur späteren Manifestation, dem sogenannten „Late Onset“ Lennox-Gastaut-Syndrom, kommen. In der Literatur sind auch Fälle mit dem Beginn der Symptomatik im Alter von über 30 Jahren beschrieben. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen. In ca. 30 % der Fälle geht ein West-Syndrom voraus. In Asien ist die Prävalenz der Erkrankung etwas seltener als im Westen.

Die diagnostischen Kriterien des Lennox-Gastaut-Syndroms gemäß dem Positionspapier der Internationalen Liga gegen Epilepsie (International League against Epilepsy, ILAE) sind:

1. Das Vorhandensein mehrerer therapierefraktärer Anfallsarten, die vor dem 18. Lebensjahr aufgetreten sind. Obligat für die Diagnosestellung sind tonische Anfälle.
2. Kognitive Störungen und in der Regel auch Verhaltensauffälligkeiten. Zum Zeitpunkt des Auftretens epileptischer Anfälle können sie noch nicht vorhanden sein und erst später auftreten.
3. Spezifische EEG-Befunde:
  - Slow-spike-wave-Variant-Muster (oder Slow-sharp-wave-Muster): bilaterale hochamplitudige „sharp waves“ mit  $F_q < 2,5\text{Hz}$  (meistens  $1,5\text{Hz}$ ), frontal betont.
  - Tonisches Muster im Non-REM-Schlaf: Beta-Aktivität ( $10\text{-}20\text{Hz}$ ) mit diffuser Amplitudenverteilung mit und ohne milde tonische Anfälle („paroxysmal fast activity“).

Obligat für die Diagnosestellung sind der Beginn der Epilepsie vor dem 18. Lebensjahr, das Vorliegen tonischer Anfälle und mindestens einer anderen Anfallsart sowie die oben beschriebenen EEG-Merkmale generalisierter langsamer Spike-and-Wave-Komplexe von  $< 2,5\text{Hz}$  und generalisierter

paroxysmaler schneller Aktivität ( $10\text{Hz}$  oder mehr) im Schlaf (Abb. 2).

Etwa 65 - 75 % der Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom haben eine erkennbare Ätiologie wie Fehlbildungen des Gehirns (z. B. Lissenzephalie), erworbene perinatale Hirnschädigung (z. B. hypoxische ischämische Enzephalopathie), Stoffwechselstörungen oder genetische Störungen (z. B. Mutation in den Genen FOXG1, CHD2, DNM1, LIS1, DCX, GPR56, TSC1, TSC2). Bei 25 - 35 % der Betroffenen werden keine erkennbaren Ursachen gefunden.

Mit der zunehmenden Nutzung von NGS zur Abklärung genetisch bedingter Erkrankungen ist es wahrscheinlich, dass in Zukunft weitere ursächliche genetische Störungen identifiziert werden.

### **Lennox-Gastaut-Syndrom im Erwachsenenalter**

Die charakteristischen klinischen Merkmale eines im Kindesalter aufgetretenen Lennox-Gastaut-Syndroms persistieren meist bis ins Erwachsenenalter. Die elektroenzephalographischen Merkmale verändern sich jedoch nach der Adoleszenz. So sind im Erwachsenenalter „slow-sharp-waves“ häufig nicht mehr nachweisbar. Ca. 10 - 20 Jahre nach dem Erstauftreten epileptischer Anfälle lassen sich bei 20 % der Patienten keine typischen EEG-Muster mehr ableiten. Aus diesem Grund ist eine retrospektive Diagnosestellung im Erwachsenenalter deutlich erschwert, wenn das Lennox-Gastaut-Syndrom im Kindesalter nicht rechtzeitig diagnostiziert wurde. Am wahrscheinlichsten ist die Detektion eines tonischen Musters im Schlaf möglich, weil dieses EEG-Muster am häufigsten bis in das Erwachsenenalter persistiert. In diesem Fall ist in der Regel ein Video-EEG-Monitoring in einem Spezialzentrum erforderlich.

Eine weitere Besonderheit im Erwachsenenalter besteht darin, dass das Lennox-Gastaut-Syndrom in eine fokale oder generalisierte Epilepsie übergehen kann (transformiertes Lennox-Gastaut-Syndrom). Gleichzeitig können zahlreiche Merkmale vom Lennox-Gastaut-Syndrom erstmals im Adoleszenten-/Erwachsenenalter auftreten (spät beginnendes Lennox-Gastaut-Syndrom). Interessanterweise kann sich ein spät beginnendes Lennox-Gastaut-Syndrom aus einer idiopathisch generalisierten Epilepsie entwickeln (transitionelles Lennox-Gastaut-Syndrom).

Trotz des therapierefraktären Verlaufs der Epilepsie können Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom auch im Erwachsenenalter bei einer sorgfältigen Einstellung der Medikation anfallsfrei werden. Es wird grundsätzlich eine Behandlung in einem spezialisierten Zentrum angeraten.

### **Transformierte, transitionelle und „Late Onset“ Varianten**

Ein Teil der Patienten mit klassischem Lennox-Gastaut-Syndrom entwickelt über die Zeit andere

Epilepsiesyndrome, was unter dem Begriff „Transformation“ bekannt ist, und in der Regel bei Patienten mit einer symptomatischen Form der Erkrankung auftritt. In der Studie von Oguni et al. entwickelten ca. 26 % von 72 Patienten mit Lennox-Gastaut-Syndrom in einem Beobachtungszeitraum von >10 Jahren eine unspezifische generalisierte Epilepsie. In 11 % der Fälle kam es in dieser Studie zur Transformation in eine multifokale Epilepsie und in 7 % der Fälle in eine fokale Epilepsie. In anderen Studien wurden Transformationsraten in eine multifokale Epilepsie von bis zu 30 % berichtet.

Während das typische Erstauftreten vom Lennox-Gastaut-Syndrom vor dem 8. Lebensjahr liegt, werden auch Fälle mit einem Late-Onset beschrieben. Niedermayer et al. berichteten über 7 % der Patienten mit einem Erkrankungsbeginn nach dem 10. Lebensjahr. In der Studie von Roger et al. hatten 13 % der Lennox-Gastaut-Patienten die Erstmanifestation im Alter zwischen 14 und 23 Jahren. Bei Late-Onset wird in der Regel ein günstigerer Verlauf als bei der klassischen Form beschrieben.

Der Übergang einer anderen Epilepsieform in das Lennox-Gastaut-Syndrom ist unter dem Begriff „Transition“ bekannt. Das klassische Beispiel ist die Transition aus einem West-Syndrom im Kindesalter. Bei ca. 10 – 25 % der Patienten ist das West-Syndrom ein Vorläufer vom Lennox-Gastaut-Syndrom. Einige Patienten mit idiopathisch generalisierten Epilepsien (Absencen-Epilepsie, Epilepsie mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen) können im Verlauf Merkmale eines Lennox-Gastaut-Syndroms entwickeln. Gelegentlich wird in diesem Fall der Begriff „Lennoxisierung“ verwendet. In der Regel kommt es zu einer solchen Transition (Lennoxisierung) nach einem schweren Status epilepticus oder bei zerebraler Schädigung.

## Neue Therapieoptionen

In der Vergangenheit standen keine spezifischen Therapien für das Lennox-Gastaut-Syndrom zur Verfügung. Aus diesem Grund war die Motivation, die Diagnose einer „Epilepsie bei frühkindlicher Hirnschädigung“ durch aufwendige Diagnostik weiter zu klassifizieren, eventuell geringer. Diese Situation hat sich mit der Zulassung neuer spezifischer Therapien verändert und die Betroffenen bekamen eine Chance, die Anfallsituation deutlich zu verbessern und sogar eine Anfallsfreiheit zu erreichen.

Für die Behandlung der epileptischen Anfälle beim Lennox-Gastaut-Syndrom sind mittlerweile zwei spezifische Anfallssuppressiva verfügbar. Neben dem CBD-basierten Präparat Epidyolex® wurde Anfang 2023 auch das Medikament Fenfluramin (Fintepla®) für die Behandlung epileptischer Anfälle beim Lennox-Gastaut-Syndrom zugelassen. Fen-



Abbildung 2:  
EEG mit einem Slow-spike-wave-Variant Muster (2 Hz) bei Lennox-Gastaut-Syndrom

fluramin verfügt über einen neuartigen Wirkmechanismus über das zentrale Serotoninsystem mit Freisetzung von Serotonin und der Modulation von Sigma-1-Rezeptoren. In den Studien wurde eine Reduktion der Anfallsfrequenz um bis zu 74,9 % gezeigt. Auch die Häufigkeit der Sturzanfälle und das Risiko eines plötzlichen Todes bei Epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) können gesenkt werden.

Aus diesem Grund ist es wichtig, das Lennox-Gastaut-Syndrom richtig zu diagnostizieren. Wenn die Diagnosestellung im Kindesalter nicht erfolgte und man im Erwachsenenalter den Verdacht hat, dass es sich bei einer therapierefraktären Epilepsie mit einhergehender kognitiver Beeinträchtigung um ein Lennox-Gastaut-Syndrom handeln könnte, ist es ratsam den Patienten in einem spezialisierten Epilepsie-Zentrum vorzustellen, um die Diagnose retrospektiv zu prüfen. In der Regel ist hierfür auch ein Video-EEG-Monitoring erforderlich.

## Literatur

Pujar S, Cross JH. Diagnosis of Lennox-Gastaut syndrome and strategies for early recognition. *Expert Rev Neurother.* 2024 Apr;24(4):383-389.

Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1398-1442.

Roger J, Rémy C, Bureau M, Oller-Daurella L, Beaumanoir A, Favel P, Dravet C. Le syndrome de Lennox-Gastaut de l'adulte [Lennox-Gastaut syndrome in the adult]. *Rev Neurol (Paris).* 1987;143(5):401-5.

Kerr M, Kluger G, Philip S. Evolution and management of Lennox-Gastaut syndrome through adolescence and into adulthood: are seizures always the primary issue? *Epileptic Disord.* 2011 May;13 Suppl 1:S15-26.

## Informationen

■ Dr. med. Erik Ellwardt  
Oberarzt, Klinik für Neurologie  
Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken  
Wiesbaden  
Ludwig-Erhard-Str. 100  
65199 Wiesbaden  
www.helios-gesundheit.de

Die Abklärung bei Verdacht auf ein Lennox-Gastaut-Syndrom bei Kindern ab 12 Jahren ist u. a. im Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin der Universität Mainz unter Leitung von PD Dr. med. Yaroslav Winter möglich.

■ PD Dr. med. Yaroslav Winter  
Leitung Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz  
Universitätsmedizin Mainz  
Langenbeckstraße 1  
55131 Mainz  
NE-W.zentrum@unimedizinmainz.de

# CAR-T-Zell-Therapien: Etablierte Optionen beim DLBCL und Multiplen Myelom

Chimäre-Antigen-Rezeptor (CAR-)–T-Zell-Therapien werden als ein Durchbruch in der Behandlung von unterschiedlichen hämatologischen Neoplasien betrachtet und stellen die ersten zugelassenen Therapien mit adoptivem Transfer genetisch veränderter Zellen dar (Bethge et al., 2022). Bei der CAR-T-Zell-Therapie werden körpereigene T-Lymphozyten so verändert, dass sie Krebszellen anhand von Oberflächenantigenen spezifisch erkennen können (June & Sadelain, 2018). Ziel dieses Artikels ist es, einen Überblick über die aktuellen Therapieoptionen, deren Wirksamkeit, potentielle Nebenwirkungen und die Zusammenarbeit zwischen Zuweiser und Zelltherapie-Zentrum zu geben. Der Fokus liegt auf der Anwendung von CAR-T-Zell-Therapien beim diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) und dem Multiplen Myelom.

## Grundlagen der CAR-T-Zell-Therapie

### Aufbau und Wirkmechanismus

Körpereigene T-Lymphozyten des Patienten werden mit der Geninformation eines Chimären-Antigen-Rezeptors (CAR) ausgestattet. Dieser beinhaltet folgende Bestandteile:

- Eine antigenbindende Domäne, typischerweise abgeleitet von einem Antikörper (z. B. gegen CD19 oder B cell maturation antigen (BCMA) gerichtet; sog. Einzelkettenfragment).
- Eine extrazelluläre Scharnierregion (engl. Hinge).
- Eine Transmembrandomäne, die der Verankerung in der Zellmembran dient.
- Intrazelluläre Signalmoleküle (typischerweise Domänen des CD3-Moleküls und CD28 oder 4-1BB als Co-Signalgeber).

Durch den CAR wird die Erkennung und Bindung von T-Zellen an die Zielzellen vermittelt. Die Bindung der Zielstruktur löst eine Signalkaskade in den CAR-T-Zellen aus, die über direkten Zellkontakt und Zytokinausschüttung (z. B. Interferon- $\gamma$ , Granzym, Perforin) zur Abtötung der Krebszelle einerseits und Vermehrung der CAR-T-Zellen andererseits führt (Abb. 1). Die CAR-T-Zellen können so über Monate und Jahre im Patienten verbleiben und durch eine anhaltende Immunreaktion eine dauerhafte Remission erzielen. (Holzinger & Abken, 2022; June & Sadelain, 2018)

### Ablauf (Abb.2)

Typischerweise werden die Lymphozyten in zertifizierten Zentren mittels Leukapherese aus peripherem Blut gesammelt und anschließend zum Hersteller verbracht. Die genetische Modifizierung und Vermehrung der CAR-T-Zellen findet in Good Manufacturing Practice (GMP)-zertifizierten Laboren der Hersteller statt, die die Präparate nach Qualitätsüberprüfung in der Regel kryokonservieren, freigeben und an das behandelnde Zentrum zurücksenden. Die Kryokonservierung gewährt den

Behandlern zeitliche Flexibilität im Einsatz des Produktes. Der gesamte Prozess von Apherese bis zur Freigabe des Produktes nimmt etwa 3 bis 8 Wochen in Anspruch. Je nach Dynamik der zugrundeliegenden Erkrankung, kann für diesen Zeitraum eine überbrückende Therapie (sog. Bridgingtherapie) notwendig sein. Spezifische therapiefreie Intervalle vor Leukapherese (in der Regel ca. 14 Tage) und Anwendung der CAR-T-Zell-Therapie sollten dabei beachtet werden und erfordern eine enge Absprache zwischen allen beteiligten Disziplinen. (Qayed et al., 2022)

Nach Qualitätsfreigabe durch den Hersteller erfolgt am zertifizierten Zentrum zunächst eine lymphozytendepletierende Chemotherapie; danach kann das Zelltherapeutikum aufgetaut und intravenös verabreicht werden. Es folgt eine 10- bis 20-tägige engmaschige Überwachung, die ein stationäres Umfeld erfordert.

### Einsatzgebiete

Bislang sind CAR-T-Zellen nur zur Behandlung hämatologischer Neoplasien an zertifizierten Zentren zugelassen. Die weiter unten abgebildete Tabelle gibt einen Überblick über die aktuell zugelassenen Therapien und Indikationen. Zwei Patientengruppen sind hierbei in der Zusammenarbeit zwischen Zuweisern und Zentren von besonderer Bedeutung: Patienten mit früh rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und Patienten mit vorbehandeltem Multiplen Myelom. Beide Erkrankungen stellen die Behandler vor spezifische Herausforderungen, die im Folgenden dargestellt werden sollen:

### Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Trotz hoher Ansprechraten und Fortschritten in der Erstlinientherapie, stellt die Gruppe der innerhalb der ersten 12 Monate nach Erstlinie rezidivierenden oder therapierefraktären Lymphome eine therapeutische Herausforderung dar. Mittlerweile



Dr. med. sci. Dr. med.  
Markus Perl



Prof. Dr. med.  
Leo Hansmann

werden CAR-T-Zellen erfolgreich in dieser Zweitliniensituation eingesetzt. Aufgrund zu erwartender aggressiver Krankheitsverläufe ist jedoch eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit einem Zelltherapiezentrum essentiell. Alternative oder zum Bridging eingesetzte Therapieoptionen lassen nur niedrige Ansprechraten und kurzzeitige Remissionen erwarten und sind oft mit hoher Toxizität assoziiert.

Die Indikation und Auswahl einer Bridging-Strategie sollte mit dem behandelnden Zelltherapiezentrum patientenindividuell festgelegt werden. Bestimmte Chemotherapeutika (z. B. Bendamustin) können, wenn sie vor der Leukapherese angewendet werden, den Erfolg der späteren CAR-T Zelltherapie entscheidend beeinträchtigen. Des Weiteren sollten gegen die Zielstruktur der CAR-T-Zelltherapie (CD19) gerichtete Therapien vermieden werden. Eine effektive Bridging-Therapie, die die Erkrankung bis zur Verabreichung der CAR-T-Zellen kontrolliert, scheint sich positiv auf Therapieansprechen und Remissionsdauer auszuwirken. Die CAR-T-Zell-Therapie zeigte sich sowohl in den Zulassungsstudien als auch im „Real-World“ Einsatz als hocheffektiv, sodass bei den meisten Patienten eine Komplettremission erzielt werden kann, die bei etwa der Hälfte anhaltend ist (Bethge et al., 2022; Kamdar et al., 2022; Roddie et al., 2023).

### Multiples Myelom

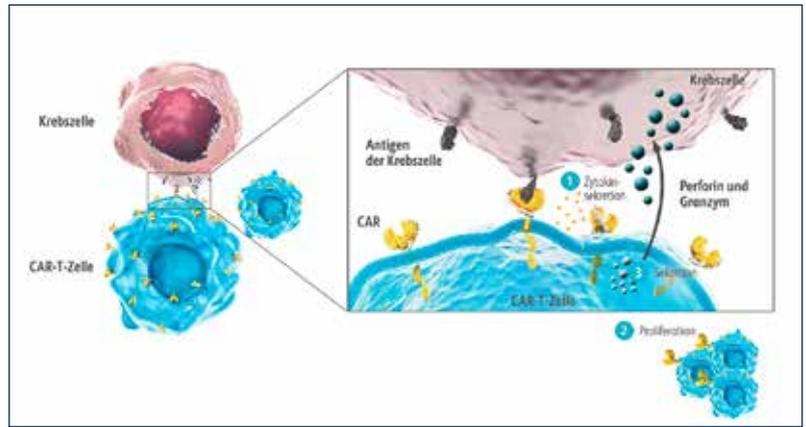
Die CAR-T-Zell-Therapie mit mittlerweile zwei zugelassenen Produkten, die sich beide gegen BCMA richten, stellt trotz einer Vielzahl bereits verfügbarer und effektiver Therapieoptionen einen deutlichen Zugewinn der therapeutischen Möglichkeiten beim Multiplen Myelom dar (Berdeja et al., 2021; Munshi et al., 2021). Aktuell sind CAR-T-Zell-Therapien ab der dritten Therapielinie beim Multiplen Myelom zugelassen. Voraussetzung ist ein Krankheitsprogress nach Vortherapie mit mindestens:

- einem Immunmodulator (z.B. Revlimid),
- einem Anti-CD38 Antikörper (z.B. Daratumumab) und
- einem Proteasomeninhibitor (z.B. Bortezomib).

In Studien werden CAR-T-Zell-Therapien beim Multiplen Myelom bereits in früheren Linien (bis hin zur Erstlinientherapie) eingesetzt (Dytfeld et al., 2021; San-Miguel et al., 2023; Usmani et al., 2022). Aufgrund der hervorragenden Wirksamkeit und dem Ausblick der Patienten auf ein therapiefreies Intervall nach CAR-T-Zell-Therapie wird die Zulassung in früheren Therapielinien in näherer Zukunft erwartet. Gerade vor dem Hintergrund einer Vielzahl an Therapieoptionen und zu erwartender begrenzter Wirksamkeit nach multiplen Vortherapien ist eine frühe Kontaktaufnahme mit dem Zelltherapiezentrum entscheidend, um eine risikoadaptierte optimale Therapiesequenzierung zu erreichen.

CAR-T-Zell-Therapien kommen dabei unabhängig davon in Frage, ob der Patient in der Vergangenheit eine Hochdosis-therapie mit autologem Stammzellsupport erhalten hat bzw. dafür geeignet war. Im Mittel vergehen zwischen Erstvorstellung am Zentrum und Verabreichung der CAR-T-Zellen 6 bis 10 Wochen, was die Bedeutung effektiver Bridging-Therapien zur erfolgreichen Behandlung des Multiplen Myeloms unterstreicht. Auch beim Multiplen Myelom erreichen Patienten mit einer kontrollierten Erkrankung vor CAR-T-Zell-Therapie später ein tieferes und längeres Ansprechen. Gegen BCMA gerichtete Therapeutika (wie z. B. Teclistamab oder Elranatamab) sollten vor CAR-T-Zell-Therapie vermieden werden. Noch ist es unklar, ob der

Abb. 1



© 2024 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

gegen GPRC5D gerichtete bispezifische Antikörper Talquetamab eine nachfolgende BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie in ihrer Wirkung beeinflusst. Nicht zuletzt gilt es, vor Leukapherese lymphotoxische Medikamente und Myelomtherapeutika zeitgerecht (in der Regel 14 Tage) zu pausieren und danach die Therapie zeitnah wiederaufzunehmen. Auch vor Infusion der CAR-T-Zellen sollten die Myelomtherapeutika in der Regel ca. 14 Tage pausiert werden.

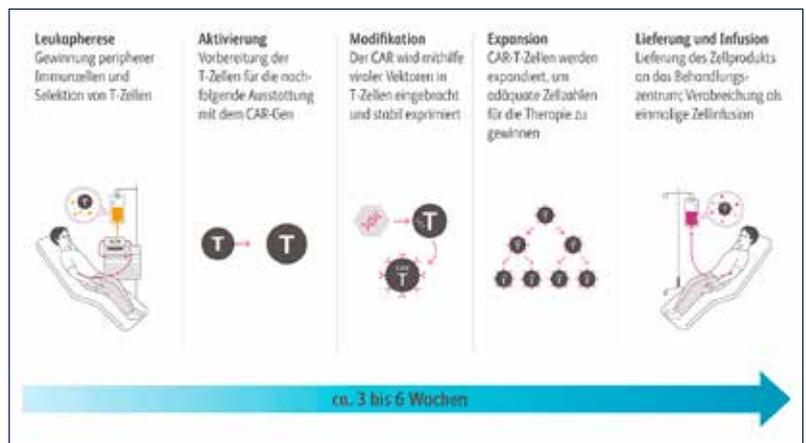
### Weitere Einsatzgebiete

Die CAR-T-Zell-Therapie hat sich auch bei der Behandlung weiterer und zum Teil vergleichsweise weniger häufigerer B-Zell-Neoplasien als effektive Therapieoption etabliert: Der B-Zell Akuten Lymphatischen Leukämie (B-ALL) ab der 2. Linie (Shah et al., 2021), dem Mantelzell-Lymphom ab der 3. Linie (Wang et al., 2020) und dem Follikulären Lymphom ab der 3. Linie (Fowler et al., 2022). Kürzlich erfolgte im März 2024 in den USA die Zulassung bei der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL) bzw. dem Kleinzelligen Lymphozytischen Lymphom (SLL) ab der 3. Linie, in der EU besteht jedoch noch keine Zulassung (Siddiqi et al., 2023). Insbesondere für Patienten mit Mantelzell-Lymphom stehen nach Versagen einer Vortherapie mit Ibrutinib kaum mehr wirksame Alternativen zur Verfügung, sodass bei in dieser Situation häufig aggressiven Verläufen frühzeitig an eine CAR-T-Zell-Therapie gedacht und ein entsprechendes Zentrum kontaktiert werden sollte.

### Management nach CAR-T-Zell-Therapie

Nach CAR-T-Zell-Therapie gibt es sowohl in der stationären als auch in der poststationären Phase einige Besonderheiten, die berücksichtigt werden sollten. Vor allem in der stationären Phase sind sog. Zy-

Abb. 2



© 2024 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

tokinfreisetzung- (Cytokine Release Syndrome, CRS) und Neurotoxizitätssyndrome (Immune Cell Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) zu erwarten. Diese treten abhängig von Grunderkrankung und eingesetztem Produkt in variabler Häufigkeit auf und können lebensbedrohlich sein. Beim CRS setzen sowohl CAR-T-Zellen als auch andere (Immun-)Zellen verhältnismäßig große Mengen Entzündungsmediatoren frei. Klinisch kann sich dies in Fieber, Schüttelfrost und Hypoxie aber auch erhöhter Kapillardurchlässigkeit und schließlich Multiorganversagen äußern. Beim ICANS kommt es zu einer Störung der Gehirnfunktion, die sich in variabler Ausprägung vom Kopfschmerz über Koordinationsstörungen und Delir bis zum Koma manifestieren kann. CRS und ICANS treten in ihrer Maximalausprägung in der Regel während der stationären Phase auf, können aber auch noch bis acht Wochen nach der Therapie auftreten, sodass die Patienten während dieser Zeit für die medizinische Nachsorge an einem CAR-T-Zell Zentrum angebunden sein müssen. Die Behandlung von CRS und ICANS erfolgt entsprechend ihrer Ausprägung nach definierten Schemata (Hayden et al., 2022). Dabei kommen vor allem Kortikosteroide und der Interleukin-6-Rezeptorblocker Tocilizumab zum Einsatz, in deren Kontext es auch zu Veränderungen im Bereich der Blutgerinnung kommen kann (Perl et al., 2024). Bei der Anwendung von Tocilizumab gilt es ferner zu beachten, dass sich Symptome einer Infektion, insbesondere Fieber, durch Blockade der Akute-Phase-Reaktion teils über Wochen abgeschwächt zeigen können und auch C-Reaktives Protein (CRP) vermindert gebildet werden kann. Wichtig für die Patienten ist ein gut erreichbarer Ansprechpartner sowie eine enge Anbindung an das Behandlungszentrum, die nicht zuletzt vor dem Hintergrund der für mindestens 8 Wochen nach CAR-T-Zelltherapie eingeschränkten Fahrtüchtigkeit durch ein belastbares privates Umfeld wesentlich erleichtert werden kann (Hayden et al., 2022).

Infektionen treten über Monate nach CAR-T-Zell-Therapie gehäuft auf, da die CAR-T-Zellen sowohl direkt als auch indirekt mit dem Immunsystem interagieren. Sowohl die gegen B-Zell- als auch die gegen Plasmazellneoplasien gerichteten CAR-T-Zellen führen regelhaft zu einer anhaltenden Depletion der jeweiligen Zellreihen (sog. on-target/off-tumor Effekt), die im Mittel 9 bis 12 Monate, bei etwa einem Drittel der Patienten jedoch längerfristig anhalten kann. Dies führt bei vielen Patienten zu einem qualitativen und/oder quantitativen Immunglobulinmangel, der bei Infektneigung und entsprechender Ausprägung ausgeglichen werden sollte. Weiterhin treten nach CAR-T-Zell-Therapie teils über Monate andauernde Zytopenien auf, die ggf. die Gabe hämatopoetischer Wachstumsfaktoren oder Transfusionen von Blutprodukten erfordern. Die Zytopenien können Ausdruck einer pathologischen Hyperinflammation sein. Selten können solche Zustände der Hyperinflammation mit einem Makrophagenaktivierungssyndrom einhergehen, das sich klinisch äußerst variabel in der Regel Tage nach Verabreichung der CAR-T-Zellen ausbil-

**Tabelle: Zugelassene CAR-T-Zell-Therapien und Indikationen**

Indikation	Therapeutikum	Markenname	Hersteller	Therapielinie
Diffus groß-zelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)	Axicabtagene ciloleucel	Yescarta®	Kite Pharma	2*
	Lisocabtagene maraleucel	BREYANZI®	Bristol-Myers Squibb Pharma	2*
	Tisagenlecleucel	Kymriah®	Novartis Europharm	3*
Multiples Myelom	Ciltacabtagen autoleucel	Carvykti®	Janssen-Cilag	4 <sup>§</sup>
	Idecabtagene vicleucel	ABECMA®	Bristol-Myers Squibb Pharma	3
Mantelzell Lymphom	Brexucabtagen autoleucel	Tecartus®	Kite Pharma	3
Follikuläres Lymphom	Axicabtagene ciloleucel	Yescarta®	Kite Pharma	4
	Tisagenlecleucel	Kymriah®	Novartis Europharm	3
Akute Lymphatische Leukämie	Brexucabtagen autoleucel	Tecartus®	Kite Pharma	2
	Tisagenlecleucel	Kymriah®	Novartis Europharm	2#

\*Axicabtagene ciloleucel und Lisocabtagene maraleucel sind nur im Falle eines primär refraktären oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinientherapie rezidivierten DLBCLs bereits in der 2. Therapielinie zugelassen. Ab der 3. Linie können Axicabtagene ciloleucel, Lisocabtagene maraleucel und Tisagenlecleucel unabhängig vom zeitlichen Abstand zur Vortherapie eingesetzt werden. Eine Zulassung besteht darüber hinaus bei weiteren hochmalignen B-Zell-Lymphomen für Axicabtagene ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (PMBCL)) und Lisocabtagene maraleucel (PMBCL, hoch-malignes B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B).  
 §: Eine Zulassung von Ciltacabtagen autoleucel in früherer Therapielinie wird in Kürze erwartet (Stand: April 2024). #: Tisagenlecleucel ist nur für die Behandlung von Personen bis 25 Jahren für die Behandlung der ALL zugelassen.

den kann. Im Labor fallen dabei deutlich erhöhte Ferritinwerte (nicht selten > 10.000 ng/ml) auf und sollten, falls nicht anders zu erklären, zu einer Vorstellung am Zentrum führen (Bethge et al., 2022; Hill et al., 2018; Hines et al., 2023).

Zur Impfprävention von Infektionen wird ein Vorgehen in Anlehnung an das der autologen Stammzelltransplantation mit (Re-) Immunisierung nach 6 bis 12 Monaten empfohlen. Je nach Jahreszeit und Umfeld sollten dabei Impfungen gegen respiratorische Viren und bekapselte Bakterien (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* Typ B, *Neisseria meningitidis*) entsprechend berücksichtigt und ggf. priorisiert werden. Impfungen mit Lebendimpfstoffen sollten frühestens ein Jahr nach CAR-T-Zell-Therapie begonnen werden. Zur Koordination der Impfungen werden von den Zelltherapie-Zentren in der Regel Impfpläne bereitgestellt. Eine Zoster- (Varizella-Zoster-Virus, VZV) Prophylaxe mit Aciclovir sollte bis mindestens ein Jahr nach CAR-T-Zell-Therapie verabreicht werden; eine Prophylaxe zum Schutz vor *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie mit Cotrimoxazol sollte bis mindestens 6 Monate nach CAR-T-Zelltherapie verabreicht werden (Wudhikarn & Perales, 2022).

Neben dem Nebenwirkungsmanagement sollte auch die Grunderkrankung im Fokus der Nachsorge liegen. Da die meisten CAR-T-Zell Patienten einem hohen Rückfallrisiko ausgesetzt sind, sollten regelmäßige Stagings gemäß Leitlinien erfolgen. Auch hier empfiehlt sich im Falle eines Rezidivs die Kontaktaufnahme mit dem Zelltherapie-Zentrum, da zunehmend wirksame Therapieoptionen innerhalb und außerhalb von klinischen Studien zur Verfügung stehen.

Literatur beim Verfasser

## Informationen

■ Dr. med. sci. Dr. med.  
 Markus Perl  
 Prof. Dr. med. Leo Hansmann  
 Innere Medizin III – Hämatologie  
 und Internistische Onkologie  
 Universitätsklinikum Regensburg  
 Franz-Josef-Strauß-Allee 11  
 D-93053 Regensburg  
 www.ukr.de

■ Weitere Informationen:  
 www.ukr.de/innere-medizin-3/  
 leistungsspektrum/stammzell-  
 transplantation-zelltherapie

# Chirurgische Behandlung von Belastungsinkontinenz und Hernien

Unterschiedliche Beschwerden und Krankheitsbilder sind durch eine Gewebeschwäche im Bereich der Bauchwand bedingt, die sich im Laufe des Lebens aufgrund von Belastungen oder Verschleißerscheinungen entwickeln kann. Ein daraus resultierender Prolaps (Austritt von Eingeweiden aus der Bauchhöhle) ist in den meisten Fällen eine Indikation für eine chirurgische Behandlung. Der Einsatz von synthetischen Netzen und Bändern hat hier einen wesentlichen Beitrag zur Entwicklung der aktuell als „state-of-the-art“ zu bewertenden Techniken geleistet.

## Hernien

Ein Bruch (= Hernie) ist eine Verlagerung von Eingeweiden aus der Bauchhöhle nach außen vor die Bauchwand durch eine angeborene oder erworbene Öffnung. Dabei wölbt sich das Bauchfell sozusagen als Bruchsack in das Unterhautfettgewebe. Brüche treten dort auf, wo zwischen zwei Kompartimenten wie dem Bauchinhalt und der Außenwelt nur eine schwache Hülle oder Abgrenzung besteht. Diese Gewebeschwäche kann auch zwischen zwei Körperhöhlen bestehen, beispielsweise zwischen Thorax und Abdomen.

Der Schwachpunkt am Durchtritt des Ösophagus durch das Zwerchfell ist der Hiatus oesophageus. Hier zieht die Speiseröhre aus dem Thorax in das Abdomen und mündet in den Magen. Ist das Zwerchfell selbst eine kontraktile Muskelplatte, wird der Hiatus mehr oder weniger durch Bindegewebszüge begrenzt, die nicht aktiv kontraktile sind. Bei erhöhtem intraabdominellen Druck, zum Beispiel auch bei schwerer Adipositas, kann es hier zu einer Bruchlücke kommen, durch die Bauchinhalt in den Thorax prolapiert, was weiterhin auch zum Aufsteigen von Magensekret in den Ösophagus mit entsprechenden Beschwerden führen kann (Hiatushernie).

Die Bauchwandhernie ist von Schwachstellen in der Bauchwand gekennzeichnet. Die Bauchwand besteht aus mehreren Muskelplatten, die sich teilweise überdecken und überschneiden. Dabei kommt es an einigen Kreuzungspunkten zu Schwachstellen, die sich wiederum bei schlechten Druckverhältnissen zu Bruchlücken entwickeln können, durch die Bauchinhalt prolapiert. Häufig ist die Rektusdiastase in der Mitte der vorderen Bauchwand, die jedoch meistens nicht operativ behandelt werden muss, da sie aufgrund ihrer anatomischen Lage und Größe nicht zu Inkarzerationen von prolapierendem Gewebe neigt. Schwachstellen an der lateralen und dorsalen Bauchwand können aber durchaus Einklemmungserscheinungen verursachen, die in Folge eine operative Intervention erforderlich machen.



Eine Sonderform der Bauchwandhernie ist die Nabelhernie. Hier liegt eine präformierte Schwachstelle durch den Durchtritt der embryonalen Nabelschnur vor. Manchmal verschließt dieser Kanal nicht vollständig, so dass eine weiche Bruchpforte entsteht, die sehr schmerzhaft Hernierungen z. B. von Darmanteilen zulassen kann. In manchen Fällen ist eine Nabelhernie mit einem persistierenden Urachus assoziiert (eine vollständig offene Verbindung vom Nabel bis zur Harnblase), der auch chirurgisch versorgt werden sollte.

Wenn Narben nach diversen Bauchoperationen nicht richtig verheilen oder unter gestörter Wundheilung entstehen, kann das Gewebe minderwertig, weich und instabil werden und dem intraabdominellen Druck nicht standhalten. Dann entwickelt sich eine Narbenhernie mit teils sehr großem Bruchsack und -inhalt.

Parastomale Hernien sind Eingeweidebrüche, die sich neben einem künstlichen Ausgang (Stoma) ausbilden. Als Stoma wird im chirurgischen Sprachgebrauch eine zusätzliche, künstlich geschaffene Körperöffnung bezeichnet, die operativ angelegt wird, um Stuhl oder Urin (Darmstoma/Urostoma) abzuführen. Der häufigste Grund für eine Stomaversorgung sind maligne Erkrankungen von Enddarm oder Blase. Das eigentliche Stoma wird durch ein Darmsegment gebildet, das durch die Bauchwand ausgeleitet wird. Stuhl oder Urin werden dann durch einen auf die Bauchhaut aufgeklebten Beutel aufgenommen. Zwischen dem Darmsegment und der Bauchwandmuskulatur kann eine Schwachstelle entstehen, durch die Bauchinhalt prolapiert, so dass eine parastomale Hernie entsteht.

Sogenannte Leistenhernien sind insbesondere bei Männern eine häufig beobachtete Gewebeschwäche. Der Leistenkanal durchläuft in der Leistenregion die vordere Bauchwand und enthält beim Mann den Samenstrang (Funiculus spermaticus), bei der Frau das Mutterband (Ligamentum teres



Dr. med. Tobias Pottek



Abb 1

uteri) sowie den Nervus ilioinguinalis und weitere Strukturen. Der Leistenkanal des Mannes ist eine Verbindung zwischen Bauchraum und Skrotum, durch die sich der Samenstrang zieht. In der Embryonalphase steigt der Hoden vom Retroperitonealraum hierdurch ins Skrotum ab. Da die Blutgefäße des Hodens von der Aorta auf der rechten Seite und von der Nierenarterie auf der linken Seite abgehen, müssen sie durch den Leistenkanal ziehen. Gemeinsam mit dem Musculus cremaster und dem Samenleiter bilden sie hier den Samenstrang. Dieser stellt eine Schwachstelle für Durchbrüche von Bauchinhalt dar, der sich hier verdrehen kann und Schmerzen verursacht. Torquiert ein Bruchinhalt komplett, kann durch die Ischaemie ein lebensgefährlicher Notfall entstehen. Bei Frauen sind derartige Hernien extrem selten.

### Beckenbodenschwäche der Frau

Als Schwachstelle am tiefsten Punkt des Bauchraumes bei der Frau kann der Beckenboden angesehen werden. Hier müssen drei Strukturen den Weg nach außen finden: Die Harnröhre, die Vagina und das Rektum. Alle drei Strukturen werden durch schlingenartige Muskelplatten umfasst und gehalten. Sie müssen zu bestimmten Zeitpunkten (Geburt, Miktion, Defäkation) ihren Inhalt freigeben und danach wieder abschließen. Daher stellen sie hier auch Schwachstellen dar, die zum Prolaps führen können.

Bei der Zystozele fällt die Blase aus ihrer Verankerung in die Vagina vor. Sofern noch vorhanden, kann der Uterus in diese Hernie einbezogen werden, so dass die Portio vor die Hymenalebene tritt. Davon abgesehen, dass ein solcher Prolaps zu Schmerzen und Blutungen durch Arrosion führen kann, treten auch häufig Blasenentleerungsstörungen durch das Abknicken der Harnröhre am Vaginaldach auf.

Die Enterozele ist häufig eine Folge von Hysterektomien. Dabei prolapiert am höchsten Punkt der Vagina der Peritonealsack mitsamt Inhalt von oben in die Scheide. Bruchinhalt ist dann oft das gesamte Intestinum, was auch torquieren kann.

Bei der Rektozele kommt es zum Vorfall des Rektums in die Scheide durch eine Insuffizienz der dorsalen Zirkumferenz der Scheide. Durch das Abknicken des Rektums vor der Hymenalebene treten zudem belastende Stuhlentleerungsstörungen auf.

Allen drei Phänomenen versucht man im Frühstadium häufig mit konservativen Maßnahmen wie manuelle Reposition, Beckenbodentraining und physikalischen Angeboten (z. B. Pessare oder kegel-

artige Gebilde) zu begegnen. Ab einer bestimmten Größe kommen jedoch nur noch operative Interventionen in Frage.

### Harninkontinenz

Die Harninkontinenz betrifft Frauen wie Männer; die Ursachen sind jedoch unterschiedlich. Die Belastungsinkontinenz der Frau ist häufig bedingt durch Lockerung des Binde- und Stützgewebes am Blausauslass und um die Harnröhre. Ursachen sind Geburten, altersbedingte Gewebslockerung und transvaginale Operationen wie die Hysterektomie. Alle drei Faktoren treten nicht selten gleichzeitig auf und führen zu einem Verlust der stabilen Position der Harnröhre als wesentlicher Organanteil bei der Halte- und Entleerungsfunktion der Blase.

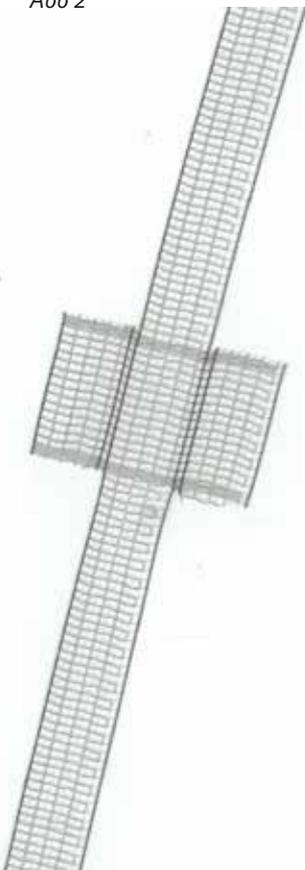
Die häufigste Form der männlichen Inkontinenz ist die post-Prostatektomie-Inkontinenz nach radikaler Entfernung der Prostata. War bis vor einigen Jahren noch die gutartige Vergrößerung der Prostata und deren operative Behandlung eine relevante Ursache für einen unkontrollierten Harnverlust, ist es heute die Therapie des Prostatakarzinoms – in den meisten Fällen mit vollständiger Resektion. Die Begründung liegt an der Störung der anatomisch-funktionellen Stellung von Blase und Harnröhre zueinander. Hier kommt es durch die Entfernung der Prostata zu einem Tiefertreten des Blasenhalsses, so dass die Sphinkterebene des Beckenbodens nicht mehr ausreichend um die Harnröhre greifen kann.

### Operationstechniken

Bei einer symptomatischen Gewebeschwäche bietet sich eine chirurgische Rekonstruktion der Anatomie an. Die moderne Leistenchirurgie beginnt mit Edouardo Bassini in Padua um 1890. Das wesentliche Prinzip dieser Operationstechnik bestand in der Isolierung des Bruchringes und der Rekonstruktion der Anatomie durch Nähte der auseinandergewichenen Ränder. Die Rate von Rezidiven war jedoch nach anfänglichen Erfolgen verhältnismäßig hoch, weil das durch Nähte zusammengeraffte Gewebe durch Alterung und Traktionsmomente von minderwertiger Qualität war und den Belastungen des normalen Lebens nicht standhalten konnte. Gegen Ende des vergangenen Jahrhunderts wurden daher Netze und Bänder aus verschiedenen Kunststoffen für die Behandlung von Hernien eingesetzt. Der amerikanische Chirurg Irving L. Lichtenstein (geboren 1920 in Philadelphia) entwickelte eine Operationstechnik, mit der die Behandlung von Hernien grundlegend optimiert wurde. Lichtenstein führte zunächst Polypropylen-Netze bei Rezidiv-Leistenhernien ein und verwendete derartige Textilien später in der nach ihm benannten Technik auch in Lokalanästhesie. Da die Prolapse des Beckenbodens und auch die Belastungsinkontinenz durch Herniationen verursacht werden können, werden auch hier in der Rekonstruktion der Anatomie Netze eingesetzt.

Die zunehmende Inzidenz der männlichen Inkontinenz nach radikaler Prostatektomie hat die

Abb 2



Entwicklung sogenannter „Male Slings“ vorangetrieben, die seit Anfang des Jahrtausends bei bestimmten Voraussetzungen sehr erfolgreich eingesetzt werden. Male Slings ähneln den Schlingen, die bei weiblicher Belastungsinkontinenz Anwendung finden, werden jedoch ganz anders implantiert. Die Schlingen für die chirurgische Behandlung der Frau sind in der Regel spannungsfrei; die Implantate für den Mann repositionieren den Bulbus der Harnröhre mittels einer transobturatorischen Implantationstechnik mit speziellen Instrumenten (Abb 1). Dann wird das Band durch nicht unerheblichen Zug mit in den aktiven Teil des Beckenbodens zurückgezogen und führt zur Koaptation der Harnröhre ohne Obstruktion.

### **Polyvinylidenfluorid (PVDF) als ideales Material**

Verschiedene Materialien wurden und werden in der rekonstruktiven Chirurgie bis heute eingesetzt. Die mechanischen Eigenschaften und die chemische Zusammensetzung der zugrundeliegenden Filamente bestimmen dabei die Reaktion des lebendigen Gewebes in der Umgebung der Fixation und somit die Haltbarkeit und das Nebenwirkungsspektrum. In den letzten Jahren haben textile Netzimplantate aus Polyvinylidenfluorid (PVDF) zunehmend an Bedeutung gewonnen und erfüllen nun auch die Anforderungen der EU-Verordnung über Medizinprodukte (MDR) und sind damit uneingeschränkt zukunftssicher. Unter der Marke DynaMesh® wird das Material für verschiedene Einsatzbereiche von der Firma FEG Textiltechnik Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH in Aachen produziert und weltweit vertrieben. PVDF-Netzstrukturen weisen eine gute Biokompatibilität (bewertet gemäß ISO 10993) auf und zeigen eine deutlich geringere Granulombildung (Narben-gewebe). Das Risiko für unerwünschte Fremdkörperreaktionen ist somit reduziert.

PVDF wird als chirurgisches Nahtmaterial bereits seit vielen Jahrzehnten mit großem Erfolg eingesetzt, und das auch in Einsatzgebieten wie der Ophthalmologie und der Kardiologie. Langzeitdaten mit Beobachtungszeiträumen von bis zu sieben Jahren belegen: Die Beschaffenheit der PVDF-Oberfläche bleibt unverändert, Filamente sind nach wie vor stabil, das Material wird nicht brüchig.

Textile Implantate müssen das natürliche Gewebe verstärken ohne dabei die Beweglichkeit einzuschränken. Gefragt ist deshalb das gute Zusammenspiel zwischen Stabilität und Elastizität. Die multiple Vermaschungstechnik in den gewirkten DynaMesh®-Strukturen (Abb. 2) minimiert das Risiko für den sog. „Reißverschluss-Effekt“ - einmal eingerissen reißt die Struktur weiter ein.

Diese textilen Implantate werden weder gewebt noch gestrickt, sondern gewirkt. Gewirke gehören zu den Maschenwaren und werden aus Fadensystemen durch Maschenbildung auf einer Wirkmaschine industriell hergestellt.

Diese Technik ermöglicht wie keine andere, Form und Struktur eines textilen Implantates gezielt zu

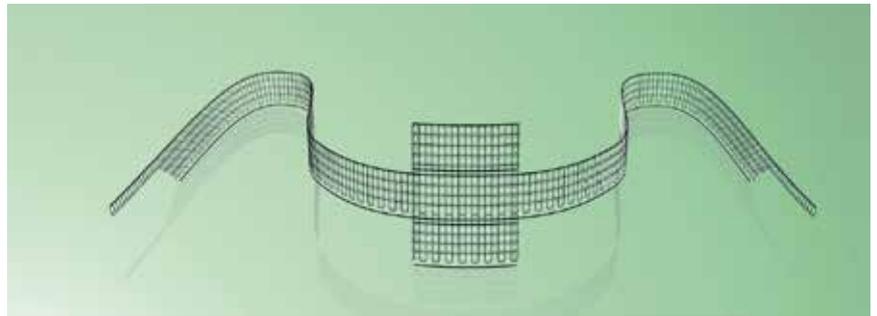


Abb 3

variieren. So können an unterschiedlichen Stellen innerhalb der Struktur Eigenschaften unterschiedlicher Ausprägung konstruiert werden. Präziser kann man Implantate der jeweiligen Indikation nicht anpassen.

Bei der Inkorporation werden die Filamente von einem inneren und äußeren Granulom umschlossen. Bei zu geringem Filamentabstand besteht die Gefahr, dass der gesamte Zwischenraum mit Narbengewebe ausgefüllt wird (geschlossene Pore). Durch genügend große Poren kann dies verhindert werden. Implantate aus Polypropylen müssen einen Porendurchmesser von mindestens 1 mm in alle Richtungen aufweisen. Bei Implantaten aus PVDF reichen wegen der geringer ausgeprägten Granulomstärke 0,6 mm aus. Nur so kann ortsständiges physiologisches Gewebe die Poren ausfüllen. Definition: Die textile Porosität bezeichnet den durchlässigen Anteil eines Netzimplantats bevor der Körper darauf reagiert hat. Die effektive Porosität bezeichnet den durchlässigen Anteil eines Netzimplantats nachdem der Körper darauf reagiert hat.

### **Verlaufskontrolle**

Konventionelle Netzimplantate sind in der diagnostischen Radiologie mehrheitlich unsichtbar. DynaMesh® visible-Implantate (Abb. 3) können per Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) sichtbar gemacht werden – und das sowohl in Standardsequenzen als auch in hochauflösenden, dreidimensionalen Bildern oder Videoaufzeichnungen. So kann die Lage und der Zustand des Implantates bestimmt und überprüft werden. Bei dieser weltweit ersten Technologie zur Sichtbarmachung von textilen Implantaten im MRT wird das PVDF-Filament mit ferrimagnetischen Mikropigmenten nach einem besonderen Verfahren durchmischt. Diese Innovation wurde vom Deutschen Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF 01EZ 0849) ausgezeichnet.

### **Fazit**

Moderne Bänder und Netze stellen einen Fortschritt im Bereich der rekonstruktiven Chirurgie von Hernien und auch des weiblichen und männlichen Genitale dar. Die MRT-Visibilität erlaubt dabei nicht-invasive Verlaufskontrollen, die bislang so nicht möglich waren.

*Literatur beim Verfasser*

## Informationen

■ **Dr. med. Tobias Pottek**  
Chefarzt für Rekonstruktive Urologie  
und Geschlechtsinkongruenz  
Vivantes Klinikum Am Urban  
Dieffenbachstr. 1  
10967 Berlin  
[www.vivantes.de](http://www.vivantes.de)

■ **Urologische Privatpraxis**  
**Dr. med. Tobias Pottek**  
am Hackeschen Markt  
Dircksenstr. 47  
10178 Berlin

■ **Weitere Informationen:**  
[www.dyna-mesh.com](http://www.dyna-mesh.com)

# Neue Anti-CD20-Antikörpertherapie für die schubförmige Multiple Sklerose

## Zusammenfassung:

Die Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) hat durch die Implementierung von B-Zell-depletierenden monoklonalen Antikörpern (mAbs) signifikante Fortschritte erzielt. Ublituximab (Briumvi®), ein neuer anti-CD20 mAb, wurde in 2023 durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassen und ist seit Februar 2024 verfügbar, basierend auf seiner Wirksamkeit bei schubförmiger MS (RMS). Ublituximab markiert die nächste Evolutionsstufe der B-Zell-Therapie, die sowohl die Pathophysiologie der MS als auch die Wirkmechanismen von Antikörpertherapien repräsentiert. Die MS-Pathogenese ist durch eine Interaktion von genetischen und umweltbedingten Faktoren gekennzeichnet, wobei neuere Studien einen direkten Zusammenhang zwischen Infektionen mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und MS aufzeigen. Die in MS-Läsionen vorhandenen Antikörper und Komplementablagerungen sowie meningealen Lymphknoten ähnliche Strukturen mit B-Zellen weisen auf eine B-Zell-Mediation hin. Therapeutisch ermöglicht die B-Zell-Depletion neben der Reduktion antikörperproduzierender Plasmazellen auch die Beeinflussung des pro- und antiinflammatorischen Milieus durch die Veränderung von transitionalen B-Zellen.

Ublituximab (als dritte Generation von mAbs), wurde speziell glycoengineered, um eine höhere Affinität zu FcγRIIIa-Rezeptoren und damit eine verbesserte B-Zell-Elimination durch antikörperabhängige zellvermittelte Toxizität (ADCC) zu erreichen. Die Wirksamkeit von Ublituximab wurde in den Phase-III-Studien ULTIMATE I und II demonstriert, die beide eine signifikante Reduktion der jährlichen Schubrate gegenüber Teriflunomid aufzeigten. Weiterhin wurde eine deutliche Reduktion der Gadolinium-aufnehmenden Läsionen und neuer/sich vergrößernder T2-Läsionen im MRT beobachtet. Trotz der Ähnlichkeit zu Ocrelizumab und Ofatumumab im Hinblick auf die Wirksamkeit, bietet Ublituximab durch sein leichter umsetzbares Infusionsschema und die potentielle Überlegenheit in Bezug auf Patientenzufriedenheit und Infusionsmanagement Vorteile.

Das Sicherheitsprofil von Ublituximab zeigt keine neuen Aspekte im Vergleich zu anderen B-Zell-Therapien. Infektionsrisiken und die Notwendigkeit regelmäßiger Sicherheitsuntersuchungen bleiben zentrale Punkte der Therapieüberwachung. Zukünftige Forschung muss die langfristige Wirksamkeit von Ublituximab und die immunologischen sowie klinischen Unterschiede zwischen den anti-CD20-Therapien weiter untersuchen, um eine fundierte Differenzierung der Behandlungsstrategien zu ermöglichen.

## Einleitung

Das Konzept der B-Zell gerichteten Therapie mit monoklonalen Antikörpern hat sich in der Behandlung der Multiplen Sklerose fest etabliert.

Obwohl die MS weiterhin als traditionell T-Zell vermittelte Erkrankung angesehen wird, ist die zentrale Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der Erkrankung inzwischen gut bekannt. Dies hat zur Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze geführt, insbesondere der anti-CD20-Antikörpertherapie.

Briumvi® ist aktuell die nächste pharmakologische Entwicklungsstufe der anti-CD20-Antikörpertherapie und erhielt in 2023 die Zulassung zur Therapie der schubförmigen MS (RMS) durch die EMA, bereits ein Jahr zuvor durch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA).

Die Pathogenese der MS ist komplex und multifaktoriell, wobei sowohl genetische Prädispositionen als auch Umweltfaktoren und Virusinfektionen (insbesondere mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV)) eine relevante Rolle spielen.

Diesen eher schwer bis gar nicht adressierbaren kausalen Faktoren steht eine Therapiestrategie entgegen, die gezeigt hat, dass der frühzeitige Einsatz von hocheffektiven, aber auch stark immunmodulatorisch eingreifenden Substanzen die Behindereungsprogression deutlich reduziert. Die B-Zell gerichtete Therapie gehört in diese Kategorie.

Die Erkenntnis, dass B-Zellen nicht nur Antikörper produzieren, sondern auch als antigenpräsentierende Zellen fungieren, proinflammatorische Zytokine sezernieren, und Wirtszellen des EBV sind,

hat die Entwicklung von B-Zell-depletierenden Therapien in der MS vorangetrieben.

Die B-Zell-Reihe verfügt über verschiedene Mechanismen die MS-Pathogenese zu beeinflussen. Der offensichtlichste Mechanismus ist die Produktion von Antikörpern, die in Form von isolierten oligoklonalen Banden (OKB) im Liquor als lokales Produkt von Plasmazellen bei über 95% der von MS Betroffenen vorliegen, was als diagnostisches Kriterium für die zeitliche Dissemination genutzt wird. In MS-Läsionen lassen sich Antikörper und Komplementablagerungen als Hinweis für Antikörperaktivität nachweisen. Meningeale „B-Zell-Nester“ wurden mehrfach als Zeichen der sekundären Progredienz berichtet.

Die Bedeutung der EBV-Infektion für die Entstehung der MS wurde kürzlich in einer Kohorte von mehr als 10 Millionen Menschen des US-Militärs untersucht. Hier zeigte sich neben dem epidemiologischen Zusammenhang einer EBV-Infektion zur Entstehung einer RMS auch ein molekulares Mimikry zwischen EBV-Antigenen und Oligodendrozyten-Antigen. Damit ist erstmals ein möglicher die Krankheit auslösender oder antreibender Autoantikörper für die MS beschrieben worden, da sich auch EBV-Transkriptionsfaktoren in B-Zellen immortalisieren. Die Produktion dieser Antikörper wird durch die Vernichtung von B-Zellen direkt adressiert.

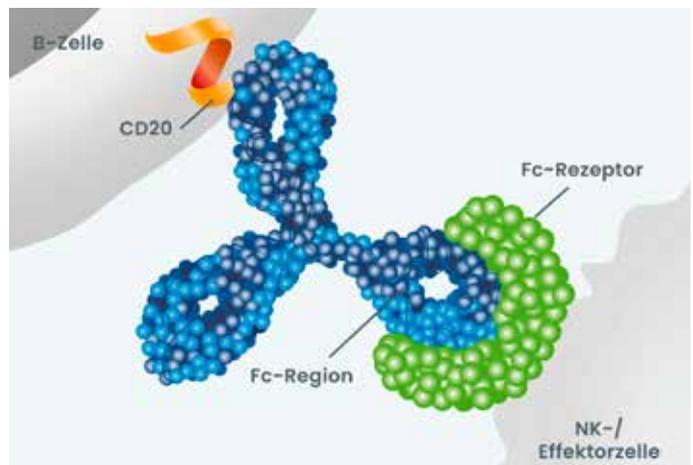
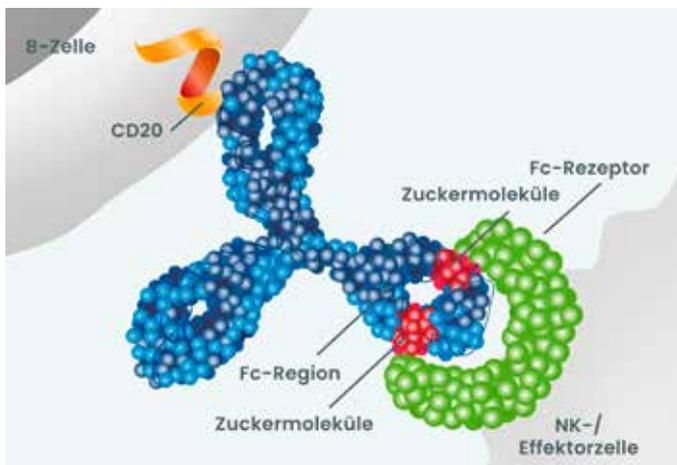
Neben der Reduktion antikörperproduzierender Plasmazellen verändert die Depletion der B-Zell Reihe auch die Hämostase von unreifen B-Zellen. Hier spielen vor allem „transitional B cells“ eine wichtige Rolle als regulatorische Immunzellen, die bei der Entstehung und Aufrechterhaltung eines



Prof. Dr. med. Ralf Gold



Dr. med. Jeremias Motte



pro- sowie antiinflammatorischen Milieus eine relevante Rolle bei neuro-immunologischen Erkrankungen spielen.

### B-Zell-depletierende Antikörper-Therapien

B-Zell-depletierende Antikörper können in die erste, zweite und dritte Generation eingeteilt werden. mAbs der ersten Generation können entweder vollständig aus Mäusen entstammen (Suffix: -omab) oder chimärisch sein (65 % human, Suffix: -ximab), während Antikörper der zweiten Generation humanisiert (>90 % human, Suffix: -zumab) oder sogar vollständig humanisiert (Suffix: -mumab) sein können. mAbs der dritten Generation bestehen aus einer modifizierten Fc-Region und sind chimär oder humanisiert.

Therapeutisch begann die B-Zell gerichtete Therapie in der MS mit dem off-label Einsatz des anti-CD20-mAb Rituximab (erste Generation), welcher schon seit über 20 Jahren weltweit eingesetzt wird. In den letzten sechs Jahren erfolgten Zulassungen von drei B-Zell gerichteten Therapien bei RMS in Europa und den USA und markierten den Beginn einer neuen Ära in der MS-Therapie. Bei diesen Medikamenten handelt es sich um mAbs, die alle auf das CD20-Antigen auf der Oberfläche von B-Zellen zielen. Dadurch führen sie zu deren Depletion und modulieren das B-Zell Kompartiment und das verbleibende Immunsystem in einer Weise, die die MS Krankheitsaktivität hocheffektiv reduziert. Bei allen für die MS zugelassenen Therapien handelte es sich um Weiterentwicklungen der Muttersubstanz Rituximab.

Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch). Ocrelizumab ist ein teilhumanisierter Antikörper und wurde 2018 zugelassen, Ofatumumab ist ein voll humanisierter Antikörper und wurde 2021 zugelassen.

Die „Humanisierung“ der Substanz führt zu einer besseren Verträglichkeit durch eine verminderte Immunogenität. Das bedeutet, die Substanzen haben aber auch eine leicht veränderte immunologische Wirksamkeit, was bisher vor allem in grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten gezeigt wurde.

Durch den subkutanen Applikationsweg von Ofatumumab kommt es zu vermehrter Anreicherung der Substanz in den peripheren Lymphknoten, was ebenfalls einen immunologischen Effekt haben könnte.

Auf Grundlage der Wirksamkeitsdaten der Zulassungsstudien für Ocrelizumab und Ofatumumab sowie der klinischen Erfahrung mit Rituximab wurden die Substanzen bisher als gleichwertig angesehen – und die unterschiedlichen Wirkmechanismen als klinisch nicht relevant eingestuft. Entsprechend wurde sich in der Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) zur „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ dafür entschieden, die CD20-Antikörper als eine gemeinsame Substanzklasse zu bewerten.

Allerdings zeigen aktuelle Daten aus retrospektiven Registerarbeiten einen möglichen Vorteil des teil-humanisierten mAb Ocrelizumab gegenüber Rituximab in der Therapie der RMS. Das kann bedeuten, dass die Evolutionsstufen der CD20-Antikörper-Therapie in der Langzeittherapie der MS zukünftig doch klinische Unterschiede zeigen. Dazu ist weitere Evidenz notwendig, entsprechende prospektive randomisierte klinische Studien sind bereits in der Durchführung.

Diese Ergebnisse sind in Anbetracht des kürzlich zugelassenen Ublituximab spannend. Ublituximab wurde an der Fc-Region „glycoengineered“. Dabei wurden im Fc-Teil des mAb vor allem Fucose-Zucker entfernt (Abbildung).

Damit unterscheidet sich Ublituximab von seinen Vorgängern durch eine erhöhte Affinität zu FcγRIIIa-Rezeptoren. Diese Modifikation verstärkt die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC), was eine effizientere Eliminierung von B-Zellen ermöglicht. Ob die neuen Eigenschaften von Ublituximab eine langfristig überlegene Wirksamkeit im Vergleich zu früheren anti-CD20-Therapien bedeuten, ist vor dem Hintergrund der neuen Daten zum Vergleich von Rituximab und Ocrelizumab nicht auszuschließen und sollte in Langzeitstudien evaluiert werden.

### Studienergebnisse

Bisher wurde die Wirksamkeit von Ublituximab bei RMS in zwei gleichartigen Phase-III-Studien (ULTIMATE I + II) im Vergleich mit Teriflunomid über 96 Wochen getestet. Der primäre Endpunkt war die jährliche Schubrate, die in beiden Studien um ca. 50 - 60% gegenüber Teriflunomid gesenkt werden

konnte. Dieses Ergebnis ist vergleichbar zu den Ergebnissen der Zulassungsstudien von Ofatumumab, das ebenfalls mit Teriflunomid getestet wurde. Auch Ocrelizumab erbrachte in den Studien gegenüber Interferon-beta 1a eine vergleichbare relative Risikoreduktion.

Die Zulassungsstudien für Ublituximab zeigten zudem im MRT eine relative Reduktion der Anzahl Gadolinium aufnehmender Läsionen von 97% und eine relative Reduktion von 90 - 92% der Anzahl neuer und/oder sich vergrößernder T2-Läsionen.

Bei der Behinderungsprogression als sekundärer Endpunkt lieferten die Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen Ublituximab und Teriflunomid.

Die Resultate der bei den tertiären Endpunkten bestätigten Verbesserung der Behinderung bzw. dem MSFC-score fielen auch zugunsten von Ublituximab aus (keine formelle Statistik berechnet), ebenso bei der Lebensqualität oder dem Fatigue-Score.

Zusammengefasst unterstreichen die zwei Phase-III-Studien von Ublituximab die gute Wirkung der B-Zell-Depletion bei der Behandlung der MS. Die Ergebnisse sind vergleichbar mit der Wirkung von Ofatumumab und Ocrelizumab in ihren jeweiligen Zulassungsstudien.

Auch beim Sicherheitsprofil fanden sich keine neuen Aspekte der B-Zell-Therapie mit Ublituximab. Die häufigsten Nebenwirkungen waren mit 47,7% Infusionsreaktionen, die aber zumeist mild oder moderat waren. Mit 34,3 % waren Kopfschmerzen ebenfalls eine häufige Nebenwirkung. Schwerwiegende Nebenwirkungen traten in 7,3% in der Teriflunomid-Gruppe und in 10,8% der Ublituximab-Gruppe auf.

Ublituximab zeigte mit 5% häufiger schwere Infektionen, wobei in diesem Zusammenhang insgesamt drei Todesfälle auftraten, die auf die Infektionen zurückzuführen waren (Pneumonie, Enzephalitis nach Masern, Salpingitis). Es gab keine Fälle einer Progressiven Multifokalen Leukoencephalopathie (PML).

### **Therapieschema und Infusionsmanagement**

Die Einführung von Ublituximab in die klinische Praxis erweitert die therapeutischen Optionen für RMS-Patienten. Insbesondere bietet die neue Substanz eine Option für Patienten, die auf bestehende Therapien nicht ansprechen oder diese nicht vertragen. Ublituximab wurde für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose mit aktiver Erkrankung zugelassen, definiert durch klinische und radiologische Kriterien. Diese Zulassung unterstreicht die Bedeutung einer präzisen Diagnose und individuellen Therapieentscheidung in der Praxis.

Ublituximab wird intravenös verabreicht. Wie von anderen intravenösen anti-CD20 Therapien bekannt, muss vor jeder Infusion 100 mg Methylprednisolon oder 10-20 mg Dexamethason (oder ein Äquivalent) und einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramine 50 mg) ungefähr 30-60 Minuten vorher verabreicht werden, um die Häufigkeit und Schwere von infusionsbedingten Reaktionen zu reduzieren.

Die erste Gabe erfolgt mit 150 mg Ublituximab über 4 Stunden, nach 2 Wochen wird die zweite Infusion mit 450 mg Ublituximab über 1 Stunde verabreicht. Anschließend folgt die Erhaltungstherapie alle 6 Monate mit 450 mg Ublituximab über 1 Stunde.

Dieses Infusionschema bedeutet im Vergleich zu anderen intravenösen B-Zell-Therapien den Vorteil einer deutlichen Zeitersparnis für das medizinische Fachpersonal sowie bessere logistische Abläufe in Infusionsambulanzen und Praxen. Das ist vor dem Hintergrund des steigenden Kostendrucks und Fachkräftemangels im Gesundheitssektor ein nicht zu unterschätzender Faktor. Weiterhin ist eine kürzere Infusionszeit für die meisten Patienten von Vorteil.

### **Kritische Bewertung der B-Zell-Therapien**

Die relativ langen Infusionsintervalle der intravenösen B-Zell-Therapie von 6 Monaten, die beschleunigte Infusion und allgemein gute Verträglichkeit können aber auch dazu führen, dass die Erkrankung bei den Betroffenen in den Hintergrund der persönlichen Wahrnehmung rückt. Dennoch dürfen die wichtigen Kontrolltermine nicht vernachlässigt werden!

Die Autoren verweisen hier ausdrücklich auf die Sicherheits- und Kontrolluntersuchungen der Empfehlungen des Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS). Infektionserkrankungen stellen das größte Risiko der B-Zell-Depletion dar, gefolgt von schlechterem Impferfolg und vermindertem Aufbau von Immunität nach Infektionen. Ob es hier Unterschiede zwischen den drei zugelassenen Therapien gibt, ist eine relevante wissenschaftliche Frage, die es evidenzbasiert zu klären gilt.

### **Schlussfolgerung**

Ublituximab repräsentiert den ersten anti-CD20-mAb der dritten Generation zur Behandlung der RMS. Die aktuelle Datenlage etabliert Ublituximab als klinisch vergleichbar effektiv und sicher zu den bereits bekannten anti-CD20 gerichteten B-Zell-Therapien Ocrelizumab und Ofatumumab. Die neue Substanz bietet durch kürzere Infusionszeiten Vorteile im allgemeinen Therapiemanagement, was in der Regel auch mit einer erhöhten Patientenzufriedenheit einhergeht. Damit kann sich der neue anti-CD20-mAb als wertvolle Ergänzung im Spektrum der verfügbaren Behandlungsoptionen positionieren.

Obwohl direkte prospektive Vergleichsstudien (Head-to-Head-Vergleiche) zwischen den verschiedenen B-Zell-Therapien fehlen, deuten die verfügbaren Daten und die kürzlich publizierte retrospektive Analyse darauf hin, dass es sowohl immunologische als auch klinische Unterschiede in der Wirksamkeit der verschiedenen anti-CD20-mAbs gibt. Es bedarf hier weiterer prospektiver Analysen zur Wirksamkeit sowohl in großen klinischen Kohorten als auch im Bereich der immunologischen Grundlagenwissenschaften.

*Literatur beim Verfasser*

## **Informationen**

■ Prof. Dr. med. Ralf Gold  
Dr. med. Jeremias Motte  
Klinik für Neurologie  
St. Josef-Hospital Bochum  
Universitätsklinikum der Ruhr-  
Universität Bochum  
Gudrunstraße 56, 44791 Bochum  
[www.klinikum-bochum.de/  
fachbereiche/neurologie](http://www.klinikum-bochum.de/fachbereiche/neurologie)

### **■ Weitere Informationen:**

Kompetenznetz Multiple Sklerose  
[www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de](http://www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de)

Deutsche Gesellschaft für Neurologie  
<https://dgn.org>

# Low-Level-Lasertherapie bei proktologischen Wundheilungsstörungen

Wundheilungsstörungen im Anal- und Steißbeinbereich sind häufige Gründe für einen Vorstellungstermin beim Facharzt. Bei den meisten betroffenen Patienten stellen diese proktologischen Beschwerden eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität dar. Während eine relevante Rate an Wundheilungsstörungen einer operativen Versorgung zugeführt werden muss, ist das Wissen um das Spektrum konservativer Therapieoptionen auch auf Seiten der Therapeuten oftmals limitiert. Ein noch relativ neuer, die konservative Therapie ergänzender Ansatz, besteht in der Low-Level-Laser-Therapie (LLLT).

Bei der LLLT handelt es sich um eine kontaktlose Wundkonditionierung, welche darauf abzielt, Erfahrungen und Erfolge aus der Gefäß- und Extremitätenchirurgie auf komplexe proktologische Heilungsprozesse zu übertragen.

Wundheilungsstörungen im Anal- und Steißbeinbereich können als eigenständige Krankheitsbilder auftreten (Analfissur, persistierender Pilonidalsinus) oder als postoperative Komplikationen. Analog zu anderen proktologischen Erkrankungen sind auch Wundheilungsstörungen häufig mit Schamgefühl assoziiert. Es besteht eine erhebliche patientenseitige Motivation zunächst eigentherapeutische Optionen auszuschöpfen. Die ärztliche Erstvorstellung erfolgt daher – trotz teils starker Schmerzen und hygienischer Herausforderungen – nicht selten mit zeitlicher Verzögerung. Bei chirurgischen Wundheilungsstörungen sind die primären, also dem initialen Krankheitsbild entsprechenden, von den sekundären (einer ausbleibenden Abheilung nach chirurgischer Sanierung) zu unterscheiden. Eine relevante primäre Wundheilungsstörung stellen chronische Analfissuren dar. Diese sind verantwortlich für eine Vielzahl ambulant-proktologischer Vorstellungen im Praxisalltag.

## Analfissuren

Analfissuren sind Risse im Bereich des Anoderms, also der Übergangszone zwischen der perianalen Haut und der Schleimhaut des Darmtraktes. Man unterscheidet dabei die akute und die chronische Fissur des Analkanals. Derartige Fissuren präsentieren sich in der Praxis mit einer Ausdehnung von wenigen Millimetern bis hin zu mehreren Zentimetern und finden sich sowohl außerhalb als auch innerhalb des Analkanals. Betroffene Patienten leiden unter starken Schmerzen, die insbesondere während der Stuhlentleerung und bis zu Stunden darüber hinaus andauern können.

Die Ätiologie ist vielfältig und nicht vollständig geklärt. Anamnestisch geht dem Erstschermerzereignis häufig ein obstipativer Stuhlgang mit vermehrtem Pressen voraus, aber auch rezeptiver Analverkehr oder Entzündungsaspekte können auslösend wirken. Die häufig begleitend auftretenden Blutungen manifestieren sich meistens als frisch und dem Stuhlgang aufgelagert. Mitunter fallen diese auch einzig als Spur am Toilettenpapier auf, selten können sie sich jedoch auch volumenreich und tropfend darstellen. In der körperlichen Untersuchung



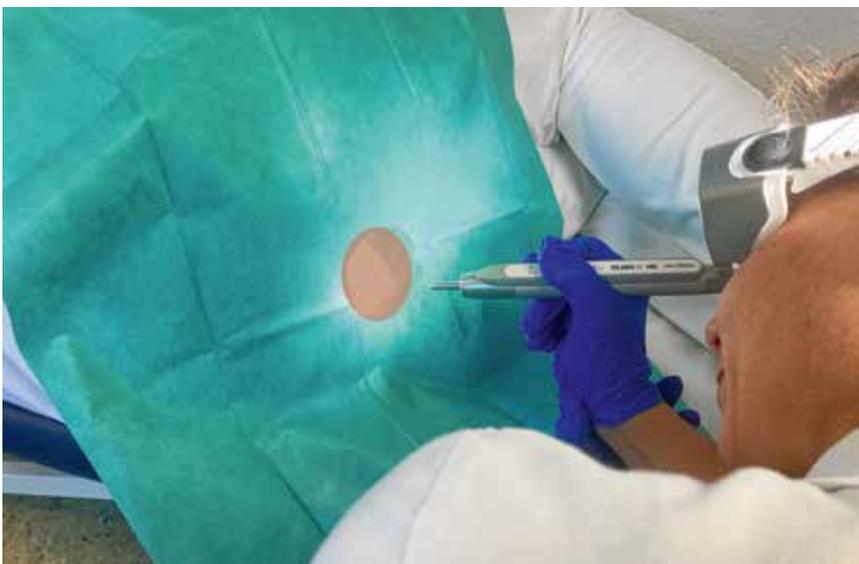
Dr. med. Peter Wilhelm



Dr. med. Bernd Weber



Amrei Maier



*Laser unmittelbar vor Anwendung; der Patient wird in Linksseitenlage positioniert*



Aktivierter Laser

ist die Analfissur zumeist ein Blickbefund. Die akute Fissur präsentiert sich als klaffende Wunde mit Neigung zu Kontaktblutung. Das Lebenszeitrisiko wird mit 11 % angegeben – aufgrund der hohen spontanen Abheilungsrate ist jedoch von einer beträchtlichen Dunkelziffer auszugehen. Sofern keine Abheilung erreicht wird, kann die akute Analfissur in die chronische Form übergehen, es bildet sich das chronische Ulkus. Typisch sind die auf Höhe der Linea dentata (Kante

des Übergangs von Anoderm zu Schleimhaut) liegende Anapapille und die patientenseitig wahrnehmbare, häutige Vorpostenfalte, die das Vorliegen einer chronischen Fissur nahelegt. Beide begleitenden Befunde sind per se ungefährlich, werden im Falle einer chirurgischen Sanierung jedoch mitentfernt.

Die Therapie erfolgt, unabhängig vom Stadium, zunächst konservativ mit Durchblutungs-fördernden Salben. Hier stehen Kalziumkanalblocker oder Nitroglycerin im Vordergrund. Die Daten zum Therapieerfolg lassen keine Bevorzugung einer der beiden Substanzgruppen zu. Aufgrund des weniger umfangreichen Nebenwirkungsspektrums wird Nitroglycerin jedoch insgesamt seltener verordnet.

Im Anschluss an die Salbentherapie über 6–8 Wochen sollte die Abheilung beurteilt werden. Bei fehlender Heilungstendenz ist die Indikation zur operativen Sanierung kritisch zu prüfen.

Alternativ ist die Fortsetzung der konservativen Therapie zwar möglich, allerdings sollte eine sekundäre Ursache der Fissur (z. B. chronische Infektionskrankheit, bösartige Erkrankung des Analkanals) immer geprüft und klinisch ausgeschlossen werden.

Fällt die Entscheidung für die chirurgische Sanierung, so besteht der Goldstandard aktuell in der Fissurektomie, dem Ausschneiden der chronischen Wunde. Der hierdurch entstandene frische Wundgrund bietet eine neue Wundsituation, so dass unter adäquater Wundpflege, die Ausheilung erreicht werden kann. Die Literatur belegt jedoch eine hohe Rate (17–27 %) an Wundheilungsstörungen. Diese manifestieren sich in der klinischen Kontrolle als erneute Wundpersistenz. Neben Lifestyle-Aspekten (z. B. Nikotinkonsum) und Nebenerkrankungen definiert dabei das Operationsgebiet selbst die Herausforderungen an eine Abheilung:

Der Analkanal ist in Ruhe einem erhöhten Tonus und somit einer verminderten Durchblutung ausgesetzt, unterliegt wiederholter Gewebedehnung im Rahmen der Defäkation und ist dauerhaft mikrobiell kontaminiert. Die Berücksichtigung dieser Aspekte bildet den Kontext, im Rahmen dessen die

Rate an Wundheilungsstörungen in der Proktochirurgie zu betrachten ist. Es besteht somit sowohl seitens der Patienten sowie auch seitens der Therapeuten eine große Motivation Wunden primär zu vermeiden und sekundär in Ihrer Ausheilung zu unterstützen. Einen in der Proktologie noch jungen, konservativen und auch perioperativen Therapieansatz bietet die Low-Level-Laser-Therapie.

### Low-Level-Laser-Therapie (LLLT)

Die Anwendung von Laserlicht zur Modifikation von Wundheilung ist bereits mehr als 60 Jahre alt. Während die zugrundeliegenden biomedizinischen Prozesse im Gewebe bis heute nicht vollständig untersucht sind, legen Beobachtungsstudien eine Wirkungsweise über molekulare und zelluläre Mechanismen nahe. Unter den Prozessen der zellulären Laser-Modulation sind die mitochondriale ATP-Steigerung, die Modulation von Zytokinen und reaktiver Sauerstoff-Spezies (ROS) sowie die Beeinflussung transkriptiver Faktoren bekannt. Insbesondere letztgenannter Aspekt scheint eine relevante Rolle in der Wundheilung zu spielen, da hierdurch Wachstumsprozesse, die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren und Entzündungsmediatoren und die Oxigenierung des Gewebes günstig beeinflusst werden.

Während die existierenden Reviews zu Evidenz der LLLT auf die Wundheilung insbesondere aufgrund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien zu uneindeutigen Ergebnissen kommen, existieren zahlreiche Anwenderbeschreibungen und Beobachtungsstudien, die eine Verkürzung der Heilungszeit nahelegen. Dabei handelt es sich sowohl um Studien zu komplexen Schleimhautentzündungen als auch – mehrheitlich – zu chronischen Ulzerationen der Beine (Ulcus cruris venosum). Ein Krankheitsbild wie die chronische Analfissur, bei dem es sich um eine Wunde des Übergangsepithels zwischen Schleimhaut und Körperoberfläche handelt, erscheint somit grundsätzlich nicht ungeeignet für die Zuführung zur LLLT. Insbesondere aufgrund der geringen Therapeutendichte, der hohen Dunkelziffer der Erkrankung und der erschwerten Zugänglichkeit ist der Mangel an konkreten Studien zur Untersuchung des Effekts der LLLT auf die Analfissurheilung durchaus erklärbar.

#### Klinische Effekte der Low-Level-Lasertherapie:

- Schmerzlinderung
- Durchblutungsförderung
- Verminderung von Entzündungen
- Beschleunigung der Wundheilung
- Geringeres Infektionsrisiko
- Weniger ausgeprägte Schwellungen

### LLLT in der Proktologie

Der proktologische Anwendungsbereich der LLLT erstreckt sich nicht ausschließlich auf die Therapie

von Fissuren. Wie oben beschrieben, bergen auch postoperative Zustände nach anderen analen Krankheitsbildern die Gefahr einer zunächst verzögerten und später chronifizierten Wundheilung. Das Prinzip der therapeutischen Herangehensweise entspricht jedoch weitgehend der Therapie von Fissuren: Ist durch postoperative Basismaßnahmen (regelmäßiges Ausduschen, Nikotinabstinenz, Vorlegen von Kompressen) keine ausreichende Wundheilungstendenz zu initiieren, kommen ergänzende Maßnahmen wie stumpfes Debridement (Wundtoilette mit mechanischer Oberflächenabtragung) und Salbentherapien zum Einsatz. Verbleibt die Wunde hierunter unverändert, sollte die Revision erwogen werden. Eine Leitlinie für das postoperative Management analer Wunden existiert im deutschsprachigen Raum noch nicht.

Eine Besonderheit stellt das von den Haarbalgdrüsen ausgehende Krankheitsbild des entzündeten Pilonidalsinus dar. Die Befunde liegen zumeist am Oberpol der Rima ani, also im Übergang von Rücken zu Gesäßregion, und unterliegen somit nicht den Limitationen wie intra- und perianale Wunden. Die Haarnester und die hiermit vergesellschafteten chronischen Fistelgänge zeigen jedoch eine ebenfalls hohe Rezidiv- und postoperative Wundpersistenzrate. Auch die chirurgische Pilonidalsinustherapie ist daher von hohem patientenseitigem Leidensdruck und einem fehlenden Konsens für einen therapeutischen Goldstandard geprägt. Aufgrund ihrer – gegenüber den anderen proktologischen Krankheitsbildern – sehr guten Zugänglichkeit, bietet die Therapie von Wundpersistenzen nach Pilonidalsinuseingriffen eine besonders leicht umsetzbare Therapieindikation für die LLLT. Die Fallzahlen liegen im Alltag einer chirurgischen Praxis mit koloproktologischem Schwerpunkt jedoch weit unterhalb der allgemeinen Raten an Analfissuren, so dass auch hier nicht zeitnah mit größeren Studien zu rechnen ist.

Ein Konsens hinsichtlich der Anwendung von LLLT im Praxisalltag kann daher weiterhin nur auf Grundlage vorliegender Literatur, bestehender Erfahrung und unter Beratung durch die Hersteller getroffen werden. Wir führen die LLLT als Ergänzung zur primären und postoperativen konservativen Therapie durch. Bei bestehender Operationsindikation und patientenseitigem Wunsch nach konservativer Fortführung muss dabei ohnehin stets auf die hierdurch entstehenden Gefahren und besser untersuchte Alternativen hingewiesen werden.

Entscheiden sich die Patienten für die Ergänzung der Therapie um eine LLLT, so erfolgt die Durchführung standardmäßig 3x pro Woche (Montag, Mittwoch, Freitag) über einen Zeitraum von drei Wochen. Der von uns eingesetzte Low-Level-Laser der Firma Heltschl GmbH (100mW, 660nm) wird kontaktlos im Abstand von 4 bis 8mm über der Wunde platziert und für 1 Minute/cm<sup>2</sup> aktiviert. Eine thermische Veränderung entsteht dabei nicht, so dass die Anwendung für gewöhnlich sehr gut toleriert wird. Mithilfe verschiedener Aufsätze können dabei

auch komplexe, vollständig intraanal gelegene Wunden kontaktlos erreicht werden, wodurch jedoch die ergänzende Verwendung eines Proktoskopes notwendig wird. Die sonst generell an entsprechendem geschultes medizinisches Fachpersonal delegierbare Anwendung sollte in diesem Falle dann ärztlich durchgeführt werden.

Die kurze Behandlungszeit und Delegierbarkeit an Fachpersonal machen die Anwendung nicht nur für die Therapierenden, sondern auch für betroffene Patienten, unkompliziert und alltagstauglich: Kurzfristige Termine sind jederzeit realisierbar und lange Wartezeiten – wie bei anderen fachärztlichen Terminen nicht ungewöhnlich – entfallen. Therapiebeginn und -abschluss obliegen jedoch auch in dem in unserem Hause praktizierten Algorithmus der ärztlichen Beurteilung.

### Fazit für die Praxis

Mit den Herausforderungen erschwerter, verzögerter und persistierender Wundheilung in der Analregion sehen sich Spezialisten weltweit konfrontiert.

Es existieren bislang keine Hinweise auf relevante Rezidiv- oder Wundpersistenzraten innerhalb der etablierten Hämorrhoidal-, Fissur- oder Annaprolaps-OP-Techniken. Maßgeblicher scheint vielmehr die Einhaltung der supportiven Maßnahmen zu sein. Der Bedarf an ergänzenden Therapiekonzepten verbleibt somit hoch.

Insbesondere im Kontext der kaum veränderten Grundvoraussetzungen auf Seiten der Wunde bleibt eine Entscheidung zur operativen Revision einer Wundpersistenz unpopulär und wenig standardisierbar. Die Fortsetzung einer konservativen Therapie sollte aber nur bei positiver Befundänderung oder fehlender Ausschöpfung von Therapieoptionen erwogen werden.

Aufgrund der guten Verträglichkeit der LLLT kann diese Behandlungsoption einem breiten Patientenkollektiv angeboten werden. Die Durchführung ist vollkommen schmerzfrei. Therapieabbrüche unter Laserbehandlung gab es in unserer Praxis nicht. Somit besteht wenig Anlass, den Patienten eine kritische Abwägung hinsichtlich der LLLT bei postoperativer Heilungsverzögerung vorzuenthalten.

Da für die Anwendung in der Proktologie bislang keine Daten und insbesondere keine randomisiert-kontrollierten Studien vorliegen, ist der Anteil der LLLT an der Wundheilung zum heutigen Zeitpunkt kaum zu quantifizieren. Analog zu den publizierten Beobachtungsstudien zeigt sich jedoch oftmals eine Verbesserung der Wundsituation, sofern die Basismaßnahmen eingehalten werden.

Die LLLT hat somit als ergänzende Therapieoption ihren festen Stellenwert in unserem koloproktologischen Praxisalltag. Für die Ermöglichung einer evidenzbasierten Bewertungsgrundlage bedarf es jedoch der Durchführung von Studien mit dem Fokus der proktologischen Anwendung von LLLT.

*Literatur beim Verfasser*

### Informationen

■ Dr. med. Bernd Weber  
Facharzt für Chirurgie  
Dr. med. Peter Wilhelm  
Facharzt für Viszeralchirurgie  
Amrei Maier  
Fachärztin für Allgemein- und  
Viszeralchirurgie  
End- und Dickdarmpraxis  
Untere Vorstadt 11  
D-71063 Sindelfingen  
[www.end-und-dickdarmpraxis.de](http://www.end-und-dickdarmpraxis.de)

■ Weitere Informationen  
Heltschl GmbH  
Hoheneckstraße 9  
A-4713 GALLSPACH  
[www.heltschl.com/DE](http://www.heltschl.com/DE)

**Symtuza**<sup>®</sup>  
(Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/  
Tenofoviralfenamid) Tabletten  
800mg/150mg/200mg/10mg



www.symtuza.de

# SYMTUZA<sup>®</sup>

## DIE 1-FACHE HIV-THERAPIE

### Eine Tablette. Viel Leben.

#### 1-fach einfach:

SYMTUZA<sup>®</sup>, das einzige STR,  
das DRV/c mit TAF kombiniert

#### 1-fach flexibel:

Hohe Resistenzbarriere<sup>1</sup>

#### 1-fach bewährt:

DRV-Langzeitverträglichkeit  
jetzt mit TAF<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Orkin C et al. HIV Glasgow, 28-31 October 2018. Poster 0212.

**SYMTUZA<sup>®</sup> 800 mg/150 mg/200 mg/10 mg Filmtabletten.** **Wirkstoffe:** Darunavir (als Ethanolat), Cobicistat, Emtricitabin, Tenofoviralfenamid (als Fumarat). **Zusammensetzung:** 1 Filmtabl. enth. 800 mg Darunavir (als Ethanolat), 150 mg Cobicistat, 200 mg Emtricitabin u. 10 mg Tenofoviralfenamid (als Fumarat). Sonst. Bestand.: Jede Filmtabl. enth. Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, mikrokristall. Cellulose, hochdisp. Siliciumdioxid, Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol) – teilhydrolysiert, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). **Anw.geb.:** Z. Ther. e. Infekt. m. HIV-1. b. Erwachs. u. Jugendl. (ab 12 J. u. mind. 40 kg KG). D. Entscheid. üb. e. Anw. v. Symtuza sollte auf Basis d. Daten e. Genotypisier. getroffen werden. **Gegenanz.:** Überempf. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt.; schw. Leberfunkt.störg. (Child-Pugh-Klasse C); wg. mgl. Verlust d. therap. Wirksamk.: gleichz. Anw. m. stark. CYP3A-Indukt. wie z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Rifampicin, Lopinavir/Ritonavir, Johanniskraut; wg. mgl. schwerwiegl. u./od. lebensbedrohl. Nebenwirk.: gleichz. Anw. m. Alufuzosin, Amiodaron, Dronedaron, Ivabradin, Chinidin, Ranolazin, Colchicin b. Anw. b. Pat. m. Störg. v. Nieren u./od. Leberfunkt, Rifampicin, Ergotderivate (z. B. Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethergometrin), Dapoxetin, Domperidon, Naloxegol, Pimozid, Quetiapin, Sertindol, Lurasidon, Elbasvir/Grazoprevir, Triazolam, oral eingen. Midazolam, Sildenafil, wenn z. Bhdlg. d. pulmon. arter. Hypertonie angew., Avanafil, Simvastatin, Lovastatin u. Lomitapid, Ticagrelor.; pädiatr. Pat. u. 3 J.; Stillzeit. **Nebenwirk.:** Kopfschm., Diarrhö, Hautausschl. (inkl. makul., makulopapul., papul., erythem., prurit. u. general. Ausschl. u. allerg. Dermatitis), Anämie, (Arzneim.-)Überempf., Diab. mell., Anorexie, Hypercholesterin., LDL-erhöhl., Hypertriglycerid., Hyperlipid., Dyslipid., anorm. Träume, Schwindelgef., Erbr., Übelk., Bauchschm., aufgebläh. Bauch, Dyspepsie, Flatulenz, Leberenz. erhöh., Pruritus, Urtikaria, Arthralg., Myalg., Asthenie, Ermüd., Blutkreatinin erhöh., Immunrekonstitut.syndr., Hyperglyk., akut. Pankreatitis, Pankreasenz. erhöh., akut. Hepatitis<sup>a</sup>, zytolyt. Hepatitis<sup>a</sup>, Angioödem, Osteonekrose, Gynäkomastie<sup>a</sup>, DRESS-Syndr.<sup>a</sup>, Stevens-Johnson-Syndr.<sup>a</sup>, Kristall-Nephropathie<sup>a</sup>, tox. epiderm. Nekrolyse<sup>a</sup>, akut. general. exanthemat. Pustulose<sup>a</sup>. <sup>a</sup>: Zusätzl. Nebenwirk., d. ausschließl. bl. Darunavir/Ritonavir i. and. Studien beob. wurden od. durch Erfahr. n. Markteinf. <sup>b</sup>: Nebenwirk., d. n. Markteinf. identif. wurde. Gem. d. Guideline on Summary of Product Characteristics (Rev. 2, September 2009) wurde d. Häufigk. dies. Nebenwirk. n. Markteinf. m. d. „Dreierregel“ berechnet. **Warnhinw.:** Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbew. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson&Johnson Platz 1, 41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 11/22.

Janssen-Cilag GmbH  
[www.janssen.com/germany](http://www.janssen.com/germany)

**Janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF  
**Johnson & Johnson**