

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

3. Ausgabe 2022
3,50 Euro



Larynxkarzinom



■ Neue Therapieansätze

| Farber-Syndrom
| Fettstoffwechselstörungen



■ Neurologie

| Multiple Sklerose
| Lyme-Borreliose



■ Minimalinvasive Chirurgie

| Hypoglossus-Stimulation
| Cochlea-Implantat

- 3 ■ **Das Larynxkarzinom und die Rehabilitation laryngektomierter Patienten**
Priv. Doz. Dr. med. A. Gostian
- 6 ■ **Gentherapie bei Hämophilie**
Dr. med. Georg Goldmann
- 9 ■ **Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose**
Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann
- 12 ■ **Chronische Migräne**
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee
- 15 ■ **Das „Pseudo-Covid-Syndrom“**
Prof. Prof. h.c. (RCH) Dr. med. Winfried Stöcker
- 18 ■ **Akuttherapie und Management der Anaphylaxie**
Prof. Dr. med. Ludger Klimek
- 21 ■ **Lipide im Fokus**
Prof. Dr. med. Volker J.J. Schettler
- 24 ■ **Testosteron und Psyche**
Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
- 27 ■ **Schmerztherapie bei Hämophilie – ein multimodaler Ansatz**
Dr. med. Georg Goldmann
Dr. med. Johannes Horlemann
- 30 ■ **Pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate**
Prof. Dr. med. Reinhard Henschler
- 33 ■ **Biomarker in der Behandlung der Multiplen Sklerose**
Prof. Dr. med. Gereon Nelles
- 36 ■ **Fortgeschrittene Herzinsuffizienz und LVAD-Therapie**
Prof. Dr. med. Jochen Börgermann
Dr. med. Michael Schönbrodt
- 39 ■ **Morbus Farber (Ceramidase-Mangel)**
Prof. Dr. med. Andreas Hahn
- 42 ■ **Behandlung von schweren Hörbeeinträchtigungen**
Priv.-Doz. Dr. med. Ruth Lang-Roth
- 45 ■ **Die Hypoglossusnervstimulation als Therapieoption in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe**
Dr. med. Alexander Blau
Dr. med. Philipp Arens



Liebe Leser,

das Larynxkarzinom zählt zu den häufigeren malignen Erkrankungen der Atemwege. In Relation zu anderen Krebserkrankungen ist das Larynxkarzinom jedoch mit einer geringen Mortalität assoziiert und im Frühstadium gut behandelbar. Männer erkranken wesentlich häufiger als Frauen. Mehr als die Hälfte aller Tumoren im Kopf-Hals-Bereich sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose lokal fortgeschritten. Eine späte Diagnose ist in der Regel mit einer schlechteren Prognose und mit komplexeren Therapieverfahren verbunden. Kleinere Tumoren können im Frühstadium der Erkrankung oftmals minimal-invasiv und organerhaltend behandelt werden, weiter fortgeschrittene Tumoren erfordern meistens eine teilweise oder vollständige Entfernung des Organs, was für den Patienten eine insgesamt belastendere Situation bedeutet.

Neben den bekannten Ursachen Tabakrauchen und Alkoholabusus werden unterschiedliche Umwelttoxinen wie z. B. Asbest, ionisierende Strahlung oder polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe als potentielle Triggerfaktoren diskutiert. Weiterhin scheint in diesem Zusammenhang auch die Genetik von Relevanz zu sein. Forscher der Universität Leipzig haben eine genetische Disposition für Tumore in der Kopf-Hals-Region in einer Beobachtungsstudie dokumentiert (2017; doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.04.017). Auch Infektionen mit dem humanen Papillomavirus „HPV-16“ stellen einen möglichen Risikofaktor für Krebserkrankungen dar. Hochrisiko-HPV-Stämme lösen Zellveränderungen aus, die eine Präkanzerose begünstigen können.

Den Folgen einer totalen Laryngektomie wie Stimmverlust und Atemwegssymptomatik kann mit entsprechenden Hilfsmitteln und einem umfassenden Rehabilitationsprogramm interdisziplinär begegnet werden. Betroffene Patienten sollten bestenfalls an ein ausgewiesenes und spezialisiertes Fachzentrum überwiesen werden.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.
Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.
Durch die Kombination von neuester Technik
und ökologischen Materialien sowie dem
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.
www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.

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

Herausgeber

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

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Dr. med. A. Blau, Prof. Dr. med. J. Börgermann
Dr. med. G. Goldmann, Priv.-Doz. Dr. med. A. Gostian
Prof. Dr. med. A. Hahn, Prof. Dr. med. R. Henschler
Prof. Dr. med. D. Holle-Lee, Dr. med. J. Horlemann
Prof. Dr. med. L. Klimek, Priv.-Doz. Dr. med. R. Lang-Roth
Prof. Dr. med. H. Lehmann, Prof. Dr. med. G. Nelles
Prof. Dr. med. V. Schettler, Dr. med. M. Schönbrodt
Prof. Prof. h.c. (RCH) Dr. med. W. Stöcker
Prof. Dr. med. M. Zitzmann

Layout

Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn
Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer | prepress@forum-sanitas.com

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer

Webdesign

Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster | Internetservice

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

Bezug | Verteilung

Lesezirkel Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH
christine.boeddeker@bonifatius.de

Bilder

Titelbild Universitätsklinikum Erlangen
Hals-Nasen-Ohren-Klinik
© Bild Seite 15, 24, 34
Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Krone GbR | D-32105 Bad Salzungen
© Bild Seite 16 pixelio.de
© Bild Seite 33 und Titelseite pixabay.de

Copyright

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



Das Larynxkarzinom und die Rehabilitation laryngektomierter Patienten

Das Larynxkarzinom (Tumor des Kehlkopfs) gehört zu den häufigsten malignen Tumoren im Halsbereich. Männer sind häufiger betroffen als Frauen.

Rund zwei Drittel der Tumore werden erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt trotz aller Fortschritte in der modernen Onkologie seit Jahrzehnten bei rund 60 %.

Einleitung

Das Larynxkarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung der Atemwege und macht 25 % der Krebserkrankungen im Kopf- und Halsbereich aus.

Wie für die Kopf-Hals-Karzinome im Allgemeinen führen die Noxen Rauchen und Alkohol nachweislich zur Entstehung des Kehlkopfkarzinoms. Pathologisch werden verschiedene Tumore plattenepithelialen Ursprungs gemäß der International Agency for Research on Cancer der WHO unterschieden (z. B. verruköse, basaloide, papilläre, spinzelzellige oder adenosquamöse und lymphoepitheliale Karzinome). Andere, sehr viel seltenere nicht-epitheliale Tumore haben ihren Ursprung im Kehlkopfknorpel und anderen Geweben des Kehlkopfes.

Die Lokalisation des Tumors im Kehlkopf wird anhand des anatomischen Ursprungs klassifiziert und gliedert sich in Tumore der Supraglottis, der Stimmlippenebene = Glottis und der Subglottis, die am seltensten betroffen ist.

Bezüglich der Tumorlokalisation bestehen geographische Unterschiede (in den USA werden rund $\frac{2}{3}$ Karzinome der Glottis diagnostiziert, in Osteuropa sind $\frac{3}{4}$ der Tumore Karzinome der Supraglottis).

Das 5-Jahres-Überleben liegt bei ca. 60 % über alle Stadien hinweg. Die Tumorlokalisation hat einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose. Während Stimmlippenkarzinome ein 5-Jahres-Überleben von rund 80 % aufweisen, erreichen supra- und subglottische Karzinome 5-Jahres-Überlebensraten von nur ca. 50 %.

Klinisches Erscheinungsbild, Diagnostik und Therapie

Klinisch fällt das Larynxkarzinom vor allem durch Heiserkeit auf, was vor allem für glottische aber auch supraglottische Karzinome zutrifft. Daneben können auch Halsschmerzen und ein „rauhes Hals“ Symptome eines Kehlkopftumors darstellen. Daher gilt die klinische Regel, dass Stimmveränderungen,



die länger als 3 Wochen bestehen, durch den Hals-Nasen-Ohrenarzt mit Spiegelung und Visualisierung des Kehlkopfs im Rahmen einer ambulanten Untersuchung abgeklärt werden müssen.

In etwa 9 % der Fälle sind Fernmetastasen das erste diagnostische Zeichen eines Kehlkopfkarzinoms. Eine einseitige und meistens schmerzlose und progrediente Schwellung am Hals kann eine Halslymphknotenmetastase sein.

Bei begründetem Verdacht auf ein Kehlkopfkarzinom ist zwingend eine Spiegelung der oberen Atem- und Schluckpassage im Rahmen einer sog. Panendoskopie in Intubationsnarkose angezeigt. Dabei wird der verdächtige Bezirk inspiziert, auf potentielle therapeutische Optionen hin evaluiert und die Verdachtsdiagnose durch eine Probenentnahme histologisch gesichert. Zum Staging des Tumors wird eine Computertomographie des Halses und des Thorax mit Kontrastmittelgabe empfohlen, die durch eine Sonographie oder auch eine Computertomographie des Bauches ergänzt werden sollte. Die jeweilige Therapieentscheidung sollte durch ein interdisziplinäres Tumorboard in einem zertifizierten Kopf-Hals-Tumorzentrum erfolgen, da dies nachweislich onkologische Vorteile für den Patienten hat.



Priv.-Doz. Dr. med. A. Gostian

Bei rechtzeitig diagnostizierten Frühstadien der Erkrankung ist die Kehlkopf-erhaltende Chirurgie die Therapie der Wahl. Dabei stehen in Abhängigkeit der Tumorlokalisation und -ausdehnung und unter Berücksichtigung individueller Patientencharakteristika sowohl die transorale LASER-chirurgische aber auch die „offene“ Kehlkopf-erhaltende Chirurgie zur Verfügung. Gerade beim häufigen glottischen Larynxkarzinom mit Einbezug der vorderen Kommissur bietet die offene Kehlkopfteilresektion onkologische Vorteile. Die Kehlkopfteilresektionen sind funktionell und onkologisch einer primären Strahlenbehandlung gleichwertig und bieten zudem, v.a. im Falle der transoralen LASER-Chirurgie, die Möglichkeiten der Wiederholung des Eingriffs beim Auftreten eines Rezidivs. Frühstadien können in entsprechenden Fällen mit einer singulären Therapiemodalität behandelt werden. Fortgeschrittene Karzinome erfordern oftmals ein multimodales Therapiekonzept. Auch in diesen Fällen stellt die Chirurgie oftmals die Therapie der Wahl dar. Hierbei ist die totale Laryngektomie das chirurgische Verfahren der Wahl aufgrund einer sehr hohen onkologischen Effektivität. Eine nach der chirurgischen Therapie folgende Radio- bzw. Radiochemotherapie erhöht die Effektivität der onkologischen Behandlung. Eine weitere Therapieoption beim fortgeschrittenen Kehlkopfkarzinom stellt die primäre Radiochemotherapie dar, die potentiell mit deutlichen und schwer zu therapierenden Spätfolgen vergesellschaftet ist und daher funktionell der chirurgischen Therapie unterlegen ist.

Weitere Indikationen für eine totale Laryngektomie stellt die Salvage-Situation (Rezidiv nach initialer kurativer Therapie) dar. In diesem Fall stellt die Salvage-Laryngektomie oftmals die einzig verbleibende Therapie mit kurativem Ansatz dar. Die Salvage-Laryngektomie ist aufgrund der vorangegangenen Bestrahlung und dadurch bedingter lokaler Gewebeschädigung mit bis zu 70 % postoperativen Komplikationen assoziiert, die in den allermeisten Fällen konservativ behandelt werden können und operativ nahezu immer beherrschbar sind.

Folgen der totalen Laryngektomie

Die totale Laryngektomie stellt die vollständige Entfernung des Kehlkopfes dar. Durch die Entfernung des Kehlkopfes wird die Luftröhre (Trachea) über dem Jugulum durch Schaffung einer mukokutanen Anastomose (Tracheostoma) direkt ausgeleitet.

Dadurch werden die physiologischen Funktionen des Kehlkopfes zur Trennung der Luft- und der Speisewege vollständig aufgehoben und diese beiden dauerhaft voneinander getrennt. Durch die Ausleitung der Luftröhre am vorderen Hals ist die physiologische Funktion der Nase zur Erwärmung, Befeuchtung und Reinigung der eingeatmeten Luft nicht mehr gegeben. Zudem entfällt durch die Entfernung des Kehlkopfes die physiologische Stimmgebung. Demgegenüber ist die Schluckfunktion bei einer totalen Laryngektomie nicht beeinträchtigt und eine orale Nahrungsaufnahme kann bei unkompliziertem postoperativem Verlauf nach ca. 7 Tagen wieder begonnen werden.

Aufgrund der weitreichenden pathophysiologischen Veränderungen nach einer totalen Laryngektomie ist vor dem Eingriff eine umfassende Aufklärung des Patienten über den operativen Eingriff aber auch noch vielmehr über die Folgen der Kehlkopfentfernung erforderlich. Nach dem Neusser Konzept von Schultz-Coulon sollte der Patient präoperativ sowohl mit einem Phoniater als auch mit einem laryngektomierten Patientenberater des Lokalverbandes des Bundesverbandes der Kehlkopfloren und Kehlkopferierten sprechen und von diesen aufgeklärt werden. Zudem stehen auch mediale Möglichkeiten der Information über die anstehende Operation zur Verfügung (z. B. www.kehlkopfoperation.info).

Rehabilitation nach totaler Laryngektomie

Heutzutage stehen unterschiedliche Möglichkeiten zur Verfügung, um die Folgen einer Laryngektomie für den Patienten effizient zu minimieren und den Patienten effektiv zu rehabilitieren. Der Zugang zu den entsprechenden Hilfsmitteln ist in Europa sehr unterschiedlich ausgeprägt, wobei die Versorgung in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern als überdurchschnittlich gut bezeichnet werden kann.

Stimmrehabilitation

Für die Patienten steht bei der Aufklärung zur Operation zumeist verständlicherweise die stimmliche Rehabilitation im Vordergrund.

Die Stimmrehabilitation nach totaler Laryngektomie erfolgt heutzutage am häufigsten bei bis zu 80 % der laryngektomierten Patienten durch Implantation einer Stimmprothese (z. B. der Provox Vega Stimmprothese der Fa. ATOS Medical). Diese Stimmprothese schafft eine Fistel zwischen der Trachea und dem Übergang des unteren Pharynx und dem Ösophagus. Das ermöglicht bei Expiration und verschlossenem Tracheostoma den Übertritt der ausgeatmeten Luft in den Pharynxschlauch, so dass durch diesen Luftstrom im Pharynx die Phonation erzeugt wird. Die Qualität der Stimme mit einer Stimmprothese kann außerordentlich gut sein und stellt den aktuellen Standard bei der Rehabilitation der Stimme nach totaler Laryngektomie dar. Die Stimmprothese wird regelhaft im Rahmen der Kehlkopfentfernung eingebracht, so dass eine frühestmögliche Stimmrehabilitation postoperativ eingeleitet werden kann. Alternativ kann eine Stimmprothese auch sekundär in einem gesonderten Eingriff nach der totalen Laryngektomie eingebracht werden. Während und nach Salvage-Operationen sollte die Implantation mit äußerster Zurückhaltung erwogen werden, da in solchen Fällen häufig schwere Wundheilungsstörungen drohen.

Bei einigen Stimmprothesenträgern können Komplikationen auftreten, die im Allgemeinen gut beherrschbar sind. In wenigen Fällen können deutliche Erweiterungen des tracheoösophagealen Shunts auftreten, die eine langwierige und komplexe Therapie erfordern können. Ein Stimmprothesenträger ist zeitlebens auf die Versorgung mit Hilfsmitteln und dauerhaft auf eine adäquate medizinische Versorgung angewiesen.

Pulmonale Rehabilitation

Neben der stimmlichen Rehabilitation ist die pulmonale Rehabilitation der laryngektomierten Patienten von großer Bedeutung. Durch die pathophysiologischen Folgen der Laryngektomie mit Trennung der oberen und unteren Atemwege werden chronische pulmonale Symptome begünstigt. Kurzfristig wird durch die fehlende Anfeuchtung und Erwärmung der eingeatmeten Luft die Bronchialschleimhaut irritiert. Dies führt zu einem vermehrten Hustenreiz, einer deutlich erhöhten Produktion von Sputum sowie zu Verkrustungen innerhalb der Trachea. Mittelfristig kommt es zu einer Metaplasie des Flimmerepithels in den tiefen Atemwegen verbunden mit einer Schädigung der Zilien und daraus resultierender deutlich eingeschränkter physiologischer Transportkapazität. Langfristig wirken sich die pulmonalen Veränderungen negativ auf die körperliche Leistungsfähigkeit und oftmals infolge auch auf die psychische Verfassung der Patienten aus.

Die nach der Laryngektomie fehlende Konditionierung der Luft kann durch eine externe Befeuchtung und Anwärmen der eingeatmeten Luft erfolgen. Hierzu gibt es eine Reihe externer Systeme von Kaltverneblern oder Wasserverdampfern, die regelmäßig genutzt werden sollten. Diese Therapie ist allerdings umständlich und schränkt die Bewegungsfreiheit des Patienten stark ein, was die Therapiecompliance mindert.

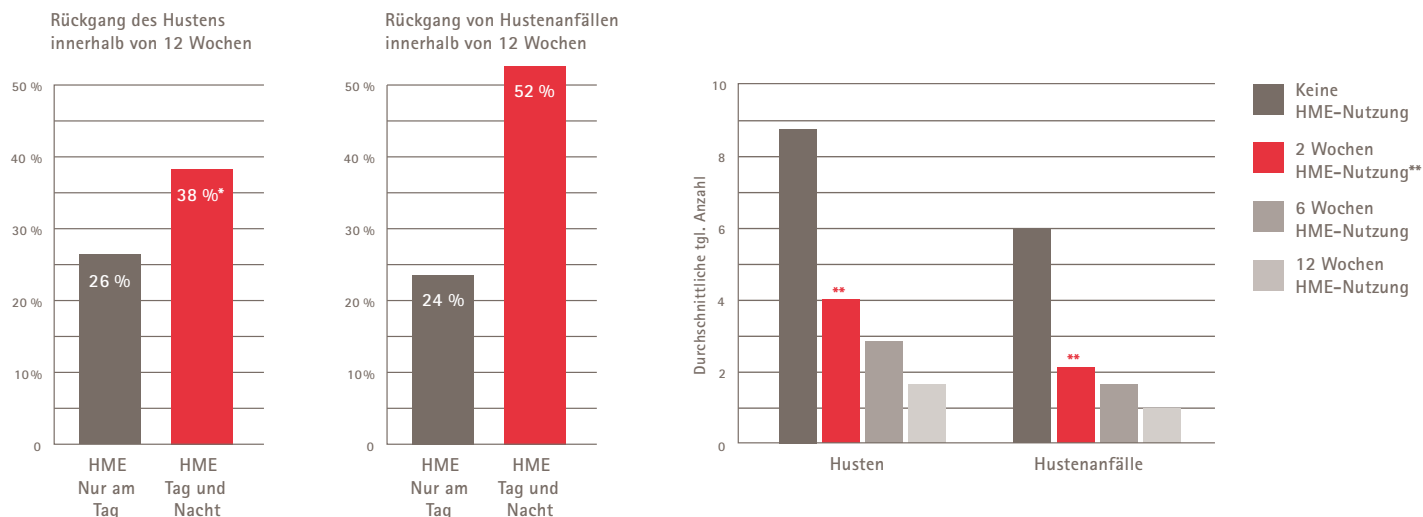


Abb. 1: Klinische Untersuchungen zeigen, dass das Tragen eines HMEs sowohl tagsüber als auch nachts notwendig ist, um die Gesundheit der Lunge signifikant zu steigern.

*Husten und Hustenanfälle nahmen durch die 24/7-Nutzung von HMEs nach 12 Wochen ab

Abb. 2: Die klinischen Daten zeigen auch, dass die regelmäßige Nutzung von HMEs die pulmonalen Symptome bereits nach 2 Wochen signifikant verringert.

**Signifikante Abnahme der pulmonalen Symptome bereits nach 2 Wochen konsequenter HME-Nutzung

Eine effiziente und wesentlich angenehmere Methode zur pulmonalen Rehabilitation ist die Verwendung von sog. „Heat-Moisture-Exchangern“ (HME). Das Prinzip der HMEs ist die Rückführung von Feuchtigkeit und Wärme aus der Ausatemluft für das Erwärmen und Anfeuchten der Einatemluft. Der Grundbaustein eines HME ist ein Schaumstoffschwamm oder eine Membran, an deren vergrößerter und imprägnierter Oberfläche die Kondensation und Absorption von Wasserdampf erfolgt. Die HMEs werden dabei über einen normierten Konnektor direkt auf handelsübliche Trachealkanülen mit einem leichten Druck aufgebracht oder lassen sich mittels eines Klebplasters direkt vor dem Tracheostoma platzieren. Zur Verwendung von HME und einer Stimmprothese erlauben die HMEs durch Fingerdruck einen Verschluss des Tracheostomas.

Die HMEs haben seit der initialen Entwicklung in den 1960er Jahren in vielen Studien gezeigt, dass sie das Ausmaß der durch die Laryngektomie bedingten pulmonalen Folgen deutlich reduzieren können. So sind bei Anwendung eines HME die Temperatur und die Feuchtigkeit der Luft in der Trachea deutlich erhöht, was nachweislich die pulmonale Rehabilitation begünstigt. Dies führt auch zu einer signifikanten Verbesserung der psychischen Situation des Patienten und damit zu einer gesteigerten Lebensqualität. Rein mechanisch bewirkt der HME auch einen erhöhten Atemwegswiderstand, was der pulmonalen Ventilation zugute kommt (Abb.1).

Die Verwendung von HMEs ist heutzutage essentieller Bestandteil der pulmonalen Rehabilitation, so dass Patienten bereits bei der Operationsaufklärung darauf hingewiesen werden. Die Anwendung eines HME beginnt in der Regel unmittelbar nach der Operation, wenn der Patient keiner invasiven Beatmung mehr bedarf. Damit werden die bekannten Folgen der Laryngektomie bereits frühzeitig adressiert und minimiert. Im postoperativen Verlauf werden der Patient und seine betreuenden

Angehörigen in die Handhabung der Kanülen inkl. des HME eingewiesen.

Die Evolution und Optimierung in der Versorgung laryngektomierter Patienten hat zu einem auf die individuellen Bedürfnisse und Lebenssituationen angepassten umfassenden Produktportfolio geführt.

Die Weiterentwicklung der technischen Charakteristika neuer HMEs durch einen vergrößerten Durchmesser und damit verbundener größerer Kontaktfläche für die Konditionierung der Atemluft (Provox Life™ Home HME) sollen den Wirkungsgrad deutlich verbessern. Weiterhin sind HMEs mit geringerem Atemwiderstand für die Anwendung bei sportlichen Aktivitäten (Provox Life™ Energy HME, ATOS Medical) und zur Anwendung im Schlaf (Provox Life™ Night HME) entwickelt worden. Erste Ergebnisse zeigen, dass diese neuen Entwicklungen eine Verbesserung der pulmonalen Rehabilitation ermöglichen und damit die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflussen können (Abb. 2). Vergleichende Studien zur bisherigen Versorgung werden über das Ausmaß der erzielten Vorteile dieser Weiterentwicklungen Aufschluß geben.

Fazit

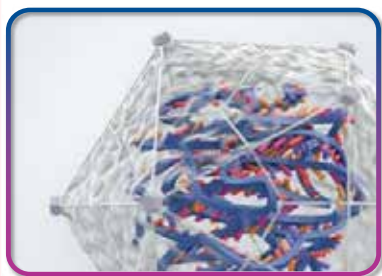
Die totale Laryngektomie stellt eine sehr effektive chirurgische Therapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Kehlkopfkarzinoms dar.

Die Operationsfolgen können heutzutage durch die Versorgung mit entsprechenden Hilfsmitteln sehr effizient rehabilitiert werden. Die stimmliche und pulmonale Rehabilitation stehen dabei im Vordergrund. Die Stimmrehabilitation erfolgt standardmäßig durch die Implantation einer Stimmprothese. Für die pulmonale Rehabilitation sind HMEs (Heat-Moisture-Exchangers) essentiell und individuell für den Patienten verfügbar. Die Versorgung laryngektomierter Patienten mit modernen Hilfsmitteln trägt wesentlich zu einer guten Lebensqualität für betroffene Patienten bei.

Informationen

■ **Priv.-Doz. Dr. med. A. Gostian**
Geschäftsführender Oberarzt
Koordinator Kopf-Hals-Tumorzentrum
Hals-Nasen-Ohren-Klinik, Kopf- und Halschirurgie
Prof. Dr. med. Dr. h. c. Heinrich Iro
Ärztlicher Direktor und Direktor der HNO-Klinik
Universitätsklinikum Erlangen
Waldstrasse 1
DE-91054 Erlangen
www.hno-klinik.uk-erlangen.de

■ **Weitere Informationen**
Atos Medical GmbH
Mülheimer Straße 3–7
53840 Troisdorf
www.atosmedical.de
www.atosmedical.com
www.kehlkopfoperation.info



Gentransfer



Gen-Editierung



Zelltherapie

Gentherapie bei Hämophilie

Hämophilie ist eine genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung, die von schweren Blutungen gekennzeichnet ist. Aufgrund eines fehlenden oder fehlerhaften Gens können Patienten mit Hämophilie nicht genügend oder gar keinen Gerinnungsfaktor produzieren (bei der Hämophilie A fehlt der Faktor VIII, bei Hämophilie B besteht ein Mangel an Faktor IX). In rund 30 % aller Fälle wird die Hämophilie nicht vererbt, sondern entsteht durch eine Spontanmutation. Noch bis Mitte des 20. Jahrhunderts gab es keine adäquate Therapie für diese Erkrankung. Die Sterblichkeitsrate hämophiler Patienten war dementsprechend hoch.

Häufigkeit und Symptome:

Die Hämophilie A gehört zu den seltenen Erkrankungen und tritt bei einem von etwa 5.000 bis 8.000 männlichen Neugeborenen auf. Die Hämophilie B ist noch seltener mit etwa einem Betroffenen auf 20- bis 30.000 männliche Geburten. Beim unbehandelten Hämophilen ist die Blutstillung verzögert und unvollständig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen – vorwiegend in Muskeln, Gelenken und Haut, seltener auch in den inneren Organen. Der Schweregrad der Hämophilie wird durch die Restaktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors definiert.

Frauen können Überträger der Krankheitsanlage sein – statistisch gesehen kommen auf einen Hämophilie-Patienten schätzungsweise zwei weibliche Überträgerinnen (Konduktorinnen), von denen jede dritte Faktorverminderungen von mehr als 40 Prozent aufweist – was auch mit klinischen Symptomen einer Blutungsneigung einhergehen kann. Die Erkrankung ist oft mit operativen Interventionen, einer konsequenten medizinischen Überwachung und in der Regel mit einer dauerhaften medikamentösen Therapie assoziiert. Das bedeutet für betroffene Patienten neben der somatischen auch eine psychische Belastung.

Seit Ende der 1960er-Jahre stehen für Patienten, insbesondere mit der schweren Verlaufsform, therapeutisch wirksame Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Verfügung, die ab den 1970er-Jahren von den Betroffenen selbst – im Rahmen der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter“ – verabreicht werden konnten. Faktor VIII und IX wurden seinerzeit ausschließlich aus menschlichem Blutplasma gewonnen. In den 1990er-Jahren kamen erstmals rekombinante Faktorkonzentrate zum Einsatz.

Erste Symptome wie z. B. Hämatome zeigen sich bei den schweren Verlaufsformen bereits im Kleinkindesalter. Blutergüsse entstehen manchmal schon beim Hochheben des Kindes.

Durch eine Gerinnungsanalyse kann dann relativ schnell die Diagnose gestellt werden. Eltern, die damit rechnen, dass sie ein hämophiles Kind bekommen könnten, sollten im Verlauf der Schwangerschaft durch ein Hämophiliezentrum mitbetreut werden.

Wie wird die Hämophilie behandelt?

Man versucht heute, mit der Behandlung möglichst früh zu beginnen, um insbesondere Gelenkblutungen zu vermeiden. Dabei werden zu Therapiebeginn einmal wöchentlich kleine Dosen eines Faktorkonzentrates, das den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzt, intravenös verabreicht. Das Problem dabei: Die Patienten haben ein hohes Risiko, einen sogenannten Hemmkörper zu entwickeln, der dazu führt, dass der Gerinnungsfaktor nicht mehr wirkt. Bei initial niedrigen Dosierungen wird dieses Risiko etwas geringer eingeschätzt – man therapiert deshalb möglichst früh, aber in geringeren Dosen. Oft beginnt die Therapie schon, wenn das Kind ein halbes Jahr alt ist oder sobald die Venenverhältnisse es zulassen. Alternativ kann bei der Hämophilie A auch ein monoklonaler Antikörper für die Prophylaxe eingesetzt werden, der eine lange Halbwertszeit besitzt und alle 1 bis 4 Wochen subcutan appliziert wird.

Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten und den sog. „Faktor-Non-Replacement-Therapien“, zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte, sogenannte EHL-Faktorprodukte (Extended-Half-Life) angewendet. Durch den Einsatz von diesen Faktorprodukten mit verlängerter



Prof. Dr. med.
Johannes Oldenburg



Dr. med. Georg Goldmann

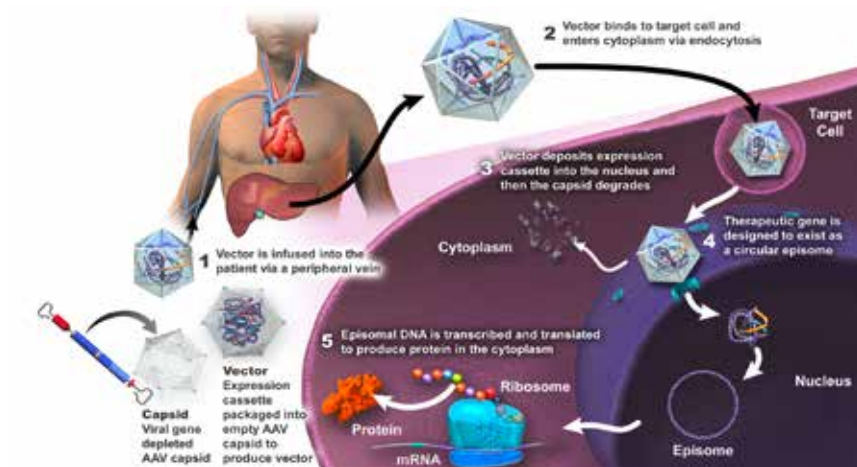
Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann durch höhere Faktor-Through-Level (Faktor-Talspiegel) noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden.

Daneben wird intensiv an neuen Medikamenten geforscht, die die Gerinnungssituation der Patienten noch stabiler halten sollen, wie z. B. die Hemmung von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) oder Antithrombin oder die Gentherapie, die kurz vor der Zulassung steht (siehe unten). Viele Patienten erhoffen sich dadurch nicht nur eine noch bessere Kontrolle ihrer Erkrankung, sondern gegebenenfalls auch vorübergehende oder gänzliche Heilung.

Wie funktionieren Gentherapien und wie ist hier der aktuelle Stand der Forschung?

Seit vielen Jahren laufen bereits Studien zu Gentherapien; mittlerweile auch für Patienten mit Hämophilie A und B, die teilweise kurz vor der Zulassung stehen (siehe Tab.). Ende Juni 2022 hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) empfohlen, das Gentherapeutikum Valoctocogen Roxaparvovec zur Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A bedingt zuzulassen. Derzeit befinden sich neun Gentherapieansätze in der klinischen Prüfung. Beim Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Mangel fehlt ein Eiweiß, das in der Leber (Faktor IX) oder hochspezialisierten Zellen, den sogenannten Sinusendothelzellen der Leber gebildet wird (Faktor VIII). Man schleust deshalb mittels Gentransfer in die Leberzellen eine neue, funktionsfähige Kopie des fehlenden Gens ein, das die Information enthält, diesen Gerinnungsfaktor wieder zu bilden. Das genetische Ursprungsmaterial in den Chromosomen, also die Erbanlage zur Hämophilie, bleibt dabei im Wesentlichen unverändert, was bedeutet, dass die Hämophilie weiterhin auf die Nachkommen vererbt werden kann.

Anderen Möglichkeiten der Gentherapie, die aber derzeit bei den zulassungsrelevanten Studien zur Hämophilie nicht zur Anwendung kommen, sind die Ex-vivo-Gentherapie bei der im Labor das funktionelle genetische Material in die Zellen des Patienten eingebracht wird, die dann wieder in den Körper



zurückgegeben werden, und die Gen-Editierung, bei der Änderungen an der ursprünglichen DNA vorgenommen werden. Diese Technik ermöglicht es, die ursprüngliche DNA zu reparieren oder neue DNA an einer bestimmten Stelle einzufügen. Derzeit werden die Gen-Editierungs-Methoden ZFN (Zinkfinger-nukleasen) und CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) erforscht.

Beim Gentransfer wird mittels einer einmaligen intravenösen Infusion das neue funktionsfähige Gen in den Körper bzw. das Zielorgan eingebracht (Abb. 1). Um das Gen zu schützen und dessen Einbringung in den Körper zu ermöglichen, wird ein Transportvehikel, eine sogenannte Genfähre, aus einem neutralisierten Virus hergestellt (therapeutischer Vektor). Bei der Herstellung eines neutralisierten Virus wird das innere virale Material im Labor entfernt, sodass nur eine leere Proteinhülle zurückbleibt. Bei den in einem Gentransfer verwendeten Viren handelt es sich um den Adenovirus, Adeno-assoziierte Viren (AAV) und Lentiviren.

Der therapeutische Vektor ist so konzipiert, dass das funktionsfähige Gen auf ein anvisiertes Gewebe ausgerichtet wird. Bei Hämophilie A und B ist dieses Ziel die Leber, da die Leber die Proteine herstellen kann, die für die Blutgerinnung benötigt werden. Bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise Chorea Huntington, ist das Gehirn das Ziel. Das neue funktionsfähige Gen dringt in den Kern

Abbildung 1: AAV-basierter Gentransfer – Wirkmechanismus
1Coura RdS, et al. Genet Mol Biol. 2008;31:1-11; 2Sen D, et al. Sci Rep. 2013;3:1832; Abbildung: BioMarin intern

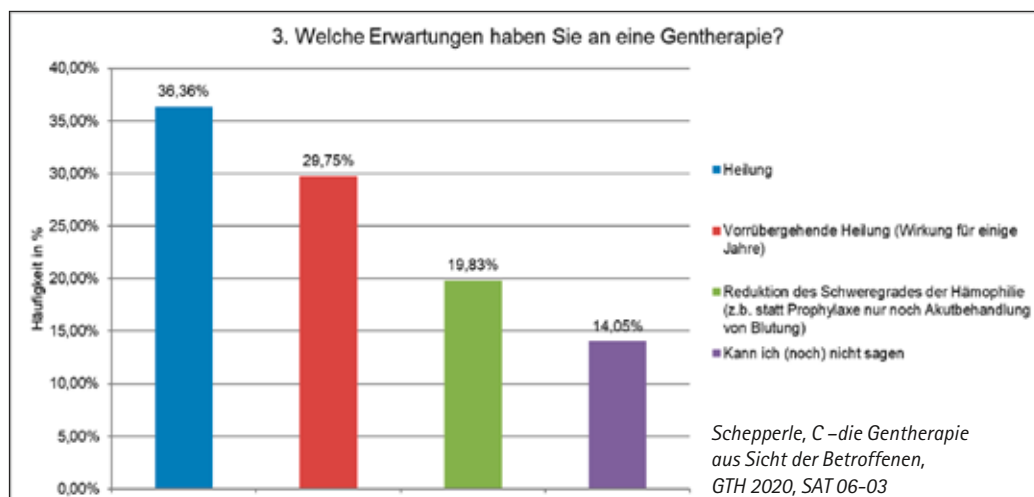


Abbildung 2: Erwartungen von Patienten an eine Gentherapie

Zeitlicher Entwicklungsverlauf der Gentherapie	
1972	Das Konzept der Gentherapie wird in der Zeitschrift Science als Behandlungsform in Erwägung gezogen.
1984	Dr. Gordon Vohar veröffentlicht einen Artikel über die erfolgreiche Klonierung des Faktors VIII.
1990	Erste Gentherapie-Studie am Menschen.
1999	In einer frühen Gentherapie-Studie über nicht Adeno-assoziierte Viren (AAV) werden Erkenntnisse über Risiken im Zusammenhang mit dem Potenzial einer schweren Immunantwort gewonnen.
2003	Das Humangenomprojekt wird abgeschlossen.
2003	China lässt die erste Gentherapie zur Behandlung von Kopf- und Hals-Karzinomen zu.
2005	Erste Gentherapie-Studie über Hämophilie B mit AAV-Vektor-Technologie.
2015	Erste Gentherapie-Studie über Hämophilie A mit AAV-Vektor-Technologie.
2017	Die erste Gentherapie für eine genetische Erkrankung, die Erblindung verursacht, wird in den USA zugelassen.

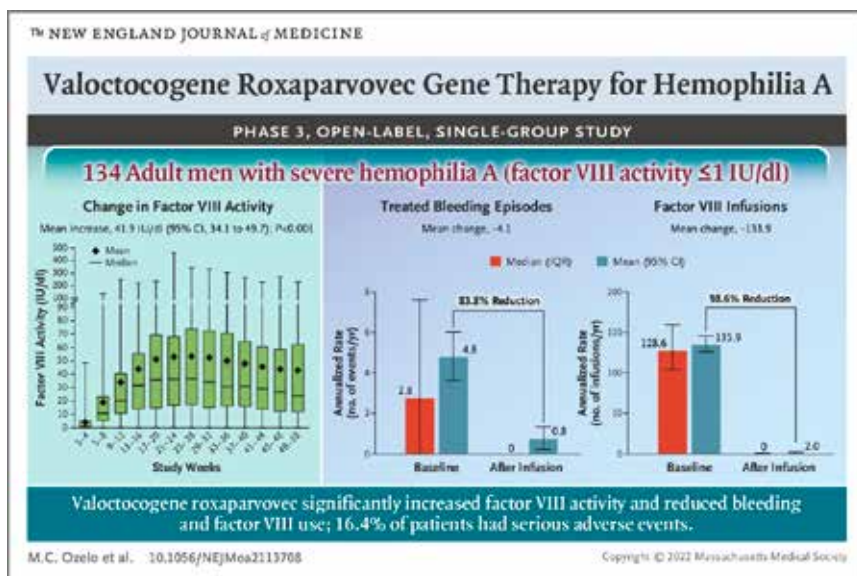


Abbildung 3:
www.nejm.org

Wochen nach der einmaligen Behandlung der 134 Probanden. Hierbei hatten im ersten Jahr nach Therapiebeginn 90 % der Studienteilnehmer entweder keine behandelten Blutungen oder weniger behandelte Blutungen als bei einer Standard-FVIII-Prophylaxe. Zudem war bei den allermeisten Studienteilnehmern, einschließlich der Probanden aus der dazugehörigen klinischen Phase-1/2-Studie, im 5-Jahres-Follow-up eine zusätzliche prophylaktische FVIII-Behandlung nicht notwendig. Bei den Nebenwirkungen fand sich am häufigsten eine Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT)-Spiegel. Diese Erhöhungen der ALT-Spiegel, die auch bei den Studien der Gentherapie der Hämophilie B beobachtet wurden, traten bei 85,8 % der Patienten mit einer Hämophilie A auf und konnten mit immunsuppressiver Therapie behandelt werden. Bei Patienten mit längerer Beobachtungszeit kam es zu einem langsamen Absinken der Faktorenspiegel.

Was würde eine Gentherapie für die Betroffenen bedeuten?

Die Gentherapie wird seit mehr als 50 Jahren als möglicher Behandlungsansatz erforscht. In den letzten zehn Jahren haben die US-amerikanische Gesundheitsbehörde (FDA) und die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) verschiedene Gentherapien für unterschiedliche genetische Erkrankungen zugelassen. Eine internationale Zulassung für Hämophilie A ist in Kürze zu erwarten. Die Gentherapie könnte für einige Hämophilie-Patienten einen sinnvollen therapeutischen Ansatz darstellen. Vor allem die älteren Patienten haben oft eine leidvolle Krankengeschichte hinter sich. Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts (1970er-Jahre) gab es keine adäquate Therapie für die genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung, was mit langen Krankenhausaufenthalten, Morbidität und Mortalität verbunden war. Erst die Einführung der ärztlich kontrollierten Heim-Selbstbehandlung mit vorbeugenden Injektionen ermöglichte seit den 1970er-Jahren für die Patienten erstmals einen großen Therapiefortschritt, der eine Teilhabe am normalen Leben ermöglichte.

Die Gentherapie wird als nächste Stufe von zahlreichen Entwicklungen der Therapie der Hämophilie in Kürze zugelassen werden. Die meisten Patienten stehen dem neuen genbasierten Therapieansatz bisher positiv gegenüber.

Auch die Verfügbarkeit von lebensnotwendigen Medikamenten wird durch die COVID-19-Pandemie und die aktuelle politische Situation häufig hinterfragt. Patienten berichten von derartigen Ängsten und zukunftsorientierten Sorgen. In diesem Zusammenhang wird oftmals die einmalige gentherapeutische Behandlung mit erhoffter Unabhängigkeit von einer Dauermedikation vom Patienten angesprochen (Abb.2). Ob Gentherapien zum Standard für Hämophilie-Patienten werden können oder nur für einige Betroffene geeignet sind, wird letztendlich die Anwendung in der klinischen Praxis zeigen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

Deutsche Hämophiliegesellschaft
www.dhg.de

■ New England Journal of
Medicine
www.nejm.org

der Zielzellen ein. Dort soll es im Allgemeinen als Episom (kreisförmiges Stück DNA) außerhalb der Chromosomen vorliegen. Das ursprüngliche genetische Material in den Chromosomen soll im Wesentlichen unverändert bleiben.

Wie bei jedem Virus könnte das Immunsystem des Körpers auf den neu eingebrachten therapeutischen Adeno-assoziierten Virus-Vektor (AAV-Vektor) immunologisch reagieren, da diese Viren auch in der Natur vorkommen und einige Personen bereits Antikörper dagegen gebildet haben, die zu einer Neutralisation der Therapie führen würden. Deshalb werden zukünftige Gentherapie-Patienten vor der Behandlung daraufhin untersucht werden, ob und in welcher Anzahl bei ihnen Antikörper gegen ein spezifisches Vektor-Virus vorliegen.

Im Fachjournal „New England Journal of Medicine“ veröffentlichte ein internationales Wissenschaftlerteam in Kooperation mit dem Pharmaunternehmen BioMarin Pharmaceutical im Frühjahr 2022 die Zwischenergebnisse einer laufenden Phase III Studie (Ozelo MC et al. (2022): Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A) (Abb. 3). In dieser weltweit größten Gentherapie-studie zur Hämophilie wurden 134 Probanden mit schwerer Hämophilie eingeschlossen. Die Studienergebnisse zeigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Gentherapie innerhalb der ersten 51

Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose

Lyme-Borreliose ist eine durch Vektoren übertragene Erkrankung; ursächlich sind Zeckenstiche. Die Infektionskrankheit wird durch das Bakterium *Borrelia burgdorferi* oder verwandte Arten dieser Gruppe der Spirochäten ausgelöst und präsentiert sich unterschiedlich – häufig mit spezifischen dermatologischen Auffälligkeiten, Gelenksbeschwerden oder mit einer neurologischen Symptomatik (Neuroborreliose). Die Labordiagnostik erfolgt durch serologische Tests z. B. Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) oder Immunblot. Diagnostisch gilt es, das Krankheitsbild und den Krankheitsverlauf zu bewerten sowie andere Ursachen differentialdiagnostisch zu bedenken bzw. auszuschließen.

Da es sich um eine bakterielle Infektion handelt, ist die Erkrankung insbesondere im Anfangsstadium mit speziellen Antibiotika sehr gut therapierbar.

Einleitung

Die Borreliose ist eine Infektionserkrankung mit der Spirochäte *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Die Borreliose wird von Vektoren – in diesem Fall von Zecken – auf den Menschen übertragen und tritt in Deutschland gehäuft in den Sommermonaten auf. Das Infektionsrisiko ist von den jeweiligen Witterungsbedingungen abhängig. Akute Erkrankungen treten gehäuft zwischen Juli und August auf. Das gilt nicht für Manifestationen mit langer Latenzzeit wie z. B. Lyme-Arthritis oder späte Neuroborreliose.

In Deutschland geht man davon aus, dass 12,7 bis 16,5% aller Zecken Borrelien übertragen können. Nicht jeder Zeckenstich muss auch zwangsläufig zu einer (Neuro-)Borreliose führen. Nach einem Stich von einer nachweislich infizierten Zecke erkrankt nur etwa jeder 100. Patient tatsächlich an einer Borreliose.

Klassischerweise kommt es bei einer Borrelieninfektion nach einem Zeckenstich zu einer typischen Hautveränderung, dem Erythema migrans (Abb. 2).

Hierbei handelt es sich um eine lokale Hautrötung, die charakteristischerweise in der Mitte abgeblasst ist und im Verlauf „wandert“ („migriert“), d. h., Größe und Form verändern sich. Allerdings kann das Erythema migrans auch völlig ausbleiben oder diagnostisch übersehen werden. Der Verlauf einer multisystemischen Lyme-Borreliose wird häufig in drei Stadien eingeteilt. Dieser Einteilung liegt ein Übergang von einem anfangs eher lokalen Geschehen zu einer systemischen Symptomatik zugrunde.

Während alle Borrelien ein Erythema migrans auslösen können, zeigen *B. garinii* und *B. bavariensis* eher eine Assoziation mit neurologischen Manifestationen.

Manifestationen und Symptomatik der Neuroborreliose

Typische neurologische Symptome einer Borreliose, die die Neuroborreliose definieren, sind eine Entzündung der Hirnhäute und Nervenwurzeln (Meningopolyradikulitis) oder Hirnnervenausfälle. Bei der Meningopolyradikulitis kommt es bei betroffenen Patienten typischerweise zu Kopfschmerzen, ausgeprägten Rückenschmerzen, die auf eine Entzündung der Nervenwurzeln zurückzuführen sind (mit zunehmender Schmerz-Symptomatik in der Nacht) sowie Lähmungen in den Extremitäten. Diese Symptome können auch isoliert beobachtet werden, was die klinische Diagnose erschwert.

Hirnnervenausfälle, besonders häufig ist der Gesichtsnerv (N. facialis) betroffen, gehen oftmals mit einer Gesichtslähmung (einseitig oder beidseitig) einher, die mitunter differentialdiagnostisch mit einem Schlaganfall verwechselt wird.

Seltener kommt es im Rahmen einer Neuroborreliose zu einer Beteiligung des zentralen Nervensystems. Diese Enzephalomyelitis wird durch eine Entzündungsreaktion (in der Regel im Rückenmark) hervorgerufen und führt zu Sensibilitätsstörungen und spastischen Paresen der Beine sowie zu Störungen der Blasen- und Mastdarmfunktion. Weiterhin kann es in seltenen Fällen im Rahmen der Borreliose zu einer Entzündung der Blutgefäße kommen, die wiederum zu lokalen Thrombosen und Durchblutungsstörungen führt. Diese Borrelien-assoziierte Vaskulitis ist mit einem hohen Schlaganfallrisiko für betroffene Patienten verbunden.

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Symptomatik herrscht häufig Unsicherheit darüber, welche Beschwerden auf eine Neuroborreliose zurückzu-

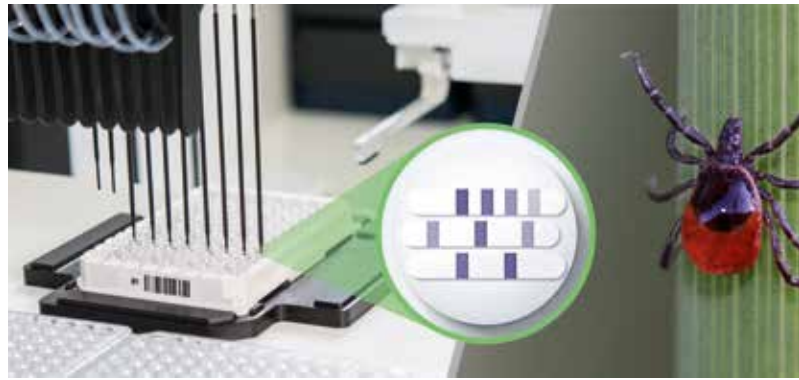


Abb. 1: Miniaturisierte Immunblots für die Infektionsdiagnostik im Mikrotiterplatten-Format

Die Labordiagnostik von durch Zecken übertragenen Infektionen stützt sich auf direkte und indirekte Nachweismethoden. Direkte Verfahren umfassen z. B. Blutausstriche, Erregerkulturen oder PCR-basierte Tests, während der indirekte Nachweis meist auf der Bestimmung spezifischer Antikörper gegen den jeweiligen Infektionserreger im Patienten-Serum, -Plasma oder -Liquor beruht. In Fällen, bei denen sich die Gewinnung von geeignetem Probenmaterial für den direkten Erregernachweis schwierig gestaltet oder die darin enthaltene Pathogenmenge zu gering ist, stellt der Antikörpernachweis häufig die wichtigste labordiagnostische Methode dar. Für die Antikörperbestimmung bei Verdacht auf eine Borrelien-Infektion stehen unterschiedliche serologische Testsysteme zur Verfügung: z. B. ELISA, ChLIA, Immunblots und EUROMicroblots, miniaturisierte Immunblots im Mikrotiterplatten-Format.



Prof. Dr. med.
Helmar C. Lehmann



Abb. 2: Typische Hautveränderung: Erythema migrans
Copyright: Priv.-Doz. Dr. med. Dr. rer. nat. Jan Ehrchen, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Münster

führen und welche neurologische Ausfallserscheinungen unspezifisch und/oder anderer Genese sind. Hierzu gehören beispielsweise Fatigue, Konzentrationsstörungen und auch Defizite der Gedächtnisleistung. Diese Symptome sind sehr häufig in der Bevölkerung und es gibt keine Hinweise darauf, dass diese Symptome in jedem Fall durch eine Borreliose ausgelöst werden. Auch die Annahme, dass eine Borreliose häufig eine chronische Polyneuropathie auslöst, ist durch Studien nicht belegt. Borrelien scheinen eher selten (<1%) eine Polyneuropathie zu verursachen.

Diagnostik

Die Diagnose einer Neuroborreliose erfordert:

1. Eine klinische Symptomatik, die kompatibel mit einer Neuroborreliose ist.
2. Einen positiven serologischen Befund, das heißt den Nachweis von Antikörpern gegen Borrelien.
3. Befund über entzündliche Veränderungen im Liquor.

Diese drei Kriterien müssen für eine gesicherte Diagnose der Neuroborreliose unbedingt erfüllt sein, denn auch gesunde Personen können Antikörper gegen Borrelien aufweisen. Die Häufigkeit von Antikörpern gegen Borrelien beträgt in Deutschland etwa 5,8% bei Frauen und 13,0% bei Männern.

Serologie

Bei klinischem Verdacht auf eine Neuroborreliose sollte umgehend eine serologische Untersuchung eingeleitet werden. Bei der Antikörperdiagnostik wird nach IgG- und IgM-Antikörpern gegen Borrelien im Blut und im Liquor (siehe unten) des Patienten gefahndet. Diese Antikörper richten sich gegen Antigene, die auf der Zelloberfläche der Borreliabakterien exprimiert werden. Wichtige Angriffsziele für die Immunglobuline sind z. B. das Oberflächenprotein C „outer surface protein C“ (OspC) und das „variable major protein-like sequence expressed“ (VlsE). Diese Proteine werden rekombinant exprimiert und für die Testdiagnostik mittels ELISA und Immunblot eingesetzt. Die serologische Antikörperbestimmung erfolgt dabei in zwei Schritten, zunächst wird ein Suchtest durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen ELISA oder vergleichbare Methoden. In einem zweiten Schritt wird dann der Bestätigungstest (Westernblot oder Linien-

blot) eingesetzt. Neuere Verfahren bedienen sich als Bestätigungstest miniaturisierter Linienblots, die in 96-Well-Mikrotiterplatten angeordnet sind, sodass Such- und Bestätigungstests mithilfe eines ELISA-Automats durchgeführt werden können (Abb. 1).

Grundsätzlich wird ein abgestuftes Testverfahren empfohlen, d. h., nur im Falle eines pathologischen Suchtests sollte auch ein Bestätigungstest erfolgen. Ebenso wichtig wie die sorgfältige Durchführung der Antikörpertests ist auch die korrekte Interpretation der Antikörperrbefunde. In diesem Zusammenhang sind folgende Kriterien zu beachten:

1. Etwa 5,8% aller Frauen und 13,0% aller Männern zeigen ohne Symptomatik und Krankheitswert spezifische Antikörpertiter gegen Borrelien.
2. Sobald ein Bestätigungstest durchgeführt wurde, ist dieser auch ausschlaggebend für die Gesamtinterpretation der jeweiligen Befunde. Ist dieser negativ, gilt der Gesamtbefund als negativ, ist dieser positiv, gilt auch der Gesamtbefund als positiv.
3. Eine Neuroborreliose geht in den meisten Fällen mit dem Nachweis von Antikörpern einher. Seronegative Borrelieninfektionen finden sich lediglich im Initialstadium bei einem Erythema migrans (und auch in dieser Konstellation nur selten). Das heißt im Umkehrschluss: Sollte bei V.a. auf eine (Neuro)borreliose weder IgG- noch IgM-Antikörper nachzuweisen sein, handelt es sich nicht um eine Neuroborreliose.
4. Bei einigen Patienten findet sich eine isolierte Erhöhung von IgM-Antikörpern gegen Borrelien. Häufig wird dann angenommen, dass es sich um ein frühes Stadium der Infektion handelt. Diese Annahme ist aber in der Regel falsch. Ein isoliert schwacher IgM-Nachweis findet sich häufig im Rahmen einer oligoklonalen Stimulation (Epstein-Barr-Virus-Infektion, Cytomegalovirus-Infektion) oder als Kreuzreaktivität bei anderen Spirochäteninfektionen (*T. pallidum*; auch IgG).

Untersuchung des Liquors

Grundsätzlich wird bei Verdacht auf eine Neuroborreliose auch eine Liquoruntersuchung empfohlen. Diese dient dazu, eine Entzündung im Liquor nachzuweisen, andere mögliche Ursachen der neurologischen Symptomatik auszuschließen sowie mithilfe des sogenannten „Antikörperindex“ (siehe unten) eine spezifische Antikörperbildung im zentralen Nervensystem zu untersuchen.

Bei der Neuroborreliose findet sich eine deutliche Erhöhung der Liquorzellzahl, die nicht selten zwischen 100–300 Zellen/μl beträgt (im Normalfall <5 Zellen/μl). Auch kann man (im Liquor) eine intrathekale Antikörpersynthese in Form oligoklonaler Banden nachweisen. Diese ist nicht spezifisch für die Neuroborreliose und kommt auch bei anderen Infektions- und Autoimmunerkrankungen des zentralen Nervensystems vor. Um eine Borrelieninfektion im Nervensystem nachzuweisen, käme prinzipiell eine direkte Anzucht der Bakterien in einer Kulturschale in Betracht – dieses Verfahren ist aber schwierig und langwierig. Auch eine PCR aus einer Liquorprobe ist prinzipiell möglich, aber aufgrund der insgesamt niedrigen Zahl der Bakterien (selbst bei florider Infektion) ist das Ergebnis häufig falsch negativ. Man wendet daher meist eine indirekte, aber sehr sensitive und spezifische Nachweismethode an, wofür eine Liquor- und eine Serumprobe notwendig sind: den spezifischen Antikörperindex.

Der spezifische Antikörperindex

Der Borrelien-spezifische Antikörper-Index (AI) kann aufzeigen, ob eine spezifische (!) intrathekale Antikörperproduktion gegen Borrelien vorhanden ist.

Der AI wird in der Regel bereits von den mikrobiologischen Laboren errechnet und auf dem Befund vermerkt. Grundvoraussetzung für die Berechnung ist die Übersendung von gepaarten Serum- und Liquorproben an das zuständige Labor.

Der Antikörperindex errechnet sich folgendermaßen:

$$\frac{\text{IgG-Antikörper im Liquor} : \text{IgG-Antikörper im Serum}}{\text{IgG gesamt Liquor} \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right) : \text{IgG gesamt Serum} \left(\frac{\text{mg}}{\text{L}}\right)}$$

Liegt der Wert $\geq 1,5$ sollte an eine Neuroborreliose gedacht werden. Dieser Schwellenwert wird bei der Neuroborreliose in der Regel überschritten (Ausnahmen sind eine sehr kurze Krankheitsdauer). Ein erhöhter Antikörperindex kann auch nach ausgeheilte Neuroborreliose unter Umständen noch Jahre später nachweisbar sein.

In fraglichen Fällen sollte eine Liquoruntersuchung auf das Chemokin CXCL13 erfolgen. Das Chemokin CXCL13 wird von Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen gebildet und wirkt chemotaktisch auf B-Zellen und T-Helferzellen. Im Rahmen einer frühen Neuroborreliose führt die Interaktion von *Borrelia burgdorferi* mit Monozyten zu einer vermehrten Ausschüttung von CXCL13 und damit zu erhöhten CXCL13-Konzentrationen im Liquor.

Allerdings ist CXCL13 nicht spezifisch und findet sich auch bei anderen Erkrankungen wie beispielsweise einer Multiplen Sklerose.

Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose

Anhand der klinischen Symptomatik (siehe Tabelle), der Serologie und den Ergebnissen der Liquoruntersuchung kann die Diagnose einer Neuroborreliose als möglich, wahrscheinlich oder gesichert eingestuft werden.

Therapie

Patienten, bei denen eine Neuroborreliose gesichert oder wahrscheinlich ist, sollten mit den entsprechenden Antibiotika behandelt werden. Hierzu stehen verschiedene Wirkstoffe zur Verfügung, sehr häufig werden Ceftriaxon (intravenös) oder Doxycyclin angewendet.

Eine Antibiotikabehandlung sollte über einen Zeitraum von 14 bis höchstens 21 Tagen erfolgen. Der Zeitraum kann an die klinische Symptomatik angepasst werden. Für die häufige Manifestati-

on einer Neuroborreliose ist in der Regel eine 14-tägige Antibiotikabehandlung ausreichend. Es gibt wissenschaftlich keine Beweise, dass Borrelien über eine längere Antibiotikabehandlung hinaus persistieren. Somit gibt es auch keine Indikation, eine Antibiotikabehandlung über diesen Zeitraum fortzuführen. Eine Studie konnten zeigen, dass eine längere Dauer der antibiotischen Behandlung zu keiner Verbesserung der neurologischen Symptomatik führt, allerdings steigt die Rate der Antibiotika-assoziierten Nebenwirkungen. (Unter der medikamentösen Behandlung kommt es in der Regel zu einem Abfall des CXCL13 im Liquor, sodass CXCL13 auch als Therapiemarker genutzt werden kann.)

Prognose und Therapiekontrolle

In über 90 % der Fälle bilden sich die klinischen Defizite im Rahmen der Neuroborreliose unter der antibiotischen Therapie rasch zurück.

Im Gegensatz dazu können Liquorveränderungen (zum Beispiel die Erhöhung der Zellzahl und des Antikörperindex) durchaus länger vorhanden sein. Dieser Umstand sollte nicht dazu verleiten, von einer chronischen Neuroborreliose auszugehen.

Es gibt keine wissenschaftliche Grundlage dafür, dass Borrelien nach einer antibiotischen Behandlung zu einer chronischen Infektion des Nervensystems führen. Unspezifische Symptome wie Fatigue oder kognitive Störungen nach einer Neuroborreliose sind insgesamt selten und sind nicht als Ausdruck einer persistierenden „chronischen Neuroborreliose“ zu sehen. In mehreren randomisierten Placebo-kontrollierten Studien zeigte sich kein Anhalt für eine Wirkung einer prolongierten antibiotischen Therapie bei diesen Symptomen.

Prävention

Als effektivste Präventionsmaßnahme gilt das Tragen langer, den Körper bedeckender Kleidung beim Aufenthalt in der freien Natur. Die Haut sollte bei Verdacht auf einen Zeckenkontakt sorgfältig kontrolliert werden. Stellt man einen Zeckenstich fest, muss der Parasit möglichst frühzeitig entfernt werden, beispielsweise mit speziellen Pinzetten. Dabei sollte der Zeckenkörper nicht gequetscht werden, um einer potentiellen Übertragung von Borrelien durch eine infektiöse Zecke vorzubeugen.

	Gesichert	Wahrscheinlich	Möglich
typische klinische Symptomatik	✓	✓	✓
IgG- oder IgM-Antikörper im Serum	✓	✓	✓
entzündliches Liquorsyndrom (Lymphozytärer Pleozytose, intrathekaler Ig-Synthese)	✓	✓	✗ (nicht vorliegend/nicht durchgeführt)
positive(r) AI oder Kultur oder PCR im Liquor	✓	✗	✗

Tabelle: Diagnostische Kriterien der Neuroborreliose

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Helmar C. Lehmann
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Straße 62
D-50937 Köln
www.uk-koeln.de

■ Weitere Informationen:

EUROIMMUN Medizinische
Labordiagnostika AG
Seekamp 31
23560 Lübeck
www.euroimmun.de

Deutsche Gesellschaft für
Neurologie e.V.
<https://dgn.org/leitlinien/II-030-071-2018-neuroborreliose>

Chronische Migräne

Prophylaxe und Therapie

Die Migräne ist eine in Episoden anfallsartig auftretende Form des chronischen Kopfschmerzes, der sich in unterschiedlichen Formen und Schweregraden präsentiert. Der durch Migräne bedingte Kopfschmerz tritt in Form von Attacken auf. Eine über 3 Tage hinaus bestehende Migräneattacke wird als Status migraenosus bezeichnet. Bei einer chronischen Migräne leiden Betroffene an mindestens 15 Kopfschmerztagen im Monat, von denen allerdings nur 8 die Migränekriterien erfüllen müssen. Die chronische Migräne ist mit einer besonders hohen Beeinträchtigung der Lebensqualität und mit Komorbiditäten assoziiert. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Seit 2019 stehen mit den monoklonalen CGRP-Antikörpern neue und spezifische Migräne-Prophylaktika zur Verfügung.

Einleitung

Bei etwa einem Drittel der Patienten, die unter Migräne leiden, ist neben einer Akuttherapie auch eine medikamentöse Prophylaxe erforderlich. Die Indikation für eine Prophylaxe besteht immer dann, wenn die Migräne einen erheblichen Leidensdruck für den Betroffenen bedeutet.⁽¹⁾ Hierzu können u. a. eine mangelnde Wirksamkeit der Akuttherapie oder eine hohe Attackenfrequenz beitragen. Eine medikamentöse Therapie sollte mit nicht-medikamentösen Therapiestrategien kombiniert werden (z. B. regelmäßiger Ausdauersport und verhaltenstherapeutische Maßnahmen). Bis vor wenigen Jahren standen zur Behandlung der Migräne nur prophylaktisch wirksame Medikamente zur Verfügung, die nicht speziell für Migränepatienten zugelassen waren. Hierbei handelt es sich um Substanzen, die nicht spezifisch in die Pathophysiologie der Migräne eingreifen, und deren Wirkmechanismen überwiegend noch nicht geklärt sind.

Zu den in Deutschland als Firstline-Therapie zugelassenen Medikamenten zählen die Betablocker Propranolol und Metoprolol, Flunarizine, Topiramat sowie Amitriptylin. Für die chronische Migräne ist zusätzlich Botulinumtoxin zugelassen⁽²⁾. Von einer chronischen Migräne spricht man dann, wenn Patienten über drei Monate an mehr als 15 Tagen unter Kopfschmerzen leiden und mindestens acht Kriterien (<https://ichd-3.org/de>) einer Migräne erfüllen⁽³⁾ (z. B. ein moderater bis starker Kopfschmerz, der mit Licht und Lärmempfindlichkeit oder Übelkeit und Erbrechen assoziiert ist).

Prophylaxe und wirksame Therapie

Vor Initiierung einer medikamentösen Prophylaxe ist es wichtig, dem Patienten den Unterschied von Prophylaxe und einer wirksamen Therapie verständlich zu machen. Ziel einer Therapie ist es, Häufigkeit, Schwere und Dauer der Attacken zu reduzieren. Von einer Wirksamkeit spricht man dann, wenn sich die Häufigkeit der Migräne bzw. Kopfschmerztag um 50 % reduziert. Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, dass die oralen prophy-

laktisch wirksamen Präparate in der Regel über 6–8 Wochen eingenommen werden müssen, bis die Behandlung Wirkung zeigt. Dieser relativ langsame Wirkeintritt führt häufig dazu, dass die Compliance bezüglich der Einnahme der oralen Prophylaktika oft sehr schlecht ist, und viele Patienten die Medikation schon abgesetzt haben, bevor eine therapeutische Wirkung erreicht werden konnte. Nach 6 Monaten nimmt nur ein Drittel der Patienten die verschriebenen Medikamente noch ein.⁽⁴⁾ Zudem können die einzelnen Substanzen durchaus relevante Nebenwirkungen aufweisen, die dann auch dazu führen, dass Patienten die wichtige Therapie beenden. So kann es zum Beispiel unter der Einnahme von Topiramat zu kognitiven Störungen oder Verschlechterung einer vorher bestehenden depressiven Stimmungslage kommen. Flunarizine und Amitriptylin führen nicht selten zu einer starken Gewichtszunahme. Patienten berichten insbesondere unter der Behandlung mit Betablockern über Müdigkeit.

Alle oralen Prophylaktika sind insgesamt etwa gleich gut wirksam, wobei das individuelle Therapieansprechen sehr unterschiedlich sein kann. Die Auswahl des Präparates erfolgt daher vor allem basierend auf den Komorbiditäten des Patienten und unter Berücksichtigung der zu erwartenden Nebenwirkungen. Sollte sich nach einem ersten Therapieversuch über drei Monate kein Therapieansprechen einstellen oder die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden, kann sich ein weiterer Therapieversuch mit einer anderen Substanz der First-line Medikamente anschließen. Bei guter Wirksamkeit sollte die Therapie für 6–12 Monate fortgeführt werden. Danach kann pausiert werden, um zu prüfen, ob weiterhin medikamentöser Therapiebedarf besteht.

Eine Kombination von oralen Prophylaktika sollte wenn möglich vermieden werden, da bislang keine bessere Wirksamkeit nachgewiesen werden konnte und ein Risiko besteht, dass sich Nebenwirkungen potenzieren können. Bei der chronischen Migräne kann auch über den Einsatz von Botulinumtoxin nachgedacht werden. Botulinumtoxin ist ausschließlich zur Behandlung der chronischen



Prof. Dr. med.
Dagny Holle-Lee

Migräne zugelassen. Die Substanz ist bei der episodischen Migräne nicht wirksam.

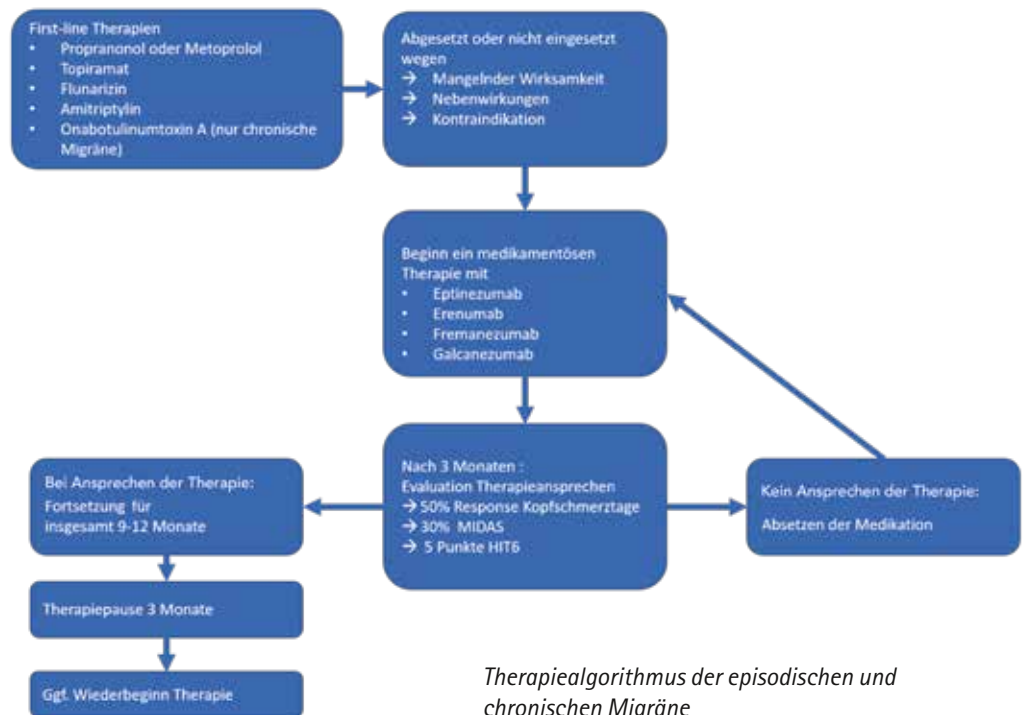
Dabei werden 155-195 Einheiten Botulinumtoxin an verschiedenen festgelegten Stellen gemäß des PRE-EMPT-Schemas und zusätzlich ggf. einem Follow-the Pain Konzeptes subkutan injiziert. Die Wirksamkeit der Behandlung setzt nach etwa zwei Wochen ein. Nach drei Monaten muss die Therapie bei guter Wirksamkeit wiederholt werden.

Monoklonale CGRP-Antikörper

Seit 2019 stehen mit den monoklonalen CGRP-Antikörpern neue und zum ersten Mal spezifische Migräne-Prophylaktika zur Verfügung. Calcitonin gene related peptide (CGRP) ist ein Neuropeptid, welches an Entzündungsreaktionen und Sensibilisierungs-Mechanismen im Gehirn und an den Meningen beteiligt ist.⁽⁶⁾ Studien konnten zeigen, dass CGRP vermehrt während Migräneattacken ausgeschüttet wird, und sich bei Patienten mit chronischer Migräne erhöhte CGRP-Spiegel finden. CGRP ist ein starker Vasodilatator. CGRP-Rezeptoren finden sich im Gehirn aber auch im gesamten Körper vor allem auch in der Darmmukosa und in respiratorischen Endothelzellen. Es liegt eine Alpha und eine Betaform von CGRP vor, wobei für die Migräne nur die Alphaform von Bedeutung ist. Aktuell stehen in Deutschland drei monoklonale Antikörper gegen CGRP oder dessen Rezeptor zur Verfügung (Tabelle).

Hierbei handelt es sich um Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab. Eine weitere Substanz, das Eptinezumab ist bereits von der EMA zugelassen. Mit einer Markteinführung ist im September dieses Jahres zu rechnen. Eptinezumab wird intravenös verabreicht; die anderen drei Wirkstoffe werden subkutan injiziert. Für alle monoklonalen Antikörper konnte in klinischen Studien die Wirksamkeit für episodische und chronische Migräne gezeigt werden. Zudem wurden in weiteren Studien Therapie-refraktäre Patienten untersucht, die auf 2 - 4 Vorthérapien nicht respondiert hatten. Dieses Therapiekollektiv entspricht mehr den Patienten, die auch im praktischen Alltag mit diesen Präparaten behandelt werden.

In den Zulassungstudien für episodische Migräne lag die durchschnittliche Reduktion der Migränetage pro Monat für die monoklonalen CGRP-Antikörper dabei bei 2,9 - 4,7 Tagen, für die chronische Migräne zwischen 4,3 und 6,6 Tagen⁽¹⁾. Bislang liegen keine Head to head-Studien vor, die die Wirksamkeit der einzelnen CGRP-Antikörper miteinander vergleichen. Metanalysen und Real-World Daten legen nahe, dass alle CGRP-Antikörper eine ähnliche Wirksamkeit besitzen. Es besteht jedoch



die Möglichkeit, dass Patienten individuell unterschiedlich besser auf den einen oder den anderen monoklonalen Antikörper respondieren. Spezifische Prädiktoren für das Therapieansprechen sind allerdings bislang unzureichend untersucht. In der „Hermes Studie“ wurde die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Erenumab mit Topiramat verglichen.⁽⁷⁾ In der Erenumab Gruppe beendeten 10,6 % der Patienten die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, in der Topiramat Gruppe 38,9 % ($P < 0,001$). Als sekundärer Parameter wurde auch das Therapieansprechen ausgewertet. Signifikant mehr Patienten erreichten eine mindestens 50 %ige Reduktion der monatlichen Migränetage in der Erenumab-Gruppe, verglichen mit der Topiramat-Gruppe (55,4 % versus 31,2 %, $P < 0,001$). Inwieweit diese Überlegenheit von Erenumab auch auf andere CGRP-Antikörper zu übertragen ist, ist noch nicht untersucht. Allerdings lassen die bisherigen Erfahrungen im Real-World-Setting eine Überlegenheit vermuten.

Bei häufiger Einnahme von Akutmedikamenten kann es zumeist auf dem Boden einer vorbestehenden Migräne zur Entwicklung eines sekundären Kopfschmerzes, eines sogenannten Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch/Medication overuse headache (MOH) kommen. Es liegen gute Studiendaten vor, dass eine medikamentöse Prophylaxe mit Topiramat und CGRP-Antikörpern auch dann wirksam sein kann, wenn zum Therapiebeginn noch ein Medikamentenübergebrauch vorliegt.⁽⁸⁾ Die Nebenwirkungen der zur Verfügung stehenden CGRP-Antikörper sind in aller Regel mild und vergleichbar. Die meisten Anwender berichten keinerlei Nebenwirkungen.

CGRP-Antikörper können die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreiten und daher keine zentralnervösen Nebenwirkungen bedingen. Typische Nebenwirkungen der Antikörper-Behandlung sind

Monoklonale Antikörper gegen CGRP und den Rezeptor von CGRP in der Migränetherapie

Monoklonaler Antikörper	Eptinezumab	Erenumab	Galcanezumab	Fremanezumab
Handelsname	Vyepti	Aimovig	Emgality	Ajovy
Art des Antikörpers	humanisiert	human	humanisiert	humanisiert
AK Typ CGRP	IgG1 gegen CGRP	IgG2 gegen CGRP	IgG4 gegen CGRP	IgG2Δa gegen CGRP
Target	Ligand	Rezeptor	Ligand	Ligand
Dosierung/ Applikationsweg	100mg IV alle 12 Wochen	70mg oder 140mg alle 4 Wochen s.c.	Startedosis mit 240mg, dann monatlich 120mg s.c.	225mg alle 4 Wochen s.c. oder 675mg vierteljährlich s.c.

CGRP: Calcitonin gene related peptide, s.c.: subcutan, i.v.: intravenös, Ak: Antikörper

Rötungen und Schmerzen an der Injektionsstelle, meist diskrete anaphylaktische Reaktionen sowie gastrointestinale Nebenwirkungen. Die CGRP-Antikörper werden zu Aminosäuren abgebaut, wodurch keine hepatischen oder renalen Eliminationsschritte notwendig sind. Das Interaktionspotential mit anderen Medikamenten ist daher vernachlässigbar. Eine Wirksamkeit im Immunsystem besteht nicht, so dass auch eine Kombination mit anderen immunmodulatorischen Antikörpern (z. B. bei Multipler Sklerose) durchaus möglich erscheint. Monoklonale Antikörper gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor sollten bei Schwangeren und während der Stillzeit nicht eingesetzt werden. Auch bei Patienten mit ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil und chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sollte der Einsatz nur zurückhaltend erfolgen.

Ein wesentlicher Unterschied zu den oralen Prophylaktika ist der schnelle Wirkeintritt der monoklonalen Antikörper. Dieser konnte bereits in der ersten Anwendungswoche gezeigt werden. Für Eptinezumab liegen Daten vor, dass sich auch die Kopfschmerzsymptome einer akuten Attacke bessern, wenn die Prophylaxe während einer Migräneattacke initiiert wird. Eine Zulassung für die Akuttherapie besteht allerdings nicht.

Eingesetzt werden können die CGRP-Antikörper ab mindestens 4 Migräneattacken pro Monat. Eine Verordnung zulasten der gesetzlichen Krankenkassen ist dann möglich, wenn alle Firstline-Präparate vorher probiert wurden bzw. diese aufgrund von Nebenwirkungen oder Kontraindikationen nicht eingesetzt konnten oder abgesetzt werden mussten (siehe Abbildung). Das Therapieansprechen auf CGRP-Antikörper sollte nach einem Zeitraum von mindestens drei Monaten beurteilt werden. Von einer wirksamen Therapie kann dann gesprochen werden, wenn sich die durchschnittliche monatliche Anzahl der Kopfschmerztage um 50 % im Vergleich zur Vorbehandlung reduziert hat. Alternativ können auch Parameter bezüglich der Lebensqualität eingesetzt werden. So wird auch eine 30 %ige Reduktion MIDSA-Scores oder eine Reduktion des HIT-6 um mindestens fünf Punkte als ein wirksames Therapieansprechen erachtet. Sollte sich

kein Therapieansprechen zeigen, was bei etwa 30 % der Behandelten der Fall ist, kann die Therapie wieder beendet werden. Ein Wechsel auf einen anderen monoklonalen CGRP-Antikörper ist in diesem Fall durchaus möglich. Es liegen erste Fallserien vor, dass zumindest ein Teil der Patienten auf den zweiten oder auch dritten Antikörper reagiert, auch wenn kein Therapie Response bezüglich der Abgabe eines Antikörpers zu verzeichnen war.⁽¹⁰⁾ Nach 9-12 Monaten der Therapie sollte gemäß Leitlinie ein Auslassversuch evaluiert werden. Aktuelle Real-World-Daten zeigen jedoch, dass die meisten Patienten nach Absetzen oder Pausieren der CGRP-Antikörper eine erneute Verschlechterung ihrer Migräne erfahren.⁽¹¹⁾

Fazit

CGRP-Antikörper stellen einen großen Fortschritt in der Migränetherapie dar und bieten die Möglichkeit, bislang Therapie-refraktäre Patienten erfolgreich behandeln zu können.

Literatur

1. Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, Giese F, Hamann T, Holle-Lee D, et al. Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor: Ergänzung der Leitlinie 030/057 Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. Nervenheilkunde. 2020 May;39(S 01):S2-24.
2. Diener HC, Gaul C, Kropp P. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne: Entwicklungsstufe: S1. Nervenheilkunde. 2018 Sep;37(10):689-715.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia Int J Headache. 2018;38(1):1-211.
4. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. Cephalalgia Int J Headache. 2017 Apr;37(5):470-85.
5. Ruscheweyh R, Förderreuther S, Gaul C, Gendolla A, Holle-Lee D, Jürgens T, et al. [Treatment of chronic migraine with botulinum neurotoxin A : Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society]. Nervenarzt. 2018 Dec;89(12):1355-64.
6. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. Handb Exp Pharmacol. 2019;255:121-30.
7. Reuter U, Ehrlich M, Gendolla A, Heinze A, Klatt J, Wen S, et al. Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine: Results of a randomized active-controlled double-dummy trial (HER-MES). 2021.
8. Diener H.-C., Kropp P. et al., Kopfschmerz bei Übergebrauch von Schmerz- oder Migränemitteln (Medication Overuse Headache = MOH), S1-Leitlinie, 2022; in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
9. Mulder IA, Li M, de Vries T, Qin T, Yanagisawa T, Sugimoto K, et al. Anti-migraine Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists Worsen Cerebral Ischemic Outcome in Mice. Ann Neurol. 2020 Oct;88(4):771-84.
10. Overeem LH, Peikert A, Hofacker MD, Kamm K, Ruscheweyh R, Gendolla A, et al. Effect of antibody switch in non-responders to a CGRP receptor antibody treatment in migraine: A multi-center retrospective cohort study. Cephalalgia Int J Headache. 2022 Apr;42(4-5):291-301.
11. Nsaka M, Scheffler A, Wurthmann S, Schenk H, Kleinschnitz C, Glas M, et al. Real-world evidence following a mandatory treatment break after a 1-year prophylactic treatment with calcitonin gene-related peptide (pathway) monoclonal antibodies. Brain Behav. 2022 Jun 10;e2662.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee
Westdeutsches Kopfschmerzszentrum
und Klinik für Neurologie
Universitätsmedizin Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
www.uk-essen.de/zentrum/kopfschmerzszentrum

■ Weitere Informationen
<https://ichgcp.net>
www.dmkkg.de
www.migraeneliga.de
www.lundbeck.com



Genbasierte Corona-Impfstoffe in der wissenschaftlichen Diskussion: Das „Pseudo-Covid-Syndrom“

Die neuartigen, genbasierten Corona-Impfstoffe werden wissenschaftlich zunehmend kontrovers diskutiert. Es ist bekannt, dass nach solchen Impfungen gegen SARS-CoV-2 gravierende Nebenwirkungen auftreten können (www.rki.de), die aufgrund ähnlicher Pathomechanismen eine Symptomatik hervorrufen wie die natürliche Infektion mit dem Coronavirus.

Einleitung

Die sich nach einer Infektion oder einer Impfung etablierende Immunität gegen Corona-Antigene greift die körpereigenen Zellen an, sobald diese an ihrer Oberfläche solche Antigene exprimieren. Dabei macht es keinen großen Unterschied, ob die Antigene infolge einer Virusinfektion gebildet wurden oder infolge einer Infektion mit Virus-spezifischer DNS oder RNS, wie bei einigen aktuell favorisierten Impfstoffen. Mit dieser Erkenntnis werden auch die unterschiedlichen Nebenwirkungen der Impfungen erklärbar, die das Robert-Koch-Institut u. a. im Internet veröffentlicht. Bei genbasierten Impfstoffen wird der Organismus des Impflings benutzt, das Impfantigen selbst zu synthetisieren. Zum Beispiel wird verkapselte RNS in den Körper der Impflinge eingeschleust, die den genetischen Code bestimmter Abschnitte der Coronaviren enthält. Die entsprechenden Antigene werden in den Zellen synthetisiert, erscheinen dann auf deren Oberfläche und in

ihrer Nachbarschaft – und stimulieren das Immunsystem. Ein anderes Prinzip nutzt gentechnisch modifizierte Viren als Vektoren, in deren DNS die Erbinformation für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 integriert wurde. Beide Varianten – Impfung mit RNS und mit Vektorviren – verursachen bei manchen Empfängern gravierende Nebenwirkungen. So wurden zum Beispiel nach Impfungen mit genbasierten Wirkstoffen Fälle von Myocarditis beschrieben, wie sie auch von einer natürlichen Corona-Infektion ausgelöst werden können. Ebenso verhält es sich mit Erkrankungen wie Schlaganfall, Hirnvenen-Thrombosen, Guillain-Barré-Syndrom, Diabetes mellitus und anderen. Eine Studie der Charité – Universitätsmedizin Berlin mit 40.000 Nachverfolgungen über mehr als ein Jahr lässt vermuten, dass die Zahl der Nebenwirkungen in Deutschland weitaus höher liegt, als amtlich angegeben. Bei proteinbasierten Impfungen (mit fertigem Antigen) wurden solche Folgeerkrankungen nach über 60.000 Impfungen von unserer Seite nicht beobachtet.



Prof. Prof. h.c. (RCH)
Dr. med. Winfried Stöcker

Pathophysiologie

Entsprechend dem genetischen Code der eingeschleusten RNS oder DNS bilden die Zellen der verschiedenen Organe und Gewebe Corona-Antigene, gegen die der Impfling bestimmungsgemäß eine Immunität aufbauen soll. Es entstehen Antikörper, die den Geimpften vor Covid-19 schützen, die aber mit den durch jede Auffrischung immer wieder neu induzierten Antigenen Immunkomplexe bilden und dadurch entzündliche Prozesse hervorrufen, wie bei manchen Autoimmunerkrankungen. Gewebs-Thrombokinase wird freigesetzt und das Gerinnungssystem wird aktiviert, es können Thrombosen entstehen. Neben der humoralen Stimulation des Immunsystems werden gleichzeitig auch zelluläre Immunreaktionen aufgerufen, indem an der Oberfläche der körpereigenen Zellen diese Corona-Antigene in hoher Dichte dem Immunsystem präsentiert werden – zusammen mit HLA-Antigenen des Impflings. Dadurch wird ein Übermaß an spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten generiert, die dann unzählige der missbrauchten körpereigenen Zellen sinnlos vernichten, als wären sie mit den natürlichen Coronaviren infiziert. Die genetische Impfung verursacht durch diese humoralen und zellulären Abwehr-Reaktionen häufig gravierende Nebenwirkungen, die der Symptomatik einer Infektion mit dem Coronavirus SARS-CoV-2 gleichen, was man als „Pseudo-COVID-Syndrom“ bezeichnen kann – die wahrscheinliche Erklärung für viele, oft sehr schwere Nebenwirkungen der Genfährten-Wirkstoffe.

Über ein „Multisystemisches Entzündungssyndrom nach Covid-19-Impfung“ berichten Kathrin Gießelmann und Dr. med. Mirjam Martin im Deutschen Ärzteblatt (Dtsch. Arztebl 2022; 119(19): A-862 / B-71413. Mai 2022). Die für die nur bedingte (Notfall)Zulassung der genetischen Impfstoffe verantwortlichen Behörden geben an, dass aktuell für 0,02 % dieser Impfungen schwere Nebenwirkungen dokumentiert sind. In Deutschland berichtete das PEI im aktuellsten Sicherheitsbericht über 296 233 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen, die von Beginn der Impf-

kampagne am 27. Dezember 2020 bis zum 31. März 2022 gemeldet wurden. Die Melderate sei seit dem Spätsommer 2021 für alle Impfstoffe nur leicht gestiegen von 1,6 auf 1,7 Meldungen pro 1 000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen liege die Melderate stabil bei 0,2 Meldungen pro 1 000 Impfdosen (Quelle: www.pei.de). Das Paul-Ehrlich-Institut findet schwere Myocarditis- und Pericarditisfälle bei 50 Betroffenen auf zwei Millionen Impfungen (männliche Personen unter 30 Jahren) – also eine (vermeidbare) Erkrankung auf 40.000 Impfungen. Jeder erkrankte Impfling bedeutet ein gesundheitliches Einzelschicksal und enorme Kosten für die Solidargemeinschaft.

Eine aussichtsreiche Alternative bieten proteinbasierte Impfstoffe, bei denen das Immunisierungsantigen bereits fertig vorliegt und nicht im Organismus des Empfängers erst synthetisiert werden muss. Solche Impfstoffe sind seit Jahrzehnten etabliert. Das weltumspannende Großexperiment mit genbasierten Verfahren sehen viele Wissenschaftler bereits als gescheitert an. Auch nur 0,02 % gemeldete gefährliche Nebenwirkungen sind schon zu viel. Im Vergleich dazu: Bei bisher 60.000 Applikationen des proteinbasierten Lübecker Impfstoffs „LubecaVax“ ist bisher kein einziger solcher Fall bekannt geworden.

Der Lübecker Impfstoff „LubecaVax“

Mit der proteinbasierten Impfung LubecaVax wurde bereits im März 2020 begonnen. Als Immunisierungsantigen dient die Rezeptor-bindende Domäne des Coronavirus. Sie ist Bestandteil des Spike-Proteins, besitzt aber nur 15 % von dessen Größe. Impfungen mit dem gesamten Spike-Protein setzen also siebenmal so viele unterschiedliche Virus-Epitope ein, entsprechend mehr (nicht unbedingt benötigte) Antikörper- und T-Lymphozyten-Spezifitäten werden induziert. Einen Extremfall stellen in dieser Hinsicht Vollextrakte aus abgetöteten Viren dar. Diese Multivalenz kann im Falle einer Ansteckung zu einer Verschärfung der klinischen Symptomatik führen (Antibody dependent enhancement), weil vom infizierten Gewebe Pluralitäten verschiedener Antikörper und zytotoxischer T-Zellen angezogen werden, die über die Bildung von Immunkomplexen und die Ausschüttung von Zytokinen das Entzündungsgeschehen anfachen. Außerdem erhöht sich mit der Zahl der Spezifitäten die Gefahr, dass sich bei nachlassender Anti-Corona-Immunität und Neuankömmlingen die Phagozyten infizieren, indem sie ihre Fc-Rezeptoren internalisieren, an die sich Antikörper und Viren gebunden haben.

Für die Grundimmunisierung wird LubecaVax in der Regel 3 x verabreicht: Am Tage Null, dann nach etwa zwei Wochen und noch einmal nach weiteren vier Wochen. Die Antikörper-Konzentration wird 14 Tage später gemessen, denn manche Patienten benötigen noch eine weitere Impfung, um einen ausreichenden Immunschutz aufzubauen. Eine Überprüfung des Antikörpertiters sollte grundsätzlich





Prof. Prof. h.c. (RCH) Dr. med. Winfried Stöcker gründete 1987 in Lübeck ein inzwischen global agierendes Unternehmen für Labordiagnostik.

nach jeder Impfung erfolgen. Das wäre auch für die genbasierten Varianten anzuraten.

Die Idee, mit der nachgebauten rekombinanten Rezeptor-bindenden Domäne des Coronavirus gefahrlos zu immunisieren, wird auch in anderen wissenschaftlichen Publikationen positiv bewertet (H. Kleanthous et al.: Scientific rationale for developing potent RBD-based vaccines targeting COVID-19. *Nature, npj Vaccines* 6, 128 (2021.10.28). LubecaVax kann kurzfristig den aktuell dominierenden Mutanten angepasst werden. So haben die mit LubecaVax impfenden Ärzte bereits seit August 2021 die Delta-Variante (zusammen mit dem Wildtyp) für die Immunisierung eingesetzt; der an die Omikron-Variante angepasste Impfstoff aus Lübeck steht bereits seit Februar 2022 zur Verfügung.

Die altbewährte proteinbasierte Technologie wird von breiten Teilen der Bevölkerung gut akzeptiert – unter anderem weil keine fremde Erbinformation verabreicht wird. LubecaVax löst kaum allergische Reaktionen aus, ist preisgünstig, leicht herzustellen und zu handhaben. Jeder Arzt kann den Impfstoff in seiner Praxis anfertigen und individuell verabreichen. Die Komponenten des Impfstoffes können ohne Kühlkette verteilt und aufbewahrt werden (die Hilfsprogramme für Entwicklungsländer mit Spenden heute offiziell bedingt zugelassener genetischer Impfstoffe scheitern bisweilen an der Logistik und an der erforderlichen Kühlkette).

Informationsdefizite

Aus Sicht des Autors besteht nach wie vor ein Informationsdefizit hinsichtlich potentieller Impfschäden und die vom RKI dokumentierten Fälle er-

scheinen richtungsweisend. Werden niedergelassene Kollegen mit solchen Impfschäden konfrontiert, kann die differentialdiagnostische Zuordnung der Symptomatik eine Herausforderung darstellen. Folglich werden diese Patienten auch oftmals nicht bei den Behörden gemeldet. Der Geschäftsführende Direktor des Pathologischen Instituts am Universitätsklinikum Heidelberg fordert Medienberichten zufolge mehr Obduktionen bei Patienten, die zeitlich im Zusammenhang mit einer Anti-Corona-Impfung verstorben sind. Der Pathologe vermutet eine hohe Dunkelziffer von Impftoten, die nicht dokumentiert werden konnten (Quelle: www.aerzteblatt.de/nachrichten/126061/Heidelberger-Pathologe-pocht-auf-mehr-Obduktionen-von-Geimpften). Für das zuständige Paul-Ehrlich-Institut sollte dieser Hinweis aus Heidelberg Handlungsbedarf bedeuten. Im Sicherheitsbericht (bis Ende 2021) verzeichnet das Institut insgesamt 2.255 Verdachtsfälle auf tödliche Nebenwirkungen. Inzwischen wird empfohlen, drei Wochen nach einer Genfährten-Impfung körperliche Belastungen zu vermeiden, um die Risiken für eine schwere Myocarditis bzw. einen plötzlichen Herztod zu reduzieren. Der Patient sollte sich eingehend informieren und sich mit seinem Hausarzt dazu beraten. Mögliche Komorbiditäten und Vorerkrankungen müssen im Arztgespräch bedacht und thematisiert werden. Dabei sollte man auch über die Alternative LubecaVax sprechen, deren proteinbasiertes Prinzip sich über Jahre etabliert und bewährt hat.

Zukunftsgerichtete Aussagen

Die Ansteckungsgefahr mit Coronaviren ist in der warmen Jahreszeit in Deutschland erfahrungsgemäß niedriger als im Winter. Auch haben die bereits erfolgten offiziellen Impfungen, zu einer Herdenimmunität beigetragen. Dennoch ist das Virus nicht besiegt und die Pandemie wird sich im Herbst mit großer Wahrscheinlichkeit mit neuen Mutationen, hohen Infektionszahlen und möglicherweise einer steigenden Hospitalisierungsrate bei vorerkrankten und hochbetagten Patienten präsentieren. Sowohl Geimpfte als auch Genesene weisen keinen langfristigen Immunschutz auf. Wie sich gezeigt hat, sinken die Serum-Antikörper-Spiegel sowohl nach durchlaufener Coronainfektion als auch nach Impfung sehr schnell ab, innerhalb von sechs Monaten oft auf die Hälfte und weniger, so dass man sich nach einer vollständigen Grundimmunisierung bald wieder infizieren kann (wie wir es bei der Delta-Variante gesehen haben). Hohe Antikörperspiegel schützen nicht vor einer Ansteckung mit weiter mutierten Varianten (siehe Omikron), jedoch verläuft die Erkrankung nach Immunisierung gegen Wildtyp und Delta in beiden Fällen meistens eher mild. Eine erneute Infektionswelle wird für den Herbst erwartet und angekündigt. Es gilt in diesem Zusammenhang präventiv und vorausschauend zu handeln, geltende Paradigmen zu überdenken und Maßnahmen neu zu strukturieren, bevor die nächste Infektionswelle das Land ergreift.

Informationen

■ Prof. Prof. h.c. (RCH)
Dr. med. Winfried Stöcker
www.winfried-stoecker.de

Akuttherapie und Management der Anaphylaxie

Eine Anaphylaxie ist eine allergisch bedingte und potentiell lebensbedrohliche systemische Immunreaktion, die sich in unterschiedlichen Stadien und Ausprägungen präsentiert. Das sofortige Erkennen der Symptomatik einer Anaphylaxie und die Kenntnis von Pathophysiologie und Therapie des anaphylaktischen Schocks können für den betroffenen Patienten lebensrettend sein. Die Anaphylaxie als Maximalvariante der allergischen Sofortreaktion stellt die häufigste Notfallsituation in der Allergologie dar. Neben allgemeinen Maßnahmen steht Adrenalin (Epinephrin) im Zentrum der medikamentösen Therapie. Adrenalin gehört zur Wirkstoffgruppe der Katecholamine und ist ein natürliches Hormon des Nebennierenmarks. Als hochwirksames Arzneimittel muss Adrenalin zur (Notfall-)Behandlung einer Anaphylaxie so schnell wie möglich verabreicht werden.

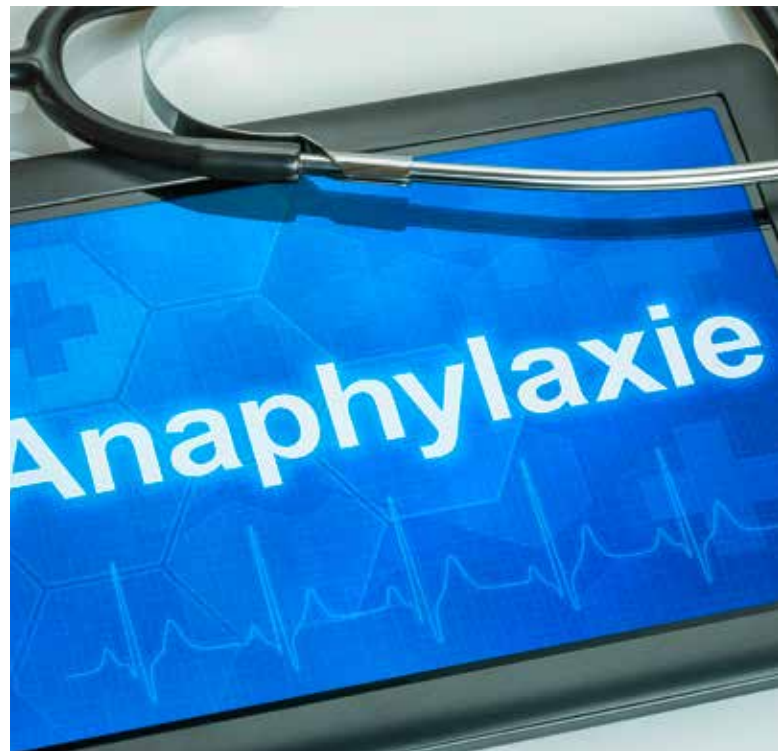
Einleitung

Nach erfolgreicher Akuttherapie, sollte der Anaphylaxie-Patient zur Vermeidung weiterer Zwischenfälle sowie zur Selbsthilfe bei erneuten allergischen Reaktionen vom Behandler umfänglich aufgeklärt werden. In diesem Zusammenhang ist die Notfall-Medikation (Adrenalin-Autoinjektor, Antihistaminikum (H1), Glukokortikoid, bei Asthma ergänzend ein β -adrenergenes Aerosol) von besonderer Relevanz.

Nach wie vor bestehen Informationsdefizite sowohl bei Betroffenen als auch in der Ärzteschaft, zu denen die aktualisierte Leitlinie zur Akuttherapie der Anaphylaxie Stellung bezieht. Die vorliegende Arbeit fasst die wesentlichen Aspekte der Pathophysiologie der Anaphylaxie und der Pharmakologie sowie die potentiell lebensrettende Anwendung von Adrenalin bei dieser Indikation zusammen. Die intramuskuläre Applikation ist hierbei therapeutischer Standard für Nicht-Notfallmediziner, während die intravenöse Gabe Anästhesisten und der intensivmedizinischen Situation vorbehalten bleibt. Besonderes Augenmerk wird in der aktuellen Leitlinie auf die Selbstmedikation mittels Adrenalin-Autoinjektor gelegt. Die verfügbaren Präparate unterscheiden sich in der applizierten Dosis, Haltbarkeit und Nadellänge

sowie im Mechanismus der automatischen Injektion. Deshalb sind die Präparate nicht einfach austauschbar. Die Handhabung der Autoinjektoren muss vom Patienten (optimalerweise unter Anleitung) erlernt werden. Zur Langzeit-Prävention ist die Mitarbeit des gut informierten Patienten essentiell. Hierzu haben sich Edukationsprogramme wie die „Anaphylaxie-Schulung“ der Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie-Edukation und Training (AGATE) bewährt.

Mit der allgemeinen Zunahme allergischer Erkrankungen in der



Bevölkerung haben auch anaphylaktische Reaktionen an Häufigkeit zugenommen.

Die wichtigsten Auslöser anaphylaktischer Reaktionen bei Erwachsenen sind Insektengifte, Nahrungsmittel und Arzneimittel, im Kindesalter stehen Nahrungsmittel im Vordergrund. Angesichts der zahlreichen unterschiedlichen Auslöser und der vielfältigen Möglichkeiten der Exposition im Laufe des Lebens ergeben sich Schätzungen von 0,3 – 15 % Lebenszeitprävalenz von Anaphylaxie in der Bevölkerung, wobei auch leichtere Reaktionen wie exogen ausgelöste akute Urtikaria in manchen Studien eingeschlossen wurden.

Klinische Symptomatik

Anaphylaktische Reaktionen gehen mit einer Vielzahl von Symptomen an unterschiedlichen Organen einher, die nacheinander, gleichzeitig – aber nicht zwangsläufig immer in gleicher Ausprägung – auftreten. Am häufigsten (80 – 90 %) beginnen die allergischen Reaktionen mit subjektiven Allgemeinsymptomen von Haut und Schleimhaut (z. B. Urtikaria (62 %), Angioödem (53 %)).

Im weiteren Verlauf der allergischen Maximalreaktion treten Beschwerden im Magen-Darm-Trakt mit Nausea (24 %), kolikartigen Schmerzen (16 %), Erbrechen (27 %) und Diarrhoe (5 %) auf, gefolgt von Dyspnoe der Atemwege (Verengung der oberen Luftwege im Sinne eines Larynxödems oder asthmatische Bronchokonstriktion (35 %)) und von lebensbedrohlichen Auffälligkeiten des Herz-Kreislauf-Systems mit Tachykardie, Blutdruckabfall (42 %) bis hin zum anaphylaktischen Schock.

Für einen letalen Ausgang sind im Wesentlichen vier Pathomechanismen zu nennen: Kreislaufschock, kardiogener Schock durch Herzversagen, Obstruktion der oberen Luftwege und Bronchokonstriktion.

Pathophysiologie

Im Zentrum der Auslösephase einer Anaphylaxie stehen Mastzellen und basophile Leukozyten. Bei einer immunologischen Reaktion kommt es nach Allergenkontakt über Bildung von Immunglobulin E-Molekülen an der Zelloberfläche zur Aktivierung der Zellen, die zur Degranulation und Freisetzung von hochaktiven Mediatorsubstanzen



Prof. Dr. med. Ludger Klimek

führt (z. B. Histamin). Daneben spielen Eikanoide, wie Leukotriene und Prostaglandine, aber auch Plättchen-aktivierender Faktor (PAF) eine wichtige, zum Teil noch nicht völlig geklärte Rolle.

Neben der Aktivierung durch Antikörper gibt es auch eine nicht-immunologische Auslösung durch direkte Histamin-Freisetzung oder Aktivierung biologischer Systeme (z. B. Komplement- oder Kallikrein-Kinin-System).

Die freigesetzten Mediatorsubstanzen bewirken an den verschiedenen Organen unterschiedliche Symptome wie Reaktionen an der glatten Muskulatur, im Gefäßsystem Gefäßerweiterungen und Erhöhung der Gefäß-Permeabilität, was zur Mikrozirkulationsstörung (Schock) mit Volumenverbleib im Gewebe führt; gleichzeitig und unabhängig kann sich eine Konstriktion glatter Muskeln im Bronchialtrakt und im Gastro-Intestinal-System mit resultierendem Bronchospasmus bzw. Bauchkrämpfen entwickeln.

Symptome einer Anaphylaxie

Subjektive Allgemeinsymptome (Prodromi)

- Unruhegefühl
- Auffällige Müdigkeit bei Kindern
- Parästhesien/Juckreiz an Haut und Schleimhäuten
- Sehstörungen
- Angstgefühl

Haut

- Generalisierter Juckreiz
- Disseminierte Quaddeln (Urtikaria, Nesselsucht)
- Umschriebene Gewebsschwellungen (Angioödem, z. B. Augenlider, Lippe)
- Anfallsartige flächige Rötung (Flush)

Magen-Darm-Trakt

- Übelkeit, Erbrechen
- Bauchkrämpfe, Koliken
- Diarrhoe, Stuhl- und/oder Harnabgang

Atemwege

- Rhinokonjunktivitis
- Atemnot
- Giemen
- Asthmaanfall
- Verschluss der oberen Luftröhre, Glottis-Ödem („Kloßgefühl“)
- Atemstillstand

Herz-Kreislauf-System

- Herzklopfen und Tachykardie
- Blutdruckabfall
- Kollaps, Kreislaufchock, Herzrhythmusstörungen
- Herzstillstand

Auslöser und Allergene

Neben der Kenntnis der häufigsten Auslöser anaphylaktischer Reaktionen ist die Beachtung sogenannter unspezifischer Summationsfaktoren /Augmentationsfaktoren von Bedeutung.

Summationsfaktoren /Augmentationsfaktoren:

- Körperliche Anstrengung
- Bestimmte Medikamente (z. B. Azetylsalizylsäure, Beta-Blocker, ACE-Hemmer)
- Akuter Infekt
- Psychischer Stress
- Alkohol
- Gleichzeitige Exposition gegenüber verschiedenen Allergenen

Akutbehandlung

Die Grundlagen der Notfallbehandlung sind in früheren nationalen und internationalen Leitlinien sowie in der aktuellen Leitlinie von Ring et al. 2021 beschrieben. Sie richten sich nach dem Schweregrad der Reaktion und den beobachteten Hauptsymptomen. Man unterscheidet allgemeine Maßnahmen und medikamentöse Therapien.

Allgemeine Maßnahmen umfassen die Unterbrechung der Allergen-zufuhr, symptomgerechte Lagerung, Vitalzeichen-Diagnostik, rasches Legen eines intravenösen Zugangs mit Volumengabe bei Bedarf, Sauerstoff und gegebenenfalls die sachgerechte kardio-pulmonale Reanimation. In der Pharmakotherapie der Anaphylaxie sollte Adrenalin im Zentrum der Therapie stehen. Antihistaminika (H1-Antagonisten) kommen meistens bei leichten Reaktionen, Glukokortikosteroide zur Verhinderung von Spätphasen-Reaktionen zum Einsatz.

Wirkmechanismus von Adrenalin

Adrenalin ist eines von drei natürlichen endogenen Katecholaminen, das zusammen mit Noradrenalin im Nebennierenmark gebildet und wie Kortison bei Stress akut freigesetzt wird. Zusammen mit der Aktivierung anderer blutdrucksteigernder Systeme ist das die Basis für das häufige, spontane Abklingen von allergischen Symptomen. Adrenalin bindet als Agonist an Katecholaminrezeptoren, die Spezifität ist dosisabhängig.

Aufgrund dieser Wirkungen wird Adrenalin auch für verschiedene andere Indikationen eingesetzt, die über die antiallergischen Effekte hinausgehen.

Die anti-anaphylaktische Wirkung von Adrenalin beruht vor allem auf Stimulation von α - und β -Rezeptoren. Über die α -Adrenozeptoren kommt es zu einer Vasokonstriktion im Bereich der präkapillären Arteriolen von Haut, Schleimhäuten und Niere, ferner zu einer Kontraktion der glatten Muskulatur im venösen Gefäßbett, was zu einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes und damit des Blutdrucks führt. Sekundär vermindern sich dadurch auch die durch die erhöhte Gefäßpermeabilität entstandenen Ödeme im Gewebe. Gleichzeitig bewirkt Adrenalin über β 2-Adrenozeptoren eine Bronchodilatation sowie eine Vasodilatation insbesondere im Bereich der Skelettmuskulatur.

Die Stimulation der β -Adrenozeptoren führt zu einer Steigerung der Herzfrequenz und Herzmuskelkontraktilität bei gleichzeitiger Erweiterung der Koronararterien. So kommt es zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens, allerdings bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch. Durch die verstärkte Herzleistung steigt auch der systolische Blutdruck an.

Noradrenalin und Dopamin

Noradrenalin oder Dopamin werden unter intensivmedizinischen Bedingungen vereinzelt bei sehr schweren Reaktionen eingesetzt, insbesondere wenn eine erhöhte α -Adrenozeptor-Wirkung mit blutdrucksteigerndem Effekt gewünscht wird.

Applikation von Adrenalin

Die Applikationsform von Adrenalin richtet sich nach dem Schweregrad und dem Umfeld des anaphylaktischen Ereignisses. Die intravenöse Applikation – über viele Jahrzehnte als Methode der Wahl empfohlen – bleibt vorwiegend der intensivmedizinischen Situation vorbehalten.

Die meisten anaphylaktischen Notfälle ereignen sich außerhalb von Krankenhaus oder Arztpraxis. In dieser Situation ist die sofortige intramuskuläre Applikation von Adrenalin am besten mit einem Adre-

nalin-Pen die Methode der Wahl. Die Injektion erfolgt in die Außenseite des Oberschenkels, in den *Musculus vastus lateralis*. Die empfohlene Dosis für die allergische Notfallbehandlung bei Erwachsenen und Kindern ab 25 kg Körpergewicht beträgt 300 Mikrogramm Adrenalin, was einer Menge von 0,3 ml Injektionslösung entspricht. Diese wird durch die intramuskuläre Anwendung des Autoinjektors verabreicht. Ein Adrenalin-Autoinjektor mit 150 Mikrogramm Adrenalin ist bereits für Kinder ab einem Körpergewicht von 7,5 kg zugelassen.

Bei nicht nichtausreichendem Ansprechen kann die Injektion in Abhängigkeit von Wirkung und Nebenwirkungen nach 10 – 15 Minuten wiederholt werden.

Pharmakogenetische Untersuchungen zeigen, dass es nach intramuskulärer Applikation sehr schnell zu ausreichenden Plasmaspiegeln von Adrenalin kommt. Diese systemische Verfügbarkeit erfolgt wesentlich schneller als nach inhalativer oder subkutaner Gabe. Gleichzeitig ist die Gefahr von Überdosierungen und damit das Risiko schwerer kardialer Nebenwirkungen geringer, als nach intravenöser Applikation.

Adrenalin Auto-Injektor zur Selbstmedikation

Nach erfolgreicher Akutbehandlung einer Anaphylaxie sollte als wichtigstes Therapieziel die Prophylaxe weiterer Reaktionen angesehen werden. Dies erfordert die Mitarbeit des Patienten, die adäquate Allergie-Diagnostik zur Ermittlung der auslösenden Substanz und die Ver-

ordnung eines „Notfallsets“ zur Selbstmedikation.

Das wichtigste Element dieses Notfallsets ist der Adrenalin-Auto-Injektor. Hierbei handelt es sich um einen für die Anwendung durch den medizinischen Laien konzipierten vordosierten Injektions-Pen (in den USA „Epinephrin-Pen“). Bei korrekter Handhabung – die eingehend erlernt werden muss! – entlädt der Pen über eine automatisch hervortretende Nadel die Adrenalin-Lösung in den *Musculus vastus lateralis* an der Außenseite des Oberschenkels. Derzeit sind in verschiedenen Ländern verschiedene Auto-Injektoren unter verschiedenen Namen verfügbar, die sich in der Gesamtdosis, in der Nadellänge und im Auslösemechanismus unterscheiden. In Deutschland sind aktuell vier Präparate mit jeweils unterschiedlichen Dosierungen zugelassen. Die Handhabung der jeweiligen Auto-Injektoren ist unterschiedlich. Entweder wird eine Schutzkappe über der Nadel oder eine Sicherungskappe vom gegenüberliegenden Ende des Stiftes abgenommen. Die Anwendung muss vom Patienten mit Trainingspens („Dummies“) trainiert werden. Es darf keinesfalls zu einem beliebigen Austausch der Produkte wie bei Generika-Präparaten kommen.

Die Expertengruppe „Anaphylaxie“ empfiehlt deshalb allen

Kollegen bei der Verordnung eines Adrenalin-Auto-Injektors das Feld „nec aut idem“ (Substitutionsverbot für den Apotheker) anzukreuzen.

Auch der Umgang mit der Angst und der Notfallsituation als solcher kann trainiert werden. Dies überschreitet bei weitem den routinemäßig verfügbaren Zeitrahmen eines Arzt-Patienten-Gesprächs. Deshalb hat die Arbeitsgemeinschaft „Anaphylaxie Training und Edukation“ (AGATE e. V.) ein standardisiertes, qualitätskontrolliertes Edukationsprogramm „Anaphylaxie-Schulung“ entwickelt, das von speziell trainierten Experten deutschlandweit angeboten wird und sich als wirksam, nicht nur in Informationsvermittlung, sondern auch im Erlernen praktischer Fertigkeiten in der Notfallsituation erwiesen hat (www.anaphylaxieschulung.de). Von einigen Krankenkassen wird die Schulung auf Antrag übernommen; aktuell laufen Verhandlungen zur bundesweiten Kostenübernahme. Auch der Deutsche Allergie- und Asthmabund (DAAB) bietet gute Anaphylaxieschulungen für Patienten und deren Angehörige sowie Lehrer und Betreuer von Kindertagesstätten an.

Probleme betreffen meistens nur die Verfügbarkeit von Auto-Injektoren im anaphylaktischen Notfall z. B. in Kindertagesstätten oder Schulen. Deshalb werden oft zwei Auto-Injektoren verordnet. Nach Meinung der EMA (European Medicine Agency) soll dies generell erfolgen (EMA, 26.06.2015, EMA/411622/2015). Daneben gibt es besondere Indikationen für die zweifache Verordnung eines Adrenalin-Auto-Injektors (z. B. hohes Körpergewicht, Mastozytose, schwere Anaphylaxie in der Vorgeschichte, große Entfernung zwischen Wohnraum und medizinischer Erstversorgung, bei Kindern). Auch ein koexistierendes Asthma bronchiale ist ein nachgewiesener Risikofaktor für die Applikation eines zweiten Adrenalininjektors. Es ist darauf zu achten, dass Patienten bei der Verordnung eines zweiten Auto-Injektors oder bei einer Folgeverordnung stets Auto-Injektoren mit der gleichen Anwendungstechnik erhalten.

Die Gabe von Adrenalin in der Schwangerschaft wird unterschiedlich diskutiert. In älteren Textbüchern der Geburtshilfe und Gynäkologie finden sich Warnungen basierend auf alten Studien, wobei ungeklärt bleibt, ob die Gabe von Adrenalin oder die tatsächlich aufgetretene Anaphylaxie für die Komplikationen verantwortlich gemacht werden sollte. In den meisten Leitlinien wird deshalb auch bei Anaphylaxie während der Schwangerschaft die Gabe von Adrenalin empfohlen.

Informationsdefizite

Nicht jedem Anaphylaxie-Patienten wird (häufig aus Unkenntnis) ein Adrenalin-Auto-Injektor verschrieben. Angesichts der großen Zahl von Anaphylaktikern in Deutschland erscheint die Anzahl der abgegebenen Adrenalin-Auto-Injektoren verschwindend gering. Eine aktuelle Studie aus Belgien zeigt, dass in einem Krankenhaus der Tertiärversorgung zwar die Akutbehandlung der Anaphylaxie hervorragend erfolgte, aber lediglich 9 % der Anaphylaktiker eine Aufforderung zur Allergie-Diagnostik erhielten oder ein Rezept für einen Adrenalin-Auto-Injektor. Ganz ähnliche Daten wurden 1995 in München anhand der Notarzt-Einsätze erfasst. Auch hier wurden ca. 70 Patienten mit schweren anaphylaktischen Reaktionen nach Insektenstichen hervorragend akut behandelt – alle überlebten – aber nur 10 % erhielten die entsprechenden Informationen für das weitere Management einschließlich eines lebensrettenden Notfallsets.

Es bestehen (regional unterschiedlich) erhebliche Lücken in der weiterführenden Diagnostik durch erfahrene Allergologen inklusive indikationsgerechter Verschreibung von Notfallmedikamenten, Instruktion oder Schulung.

Die allgemeine Situation gibt Anlass, die Ärzteschaft auf anaphylaktische Reaktionen weiterführend hinzuweisen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Ludger Klimek
Präsident des Ärzteverbandes
Deutscher Allergologen
Zentrum für Rhinologie u. Allergologie
An den Quellen 10
D-65183 Wiesbaden
www.Allergiezentrum.org

■ Weitere Informationen
DGAKI – Deutsche Gesellschaft für
Allergologie und klinische Immunologie
www.dgaki.de

ÄDA – Ärzteverband Deutscher
Allergologen
www.aeda.de

GPA – Gesellschaft für pädiatrische
Allergologie und Umweltmedizin
www.gpau.de

Expertenforum Anaphylaxie
www.anaphylaxie-experten.de

AGATE – Arbeitsgemeinschaft Ana-
phylaxie Edukation und Training
www.anaphylaxischulung.de

Mylan Germany GmbH
(A Viatris Company)
www.mein-fastjekt.de

DAAB – Deutscher Allergie- und
Asthmabund
www.daab.de

Lipide im Fokus

Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

Erhöhte Low-Density-Lipoprotein-(LDL)-Cholesterin (LDL-C) und Lipoprotein(a) (Lp(a))-Konzentrationen führen zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall. Vor allem für das LDL-C konnte auf unterschiedlichen Ebenen von randomisierten klinischen Studien, Mendelian Randomisierung und Genanalysen bis hin zu epidemiologischen Studien wiederholt gezeigt werden, dass dieser Lipidpartikel einen relevanten Einfluss auf die Entstehung von atherosklerotischen und kardiovaskulären Erkrankungen ausübt.

Einleitung

Weltweit sind die meisten kardiovaskulären Todesfälle (18,6 Millionen; Stand 2019) auf atherosklerotische, kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) (67 %) zurückzuführen. Dabei teilt sich die ASCVD als Hauptursache für CVD-Morbidität und -Mortalität in folgende Kategorien weiter auf: ischämische Herzkrankheit (49,2 %), ischämischer Schlaganfall (17,7 %) und periphere arterielle Verschlusskrankheit (0,4 %). Auch für Lp(a) konnte die Korrelation für ein erhöhtes ASCVD-Risiko mittlerweile nachgewiesen werden.

In den letzten 30 Jahren zeigte eine Vielzahl von Studien, dass die Absenkung von LDL-Cholesterin zur Reduktion von ASCVD führt; interessanterweise unabhängig davon, auf welchem therapeutischen Weg bzw. mit welchem Medikament das LDL-C abgesenkt wurde. Eindeutig ist mittlerweile auch, dass mit einer Absenkung des LDL-Cholesterins um 40 mg/dl (1,0 mmol/l) das kardiovaskuläre Risiko (Major adverse cardiovascular events – MACE) um ca. 22 % abgesenkt werden kann, unabhängig von dem LDL-C-Ausgangswert. Daraus haben sich nun zuletzt für die LDL-C-Therapie und das bestehende kardiovaskuläre Risiko eindeutige Therapieziele ergeben: In der aktuellen Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Dyslipidämie empfehlen die Autoren weiter niedrige Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte. Obwohl Lp(a) ebenfalls ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist, gehen hier die Meinungen bezüglich der Therapieziele bzw. Absenkungsraten von Lp(a) zur weiteren kardiovaskulären Ereignisreduktion noch weit auseinander.

Für die therapeutische LDL-C Absenkung bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko kommen neben der fettmodifizierten Diät zunächst überwiegend Statine wie z. B. Atorvastatin oder Rosuvastatin zum Einsatz, um die in den Leitlinien empfohlenen Therapieziele zu erreichen. Allerdings konnte in einer europäischen Untersuchung gezeigt werden, dass diese risikoabhängigen Therapieempfehlungen nicht umgesetzt bzw. die Therapieziele bei vielen Patienten nicht erreicht werden; nur 20 % der Patienten wurden auf das nach den aktuellen Leitlinien empfohlene Therapieziel gebracht. Ein weiteres Ergebnis dieser Untersuchung war, dass häufig nur ein Medikament eingesetzt wurde und wenig mit weiteren lipidsenkenden Medikamenten kombiniert wurde. Gerade die Kombinationstherapien (z. B. aus Statinen mit Ezetimib oder den Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9-(PCSK9)-Antikörpern Evolocumab und Alirocumab) haben sich jedoch als sehr vielversprechend erwiesen, um die empfohlenen Therapieziele zu erreichen. All diese Medikamentengruppen führen zur Erhöhung von LDL-Rezeptoren auf den Zelloberflächen (insbesondere in der Leber), wodurch LDL-C vermehrt in die Zellen aufgenommen und damit effektiv aus dem Blutgefäßsystem entfernt wird.

Etablierte lipidsenkende Therapiewege beruhen also auf einer Blockade der Cholesterinaufnahme über den Darm (Niemann-Pick C1 like 1 als Cholesterintransporter) mit Ezetimib, auf einer Blockade von

Enzymen wie der HMG-CoA-Reduktase durch Statine oder auf einer antikörpervermittelten Blockade von PCSK9 durch Evolocumab oder Alirocumab.

Neue lipidsenkende Wirkstoffe und Therapieansätze

Die risikodeterminierten LDL-C Zielwerte werden immer noch nicht bei allen Patienten erreicht oder es bestehen Unverträglichkeiten durch die bisher etablierten lipidsenkenden Medikamente. Man geht heute davon aus, dass bei 8–10 % der statinbehandelten Patienten mit einer Statintoleranz (Myopathien) zu rechnen ist. Durch die Kombinationstherapie können weitere Nebenwirkungen auftreten (z. B. Diarrhoe bei der Gabe von Ezetimib). Die Kosten bestimmter medikamentöser oder apparativer Therapieverfahren lassen die Entwicklungen lipidsenkender Therapiealternativen wünschenswert erscheinen. Mittlerweile stehen in Deutschland weitere therapeutische Ergänzungen zur Senkung von LDL-C zur Verfügung.

Bempedoinsäure

Bempedoinsäure stellt eines der neueren lipidsenkenden Therapieansätze dar. Das Wirkprinzip beruht auf der spezifischen Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber; die Muskulatur ist nicht betroffen. Dieser Effekt kann erreicht werden, indem Bempedoinsäure als Pro-Drug erst enzymatisch in der Leber in die aktive Form überführt wird, welche spezifisch die Adenosintriphosphat –Citrat-Lyase (ACL) als ein Schlüsselenzym der Cholesterinsynthese in ihrer Aktivität hemmt. Die dadurch reduzierte hepatische Cholesterinsynthese induziert eine Erhöhung der Anzahl der LDL-C-Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Dieser Effekt vermittelt eine vermehrte LDL-C-Aufnahme in die Leber und führt zu einer niedrigeren LDL-C-Konzentration im Blut. Die Absenkungsraten des LDL-C liegen bei der alleinigen Gabe von Bempedoinsäure bei ca. 17 %, können aber in Kombination mit Ezetimib auf ca. 35 % gesteigert werden. Somit stellt Bempedoinsäure einen weiteren, ergänzenden Therapieansatz für die lipidsenkende Kombinationstherapie dar – neben Ezetimib kann Bempedoinsäure auch sehr gut mit einem Statin in maximal tolerierter Dosis, PCSK9-Antikörpern oder auch antisense-PCSK9 Medikamenten kombiniert werden. Wichtig ist, dass es in sehr seltenen Fällen dennoch zu Myopathien bei Patienten kommen kann (eigene



Prof. Dr. med. Volker J.J. Schettler

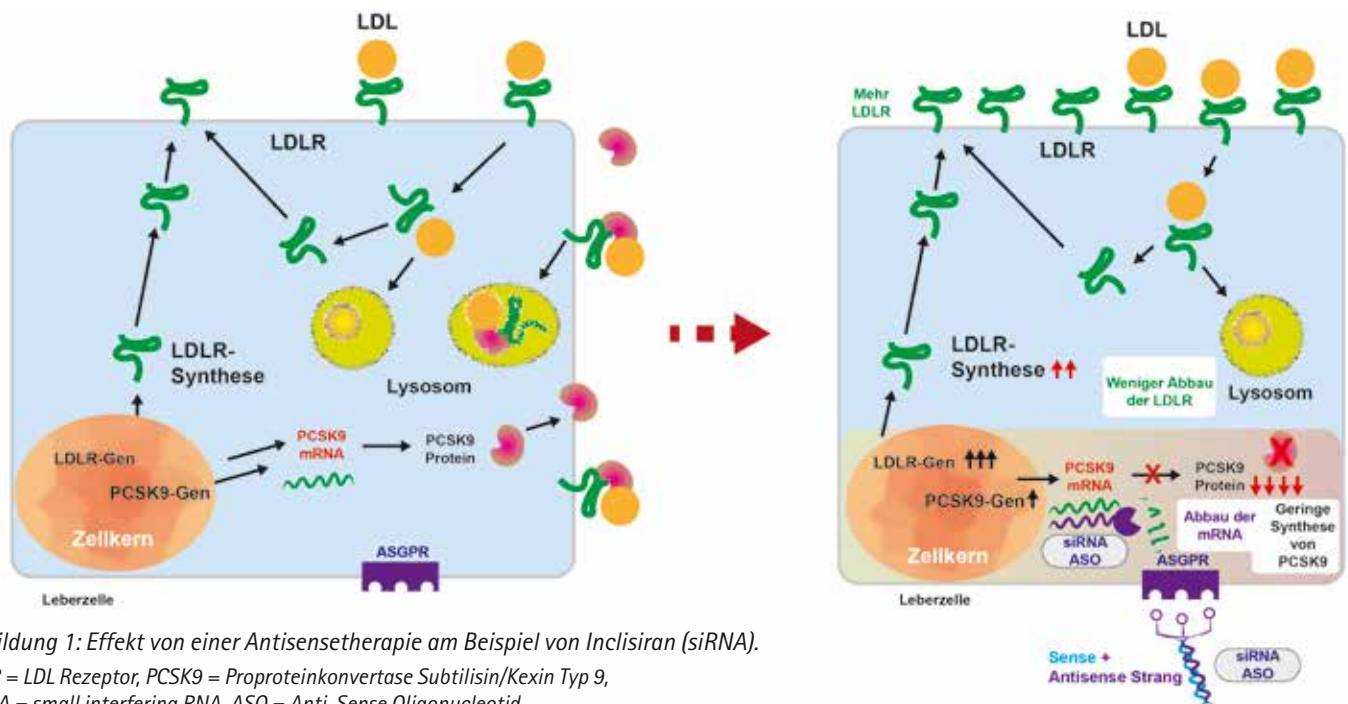


Abbildung 1: Effekt von einer Antisense-therapie am Beispiel von Inclisiran (siRNA).

LDLR = LDL Rezeptor, PCSK9 = Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9, siRNA = small interfering RNA, ASO = Anti-Sense Oligonucleotid, ASGPR = Asialoglycoprotein Rezeptor

Beobachtungen) – möglicherweise wird die in der Leber aktivierte Bempedinsäure z. T. über den enterohepatischen Kreislauf wieder aufgenommen. Diese aktivierte Bempedinsäure kann nun auch in Muskelzellen wirken und ggf. so Myopathien hervorrufen – hierzu fehlen allerdings noch genauere Untersuchungen, die diese These unterstützen würden. Sinnvollerweise sollte Bempedinsäure nur dann zum Einsatz kommen, wenn die LDL-C-Konzentration < 90 mg/dl (2,3 mmol/l) liegt, um noch ein LDL-C-Zielwert von 55 mg/dl (1,4 mmol/l) realistisch mit der zusätzlichen Gabe von Bempedinsäure erreichen zu können. Die Endpunkt-Studie (Clear-Outcome) wird Ende 2022 oder Anfang 2023 erste Ergebnisse zeigen.

Spezifische Therapie mit RNA-basierten Therapeutika

Der Wirkansatz RNA-basierter Therapeutika nutzt eine Erkenntnis der beiden Nobelpreisträger Craig C. Mello und Andrew Z. Fire, die in Zellen mittels Einbringen eines sogenannten Antisense-Ribonukleinsäure-(RNA)-Stranges (kurzkettige, synthetische, einzelsträngige Nukleinsäuren) die genetische Bauanleitung (messenger-RNA, mRNA) für ein bestimmtes Protein stilllegen konnten.

Die Antisense-RNA ist in ihrer Basensequenz genau entgegengesetzt zur Ziel-mRNA, daher ist diese sogenannte RNA-Interferenz hochspezifisch. Darüber hinaus ist sie vollständig reversibel – fällt die Konzentration des Antisense-RNA-Stranges in der Zelle wieder ab, kann z. B. bei gleicher bestehender Produktionsrate der mRNA das Protein wieder gebildet werden. Es handelt sich bei diesem Prozess also nicht um eine Gentherapie. Im Übrigen benutzen Zellen den gleichen Weg, um die Produktion von zelleigenen Proteinen zu regulieren: Liegt intrazellulär eine zu hohe Konzentration eines Proteins vor, wird aus dem Zellkern der Zelle ein Antisense-RNA-Strang komplementär zur mRNA dieses bestimmten Proteins gebildet. Der Antisense-Strang verbindet sich mit einem Proteinkomplex (z. B. Ribonuklease (RNase) H1 oder RNA-induced silencing complex, RISC) und die bestimmte mRNA wird aus dem Zellplasma „herausgefischt“ und über den RISC abgebaut. Die Produktion des überschüssigen Proteins wird also reduziert.

In der medizinischen Anwendung gibt es inzwischen zwei verschiedene Wirkansätze, mit denen die Translation einer mRNA gehemmt und so die Produktion eines Proteins verhindert werden kann: Antisense-Oligonukleotide (ASO) und small interfering RNA (siRNA).

ASO sind einzelsträngige DNA-Moleküle, die durch ihren zur mRNA komplementären Aufbau an diese binden und ihren Abbau einleiten. Small interfering RNA (siRNA) sind doppelsträngige Moleküle, die sich in der Zelle mit dem RISC verbinden. Während ein Strang als Träger fungiert, bindet der andere komplementär an die Ziel-mRNA, leitet deren Spaltung an und steht anschließend für die Bindung an weitere mRNA-Moleküle zur Verfügung.

siRNA Inclisiran

Dieser Wirkansatz wurde nach mehrjähriger Optimierung auch für die Reduktion der PCSK9-Protein-Produktion umgesetzt. Inclisiran ist ein synthetisches siRNA-Molekül, das gezielt in die PCSK9-Synthese in der Leber eingreift. In den Hepatozyten nutzt Inclisiran den RNA-Interferenz-Mechanismus und bewirkt den katalytischen Abbau der mRNA für PCSK9. Dies erhöht das Recycling und die Expression des LDL-C-Rezeptors auf der Oberfläche der Hepatozyten, wodurch konsekutiv vermehrt LDL-C aufgenommen wird und die LDL-C-Konzentration im Blut abnimmt (Abbildung 1).

Die Kopplung der mRNA-basierten Therapeutika an den Liganden N-Acetylgalactosamin (GalNAc), welcher spezifisch an hepatozytäre Rezeptoren bindet, ermöglicht eine zielgerichtete Aufnahme von Inclisiran in die Leberzellen.

Um den intrazellulären Abbau des synthetischen siRNA-Moleküls zu verzögern, wurden bestimmte Elemente der RNA biochemisch modifiziert. So muss diese siRNA nach der initialen Dosis und einer weiteren nach 3 Monaten in der Dauertherapie nur alle 6 Monate subkutan injiziert werden. Die LDL-C Absenkung ist mit den PCSK9-Antikörpern vergleichbar und kann bei Erwachsenen zusätzlich ca. 50 % unter fortgeführter Statintherapie liegen. Hieraus ergibt sich der Einsatzbereich für erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie bei Statin-Intoleranz oder unzureichender LDL-C-Senkung. Durch dieses verlängerte Therapieintervall kann möglicherweise auch eine verbesserte Therapieadhärenz erreicht werden. Das laufende ORION-Programm umfasst Studien, die die Sicherheit und Wirksamkeit von Inclisiran bei Personen mit hohem Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ASCVD), einschließlich etablierter ASCVD und heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, zeigten. In

den Zulassungsstudien ORION 9-11 wurden Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (ORION 9) sowie Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie und Koronarer Herzkrankheit (KHK) oder Bypass-Operationen untersucht (ORION 10 und 11). Allen Studien ist gemeinsam, dass durch die zusätzliche Gabe von Inclisiran die empfohlenen LDL-C-Zielwerte von 55 mg/dl (1,4 mmol/l) erreicht werden können. Die Ergebnisse der Endpunktstudien (ORION-4, VICTORION) werden mit Spannung erwartet.

Weitere lipidsenkende Ansätze über PCSK9

Mittlerweile wird auch an der Absenkung des PCSK9 Proteins durch die Gabe eines oralen Medikaments gearbeitet. Bisher liegen aber hier nur präklinische Studien vor.

Einen weiteren möglichen Weg zur Beeinflussung des PCSK9 Proteins stellt die Gentherapie dar. In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl an Versuchen durchgeführt, um auf diesem Weg dauerhaft bestimmte Gene der DNA auszuschalten. Aktuell scheint man einen Weg gefunden zu haben, in dem über ein CRISPER-CAS-System das PCSK9-Gen dargestellt und mittels Gen-Editing bearbeitet wird (spezifische Basenpaare werden ausgetauscht). Über den Austausch eines Cytosin-Guanin Basenpaares durch Thymin-Adenin wird zielgerichtet eine Punktmutation an einer bestimmten Stelle des PCSK9-DNA-Genstranges gesetzt (Abbildung 2). Diese spezifische Punktmutation nach einmaliger Gabe dieser Funktionskomplexe führt dauerhaft zur Bildung eines funktionslosen PCSK9 Proteins, wodurch eine hohe Anzahl an LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche erhalten bleibt. Bisher liegen nur Tierversuche vor, die den Effekt auf die LDL-C Absenkung durch Verlust der PCSK9-Wirkung beschreiben. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Gen-Editing-Verfahren in den Modellen noch gezeigt und belegt werden muss.

Blockade der Apolipoprotein(a) Bildung

Aktuell stehen für die Behandlung von Patienten mit früheren kardiovaskulären Ereignissen und erhöhtem Lp(a) (> 60 mg/dl; > 120 nmol/l) nur Lipoproteinaphereseverfahren zur Verfügung. Ähnlich wie bei der PCSK9-Antisense-Therapie gibt es in der klinischen Entwicklung neue Substanzklassen, die auf mRNA-Ebene die Bildung von apo(a) reduzieren. In ersten Studien konnte bei Patienten mit erhöhtem Lp(a) gezeigt werden, dass man mit Antisense-RNA-Verfahren spezifisch die Bildung des Apolipoprotein(a) (apo(a)) des Lp(a) reversibel hemmen kann. Dabei wird über den Asialoglykoproteinrezeptor ein an das GalNAc gekoppeltes ASO in die Leberzelle eingebracht. Der ASO-Strang vermittelt den spezifischen Abbau der apo(a)-mRNA über den RNase H-Komplex. In klinischen Studien (Phase 2) konnte gezeigt werden, dass die Absenkung unabhängig von den bekannten LPA-Genvarianten und Isoformen ist. Die Absenkungs-

rate von Lp(a) in den bisherigen klinischen Studien liegen bei bis zu 85 %.

Weitere Wirkstoffe für die intrazelluläre RNA-Interferenz der apo(a)-Produktion sind in der Entwicklung. So liegen erste Daten zu einer siRNA vor, die in einer Phase 1 Studie ähnliche Absenkungsraten von ca. 85 % zeigten. Hier sind ebenfalls noch weitere Studien bis hin zu Endpunktstudien notwendig, um diese ersten Ergebnisse zu stützen.

Fazit

Angeichts der neuen ESC/EAS Leitlinien und den damit verbundenen neuen LDL-C-Zielwerten ist es in einigen Fällen eine therapeutische Herausforderung, diese empfohlenen Zielwerte bei Patienten mit kardiovaskulärem Risiko im Rahmen einer Statin-Monotherapie zu erreichen. Nicht immer können aufgrund von Unverträglichkeiten die Statindosen voll ausgeschöpft werden, in 8-10 % der Fälle ist mit einer kompletten Statinunverträglichkeit zu rechnen. Daher sind weitere Therapiekonzepte notwendig, die vor allem in der Kombination Therapiealternativen oder -Ergänzungen sein können.

Als wichtigstes therapeutisches Ziel hat sich die Absenkung oder Entfernung von PCSK9 erwiesen. Bereits mit humanisierten PCSK9-Antikörpern konnten mittlere Absenkungsraten für LDL-C von bis zu 60 % erreicht werden. Mit der Therapiestrategie der RNA-Interferenz können ähnliche Absenkungsraten erzielt werden, wodurch das Erreichen der risikoadaptierten LDL-C-Zielwerte häufiger realisierbar zu werden scheint. Grundsätzlich ist die Hemmung der PCSK9-Bildung reversibel. Mit der im Gegensatz dazu irreversiblen Gentherapie bietet sich in Zukunft ein interessantes, weiteres lipidsenkendes Werkzeug an. Allerdings steht diese Wirkstoffform noch ganz am Anfang und Daten zur Sicherheit und Wirkdauer fehlen noch. Auch für die Senkung der Lp(a)-Konzentration ist eine Interferenz auf apo(a)-mRNA-Ebene mittels ASO oder siRNA in der klinischen Entwicklung.

Bisher liegen für alle RNA-Interferenz-Wirkstoffe noch keine Ergebnisse aus Endpunkt-Studien vor.

Trotz Erweiterung des LDL-C senkenden Therapie regimes sollte bei Patienten u.a. mit kardiovaskulärem Progress trotz optimaler medikamentöser Therapie zusätzlich eine Lipoproteinapheresebehandlung in Erwägung gezogen werden.

Literatur beim Verfasser

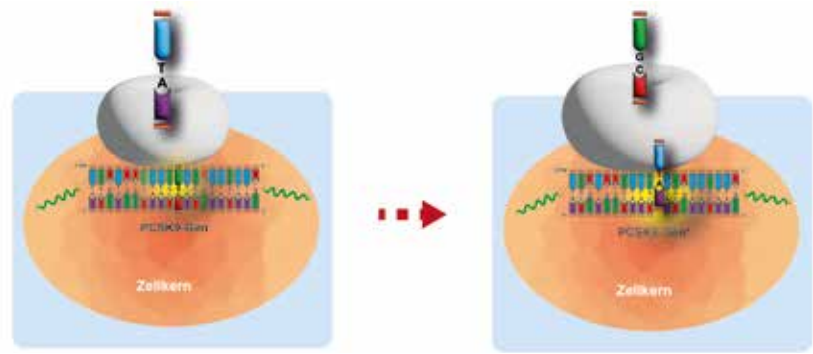


Abbildung 2. Gen-Editing am Beispiel von PCSK9 mit Austausch eines DNA-Basenpaares G-C gegen T-A.

A = Adenosin, T = Thyminidin,
G = Guanin, C = Cytosin,
PCSK9 = Proproteinase Subtilisin/Kexin Typ 9.

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Volker J.J. Schettler
Nephrologisches Zentrum
Göttingen GbR
Lipidologe (DGFF)
An der Lutter 24
D-37075 Göttingen
www.nz-goe.de

■ Weitere Informationen:
<https://leitlinien.dgk.org/fachgesellschaft/eas>

www.lipid-liga.de

www.zusammen-gesund.de/indikationen/lipidologie/hypercholesterinaemie



Testosteron und Psyche

Testosteron spielt eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung des Gleichgewichts innerhalb des mehrdimensionalen physiologisch-psychologischen Netzwerks von Stimmung, Verhalten, Selbstwahrnehmung und Lebensqualität bei Männern jeden Alters. Neben den klassischen Formen des Hypogonadismus werden niedrige Testosteronkonzentrationen bei älteren Männern beobachtet, die als alters- und komorbiditätsbedingter funktioneller Hypogonadismus beschrieben werden. Das Testosterondefizit kann mit psychischen Symptomen einhergehen, die sich in einem breiten Spektrum von Krankheitsbildern präsentieren können. Insgesamt lässt sich die Lebensqualität älterer Männer mit Hypogonadismus durch eine Testosteronsubstitution positiv beeinflussen, wie in großen Placebo-kontrollierten Studien nachgewiesen werden konnte.

Einleitung

Es wird angenommen, dass Testosteron die Aufrechterhaltung psychologischer Merkmale unterstützt, die positive und negative Auswirkungen innerhalb eines Gleichgewichts darstellen, das als „gute Stimmung“ und angenehme Lebensqualität empfunden wird. Entsprechend wurde eine Verschlechterung von Stimmung und Lebensqualität als Symptomkomplex des männlichen Hypogonadismus beschrieben. Bei älteren Männern mit alters- und komorbiditätsbedingten verringerten Serum-Testosteronkonzentrationen – einem Zustand, der als funktioneller oder spät einsetzender Hypogonadismus bezeichnet wird – sind Symptome wie Depressionen unterschiedlicher Schweregrade, geringe Kraft und Vitalität, Reizbarkeit und Mangel an Durchsetzungsvermögen sowie Antriebslosigkeit eher vorhanden als bei eugonadalen Männern. In der European Male Ageing Study, die eine Kohorte älterer Männer beschrieb, wurde festgestellt, dass niedrige Testosteronspiegel mit Merkmalen von Müdigkeit und Depression assoziiert sind. In Übereinstimmung damit gaben Männer, die sich einer Androgendeprivationstherapie gegen Prostatakrebs unterzogen, Stimmungstörungen wie Müdigkeit, Mangel an Vitalität und Angstzustände an – von

unkonzentrierter Angst über phobische Ängstlichkeit bis hin zu offenen Paniksyndromen. Angstzustände werden durch einen Testosteronmangel häufig getriggert. Das Steroid moduliert weiterhin proaktive und reaktive Aggressionsdimensionen, die im Zusammenhang mit Statuserlangung oder -erhaltung zu sehen sind.

Unabhängiges statt beziehungsassoziiertes Selbstverständnis und Selbstwertgefühl beeinflussen die Risikobereitschaft unter der Modulation von Testosteron. Dimensionen der Sexualität sind in diesem Zusammenhang relevant, aber nicht Gegenstand dieses Artikels.

In der jüngeren Vergangenheit wurde angenommen, dass Männer mit körperlich und verbal aggressivem Verhalten oder sozialer Dominanz höhere Serum-Testosteronspiegel im Vergleich zu nicht aggressiven Probanden aufweisen. In letzter Zeit wird dies komplexer gesehen. Beispielsweise sind Serum-Testosteronspiegel eher mit Risikoverhalten und Merkmalen reaktiver Aggression verbunden. Diese Wirkung von Testosteron kann bei Männern ausgeprägter sein, die ein unabhängiges Selbstbild aufweisen, das eine individualistische Sichtweise oder Vorstellung von sich selbst ist. Insgesamt wird Testosteron heute als Antrieb für ein allgemeines Repertoire an motivierten Verhaltensweisen verstan-



Prof. Dr. med.
Michael Zitzmann

Daher könnte Testosteron eher ein zugrundeliegendes Motiv als die Aggression per se beeinflussen. Zum Beispiel verwenden Rhesusaffen mit hohen Testosteronspiegeln eher Blicke, Drohungen und Verdrängungen als offen aggressive Interaktionen, um einen hohen sozialen Status zu erhalten. Beim Menschen wird der Status auf ähnlichen Wegen behauptet, die mit Testosteronkonzentrationen zusammenhängen: Face-to-Face-Interaktionen und Körperhaltungen, die Überlegenheit zeigen. Darüber hinaus scheinen Verhaltensweisen des sogenannten „heroischen oder parochialen Altruismus“, der eine erhöhte Großzügigkeit des Handelnden in Interaktionen innerhalb einer Gruppe beschreibt, mit Testosteron in Zusammenhang zu stehen.

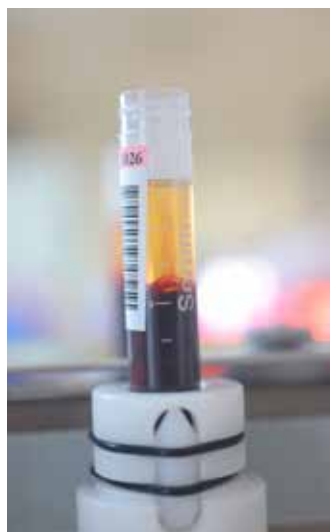
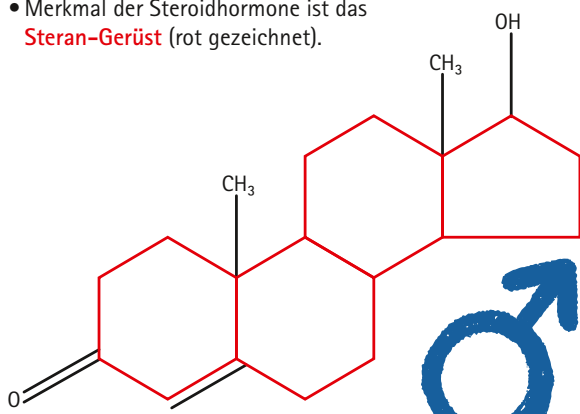
Eine weitere Metaanalyse wertete 16 Studien mit insgesamt 944 Probanden aus. Ein positiver Einfluss der TRT auf die allgemeine Stimmung (gemessen mit standardisierten Fragebögen) wurde mit einer

Die European Male Ageing Study hat gezeigt, dass Depressionen in ihren verschiedenen Formen und Ausprägungen mit Hypogonadismus bei in Gemeinschaft lebenden älteren Männern in Zusammenhang

Stimmung, Verhalten und Lebensqualität werden durch den Testosteronspiegel beeinflusst. (Interaktionen sind durch Pfeile symbolisiert.)

Was ist Testosteron?

- Chemisch betrachtet gehört Testosteron zu den Steroid-Hormonen, wie alle Geschlechtshormone.
- Merkmal der Steroidhormone ist das **Steran-Gerüst** (rot gezeichnet).



stehen. Ein solcher Zusammenhang wurde auch in einer klinischen Stichprobe von 296 älteren Männern gezeigt, bei denen Symptome wie Dysthymie, Müdigkeit, Trägheit und Lustlosigkeit sowie schwere Depressionen mit den Testosteronkonzentrationen im Serum in Zusammenhang standen. Nach Adjustierung für Alter und medizinische Morbiditäten entwickeln Männer mit Hypogonadismus in kürzerer Zeit eine depressive Erkrankung (adjustierte Hazard Ratio = 2,1; 95-%-Konfidenzintervall [KI] = 1,3–3,2, $p = 0,002$).

Auch eine randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie mit 184 hypogonadalen Männern, die intramuskuläres Testosteronundecanoat im Vergleich zu Placebo erhielten, zeigte eine deutliche Abnahme des Beck-Depressions-Scores (psychologisches Testverfahren zur Bestimmung des Schweregrades der depressiven Symptomatik) bei den Männern, die eine TRT erhielten (mittlere Differenz vs. Placebo nach 30 Wochen: -2,5 Punkte; 95-%-KI: -0,9; -4,1; $p = 0,003$).

Eine kürzlich durchgeführte Random-Effects-Metaanalyse von 27 randomisierten kontrollierten Studien mit 1890 Männern zeigte, dass eine TRT im Vergleich zu Placebo mit einer signifikanten Verringerung der depressiven Symptome verbunden ist. Diese Effekte überschreiten die vom National Institute vorgeschlagenen Wirksamkeitsschwellen für pharmakologische Wirkstoffe zur Depressionstherapie (Health and Care Excellence-Richtlinien für behandlungsresistente Depressionen). Somit können Depressionssymptome bei hypogonadalen Männern unter einer TRT gemildert werden.

Bei hypogonadalen Männern wirkt Testosteron demnach als Antidepressivum so gut wie ein klassischer Serotonin-Reuptake-Inhibitor. Dennoch ist der Einsatz etablierter antidepressiver Therapien (Psychopharmaka, psychiatrische Beratungen und kognitive Verhaltensansätze) bei Patienten mit depressiven Erstliniensymptomen oder diagnostizierter Major Depression nach wie vor indiziert. Bei hypogonadalen Patienten kann eine Testosteron-Supplementierung therapeutisch sinnvoll sein und das Ergebnis der psychiatrischen Behandlung eindrücklich verbessern.

Angst

Die Assoziationen von Testosteron mit Angst und ihren eskalierenden Varianten phobische Angst und Panikstörung wurde ebenfalls untersucht, wenn auch nicht so detailliert wie die Effekte von Testosteron auf die Depressivität. Bei männlichen Nagetieren führte die Induktion höherer Testosteronspiegel zu einer Verringerung der Angst. Beim Menschen wurden niedrigere Testosteronkonzentrationen und eine allgemeine Tendenz zur Entwicklung unkonzentrierter Angstzustände be-

schrieben. In einer bevölkerungsbezogenen Stichprobe von 3413 Männern wurde von einer umgekehrten Korrelation zwischen Angstsymptomen, die mit der Hopkins-Symptom-Checkliste (differenzierte Erfassung von Angst und Depression) bewertet wurden, und Gesamt- sowie freiem Testosteron berichtet. Eine inverse Korrelation zwischen Testosteron und freischwebender Angst und phobischer Angst in einer Stichprobe von 2042 männlichen Patienten mit sexueller Dysfunktion wurde ebenfalls publiziert.

Aggression

Es gibt Hinweise durch Kastrations- und Testosteron-Ersatzversuche bei Tieren, dass Testosteron Aggressionen antreiben kann. Beim Menschen ist der Testosteron/Aggressions-Komplex höchstwahrscheinlich nicht statisch, sondern schwankt eher als Reaktion auf Reizsignale aus der Umwelt. Solche herausforderungsinduzierten Schwankungen können situationsspezifisches aggressives Verhalten stark regulieren. In Metaanalysen sind Testosteronspiegel zu Studienbeginn schwach mit Aggression assoziiert ($r = 0,071$, 95 % KI: 0,041–0,101).

In einer Placebo-kontrollierten, doppelblinden Crossover-Studie mit intramuskulären Injektionen von Testosteronundecanoat (TU) wurden 28 eugonadale Männer untersucht. Wirkungszusammenhänge konnten für eine Testosteron-bedingte Steigerung von Wut/Feindseligkeit und verbaler, aber nicht körperlicher Aggression und eine Verringerung der Ermüdungsträgheit beschrieben werden. Als Reaktion auf aggressive Provokationen stieg die direkte Aggression testosteronabhängig an, während Reizbarkeit und Durchsetzungsvermögen nicht beeinträchtigt wurden. Auch das Selbstwertgefühl nahm zu. Die Studie hat die Einschränkung, eugonadale Männer mit einer einzigen Testosteroninjektion zu behandeln, wodurch eine Veränderung des Testosteronspiegels erzielt wird, die im Vergleich zum Ausgangswert eher subtil ist.

In engem Zusammenhang mit dem Befund bei aggressivem Verhalten scheint Testosteron Statuserhalt und soziale Dominanzmotive zu fördern und damit eine wichtige Rolle in sozialen Hierarchien zu spielen.

Zusammenfassung

Bei Männern werden Stimmung, Verhalten und Lebensqualität durch Testosteron beeinflusst. Deutliche positive Auswirkungen auf Stimmung und Verhalten können durch externe Verabreichung des Sexualsteroids bei hypogonadalen Männern erzielt werden. Nicht alle Ergebnisse der bisherigen Studien sind stark belastbar, aber es kann davon ausgegangen werden, dass die facettenreichen Wirkungen von Testosteron (siehe Abbildung) bei Hypogonadismus durch eine Testosteronersatztherapie wiederhergestellt werden können.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med Michael Zitzmann
Centrum für Reproduktionsmedizin
und Andrologie / Klinische Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstrasse 11
48149 Münster
www.ukm.de

■ Weitere Informationen
Jenapharm GmbH & Co. KG
maennergesundheit@jenapharm.de
www.testosteron.de

Schmerztherapie bei Hämophilie – ein multimodaler Ansatz

Insbesondere bei den schweren Verlaufsformen der Hämophilie kann es zu Spontanblutungen in Gelenke und Muskulatur kommen, infolge derer es durch entzündliche Prozesse an der Gelenkschleimhaut (Synovitis) zu Destruktionen am Gelenkknorpel und den knöchernen Strukturen kommen kann (hämophile Arthropathie). Die Gelenkschädigungen erklären sich durch eine Knorpeldegeneration, eine chronische Entzündung und Hyperplasie der Synovia, durch gelenknahe osteoporotische Veränderungen sowie durch die Entstehung von Osteophyten und subchondralen Zysten. Durch schmerzbedingte Schonung kommt es regelhaft zu einer Hypotrophie der gelenkführenden Muskeln mit nachfolgender Belastungsinsuffizienz und Mobilitätseinschränkung. Das bedeutet für betroffene Patienten im Endergebnis eine Reduktion von Lebensqualität und Alltagsgestaltung. Deshalb stellt die Schmerztherapie eine zentrale Aufgabe in der Behandlung und Begleitung von Hämophilie-Patienten dar.

Die Hämophilie

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar. Sie wird auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin (Überträgerin) der Hämophilie B eine Verbreitung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte. Betroffenen Patienten fehlt ein bestimmter Gerinnungsfaktor im Blut. Durch diesen Mangel an Gerinnungsfaktoren verläuft beim Hämophilen die Blutungsstillung extrem verzögert. Die Blutungen treten nicht nur bei Verletzungen, Operationen und anderen Eingriffen auf, sondern es kann auch spontan ohne erkennbaren Anlass zu Einblutungen kommen. Diese müssen umgehend mittels intravenöser Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden. Die Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren wird vor allem bei Kindern mit schwerer Verlaufsform regelmässig als sogenannte Dauerbehandlung (Prophylaxe) mit einem festgelegten Dosierintervall durchgeführt und in der Regel – vor allem bei schwerer Ausprägung – im Erwachsenenalter fortgesetzt. Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung vom amerikanischen Chirurgen John C. Otto 1803. Die Bezeichnung „Hämophilie“ wurde 1828 vom deutschen Mediziner F. Hopff im Titel seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen“ erstmalig verwendet. In den 1950er-Jahren gelang die Unterscheidung zwischen Hämophilie A (Faktor-VIII Mangel) und B (Faktor-IX Mangel) sowie 1984 die Klonierung der Gene F8 und F9. Mit der Entwicklung schnell

zu applizierender Gerinnungskonzentrate aus Blutplasma und der Einführung des sog. „Home Treatment“ in den USA bzw. der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung in Deutschland in den 1970er-Jahren gelang es, die Therapie für die betroffenen Patienten deutlich zu vereinfachen. Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten und den Non-Faktor-Replacement-Therapien, die subcutan appliziert werden können, zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte, sogenannte „EHL-Faktorprodukte“ (Extended-Half-Life) angewendet. Durch den Einsatz dieser modernen Faktorprodukte mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut kann durch höhere Faktor-Through-Level (Faktor-Talspiegel) noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden (Abb. 3). Daneben wird intensiv an neuen Medikamenten geforscht, die die Gerinnungssituation der Patienten weiter stabilisieren sollen.

Die hämophile Arthropathie (Abb. 1)

Spontanblutungen in Gelenke und Muskulatur kommen insbesondere bei den schweren Verlaufsformen der Hämophilie vor, wobei gehäuft Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke von Blutungen betroffen sind. Nicht rechtzeitig bzw. nicht ausreichend therapierte Gelenkblutungen führen zu entzündlichen Prozessen an der Gelenkschleimhaut und zu Veränderungen am Gelenkknorpel sowie den angrenzenden knöchernen Strukturen. Der Umbau der Gelenkschleimhaut, die Destruktionen am Gelenkknorpel und an den knöchernen Strukturen münden in dem Endbild der sogenannten „hämophilen Arthropathie“. Sowohl die akute Blutung als auch die chronischen Veränderungen am muskuloskelettalen Apparat gehen unmittelbar mit Schmerzen einher. Treten vermehrte Blutungen in einem Gelenk auf, so wird dieses Gelenk als „Target Joint“ bezeichnet. Dieses Gelenk ist dann besonders empfindlich für



Dr. med. Georg Goldmann



Dr. med. Dipl. Lic. Psych.
Johannes Horlemann

Schmerzmanagement bei Patienten mit Hämophilie

1. Paracetamol

Wenn nicht effektiv siehe 2

2. COX-2-Inhibitoren (z. B. Celecoxib bzw. Etoricoxib) oder

Paracetamol plus Codein (3– 4 x/Tag)

oder

Paracetamol plus Tramadol (3– 4 x/Tag)

Wenn nicht effektiv siehe 3

3. Morphine

Zunächst ein langsam freisetzendes Produkt mit einem schnell freisetzenden Produkt in Reserve. Höhere Dosierung des langsam freisetzenden Produkts, wenn das schnell freisetzende Produkt mehr als 4 x/Tag eingesetzt werden muss.

Modifiziert nach: Srivastava A et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020

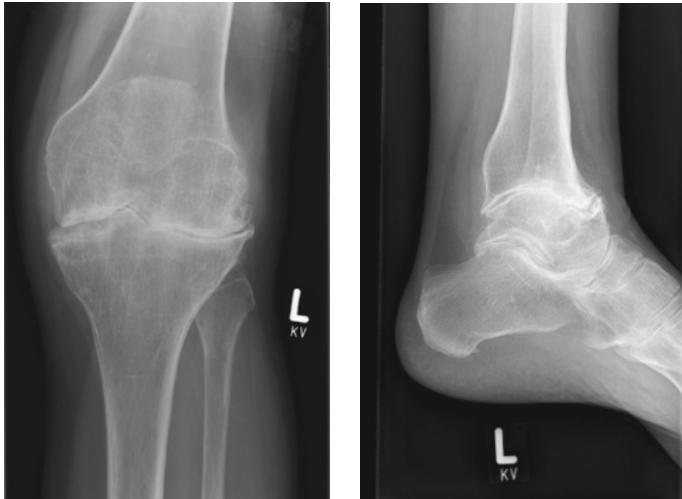


Abbildung 1: Hämophile Arthropathie (links Arthropathie Kniegelenk; rechts Arthropathie Sprunggelenk) Copyright: Dr. med. H.H. Brackmann, Bonn

weitere Einblutungen, was wieder mit entsprechenden Schmerzen verbunden ist. Der Schmerz entwickelt eine Eigendynamik, chronifiziert und verselbstständigt sich. Das chronische Schmerzsyndrom, das eine eigenständige Erkrankung nach ICD10 (F45.41) darstellt, kann sich unabhängig von der Anzahl weiterer Gelenkblutungen etablieren. Unter konventioneller Prophylaxe ist nach 10 Jahren, insbesondere im Sprunggelenk, mit einer Arthropathie und somit mit einem chronischen Schmerzsyndrom zu rechnen. Der chronische Schmerz hat (im Gegensatz zum akuten Schmerz) den biologischen Sinn einer Warnfunktion verloren und stellt eine eigene Erkrankung dar.

Schmerzsyndrome bei Patienten mit Hämophilie

Der Schmerz ist eine komplexe Sinnesempfindung, die von Nozizeptoren des peripheren Nervensystems ausgelöst und im Zentralnervensystem verarbeitet und interpretiert wird. Dabei bestehen Wechselwirkungen zwischen Schmerzwahrnehmung und Psyche (Abb.2).

Ein Schmerzverständnis, das sich allein auf die blutungsbedingte Arthropathie beschränkt, ist unzureichend. Die Entstehung der chronischen Schmerzerkrankung ist ganzheitlich und biopsychosozial zu betrachten. Schmerzen in einem einzelnen Gelenk führen zu einer Störung der gesamten Bewegungsabläufe und infolge zu einer Einschränkung der Mobilität, zu Veränderungen der Stimmungstabilität und der Selbstständigkeit. Der Schmerz ist eine unangenehme Sinnes- und Gefühlsempfindung, die mit einer akuten oder möglichen Gewebeschädigung einhergeht oder mit Begriffen einer solchen Schädigung beschrieben wird (Definition der International Association for the Study of Pain, IASP 1994). Die Definition beinhaltet, dass nicht nur läSIONELLE, sondern auch psychologische Anteile, insbesondere Angst und Depression, die Schmerzausprägung beeinflussen können. Der akute Schmerz muss grundsätzlich vom chronischen differenziert werden.

Auch beim chronischen Schmerz sind Schmerzkrisen, Durchbruchschmerz, End-of-dose failure und Incident Pain möglich. Betroffene Patienten werden mit unterschiedlichen galenischen Darreichungsformen der individuell verordneten Schmerzmedikamente behandelt. Hilfreich ist ein schmerzkinetisches Ganztagesprofil des Patienten und eine standardisierte Diagnostik des Schmerzes. Die Schmerzstärke sollte regelmäßig, möglichst zu verschiedenen Tageszeiten durch die visuelle Analogskala (VAS) und die numerische Ratingskala (NRS) dokumentiert und evaluiert werden. Von besonderer diagnostischer Relevanz ist die Differenzierung zwischen organisch erklärbaren Schmerzen und der Erlebensebene (Angst, Deprivation, Depression). Psychogener Schmerz bedingt eine kontinuierliche Schmerzausprägung, die sich in Ruhe auch verstärken kann. Zu den Ausprägungen

der Schmerzchronifizierung zählt auch die Depression: Stimmungsinstabilität, Freudlosigkeit, sozialer Rückzug, Apathie, Antriebsminderung und Dependenzverhalten sowie Furcht- und Vermeidungsstrategien, insbesondere in der Bewegung.

Der chronische Schmerz ist ein kontinuierlicher oder intermittierend auftretender Schmerz über mehr als drei Monate mit psychosozialer Ausgestaltung. Bei Patienten mit Hämophilie ist häufig eine vorliegende hämophile Arthropathie und deren Begleitfaktoren wie eine Entzündung der Gelenkschleimhaut bzw. der Knorpel-Knochen-Affektionen ursächlich. Der chronische Schmerz ist durchaus kompliziert, weil nicht nur nozizeptive, sondern auch nicht-nozizeptive, wie z. B. neuropathische Faktoren, eine zentrale Rolle spielen können. Im Rahmen der Schmerzchronifizierung entsteht ein zentrales hirnpplastisches Korrelat, das über eine zentrale Sensitivierung der schmerzverarbeitenden Strukturen die Schmerzschwellen auch für andere Körperregionen absenkt (Abb. 2). Weiterhin können auch neuropathische Schmerzanteile im Rahmen von Gelenkblutungen entstehen, begleitet von einer Polyneuropathie. Dass ein Teil der Hämophiliepatienten auf die klassische nozizeptiv-ausgerichtete Schmerztherapie nicht anspricht, lässt sich durch die ganzheitliche biopsychosoziale Entwicklung der Schmerzchronifizierung erklären.

Grundsätzlich gilt: Mechanischer Schmerz wird durch Bewegung verstärkt und bessert sich im Ruhezustand; entzündlicher Schmerz ist durch Schwellung, Hitze und Rötung gekennzeichnet und kann sich anfänglich auch in Ruhe verstärken – nach einer Anlaufexazerbation aber wieder relativieren.

Nicht-medikamentöse oder konservative Behandlung

Die nicht-medikamentöse Therapie im akuten Schmerzzustand nach Gelenkblutung ist von Sofortmaßnahmen gekennzeichnet (z. B. Immobilisation, lokale Kältetherapie, Kompression, Hochlagerung (Elevation) Mobilisation und Bewegungstherapie).

Medikamentöse Behandlung

Liegt eine akute Blutung als Ursache vor, kann sich der Schmerz unter Gabe von Faktorpräparaten schnell verbessern.

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 der Schmerzempfindung. Zur Schmerztherapie bei hämophilen Patienten wurden bisher Medikamente, die eine unmittelbare hämostaseologische Wirkung haben, nur sehr begrenzt eingesetzt.

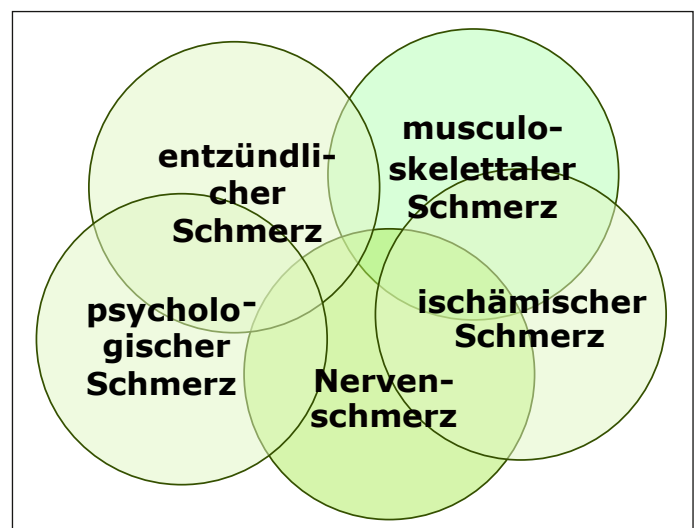


Abbildung 2: Schmerzmechanismen

Copyright: Dr. med. J. Horlemann

Üblicherweise wird die medikamentöse Therapie nozizeptiver Schmerzen mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) durchgeführt. Von einer längerfristigen Anwendungsdauer über 2 – 4 Wochen hinaus wird in geltenden Leitlinien jedoch abgeraten. Alternativ ist eine Behandlung mit schwachen oder starken Opioiden der WHO-Stufe II oder III zu empfehlen. Diese können mit Antidepressiva und antineuropathisch wirksamen Antiepileptika ergänzt werden ([www.awmf.org/leitlinien/chronischer Schmerz](http://www.awmf.org/leitlinien/chronischer-Schmerz), P. Bialas, H. D. Sittig, Leitfaden Schmerzmedizin, Urban & Fischer, Lehrbuch der Schmerztherapie, Michael Zenz, Ilmar Jurna, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft).

Die Patientenführung umfasst neben einer tragfähigen Arzt-Patienten-Beziehung stets auch Angebote wie autogenes Training, progressive Muskelrelaxation, Rückenschule und Muskelaufbautraining.

In der Opioidtherapie von chronischen Gelenkschmerzen werden langwirksame Opioide bevorzugt eingesetzt – optimalerweise mit einer Wirkdauer von bis zu 24 Stunden – um die Schlafarchitektur der Patienten zu sichern. Dies ist möglich mit oralen Opioiden mit Verzögerungsgalenik. Mit der Retardierung kann erreicht werden, dass der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum gleichmässig freigegeben wird. Auch transdermale Pflaster geben den Wirkstoff verzögert frei und können dem Patienten angeboten werden. Jeder Patient sollte gezielt nach schmerzbedingtem Erwachen gefragt werden. In diesem Falle ist die Wirksamkeit der 24-Stunden-Galenik bei den betroffenen Patienten zu überprüfen und gegebenenfalls das Medikament zu wechseln (Opioidrotation). Eine Vertiefung der Schlafarchitektur ist auch über noradrenale Wiederaufnahmehemmer zu erreichen.

Operative Behandlung

Im Vordergrund steht der Erhalt der gelenkbezogenen Muskelkraft. Einer frischen Gelenkblutung kann häufig mit einer schnellen Gelenkpunktion begegnet werden. Anschließend muss durch hohe Faktorspiegel eine erneute Einblutung verhindert werden. Bei hochgradigen Gelenkveränderungen sollte über Gelenkversteifungen und/oder den Einsatz endoprothetischer Verfahren nachgedacht werden. Die Behandlung bedarf einer engen Zusammenarbeit zwischen operativ-orthopädischer Einrichtung und Hämophiliezentrum.

Fazit

Schmerzen werden in der Sprechstunde nicht immer thematisiert, deswegen muss explizit danach gefragt werden. Schmerz adressieren und Schmerz behandeln sind wesentliche Komponenten in der umfassenden Hämophiliebehandlung. Patienten mit Hämophilie leiden vermehrt an Schmerzen, die häufig hämophilie-spezifisch induziert sind. Oftmals liegt ein nozizeptiver Gelenkschmerz zugrunde. Es muss frühzeitig und konsequent behandelt werden. Aufgrund der hämostaseologischen Grunderkrankung sind die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie etwas eingeschränkter, können aber durch den Einsatz neuer EHL-Faktorprodukte deutlich einfacher als bisher durchgeführt werden. Bei starkem Schmerz und vorliegender hämphiler Arthropathie kann die Notwendigkeit der operativen Behandlung bestehen, dabei kommen abhängig vom Schweregrad Verfahren mit Gelenkerhaltung oder -ersatz zur Anwendung. Gerade bei Menschen mit seltenen Erkrankungen, wie der Hämophilie, ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Schmerztherapeuten, Orthopäden, Psychologen und Sportmedizinern in enger Kooperation mit dem betreuenden Hämostaseologen sowohl bei der Wahl der Schmerztherapie und des Bewegungsprogramms als auch bei der dazu erforderlichen individuellen medikamentösen Einstellung mit Gerinnungsfaktoren notwendig.

Literatur beim Verfasser

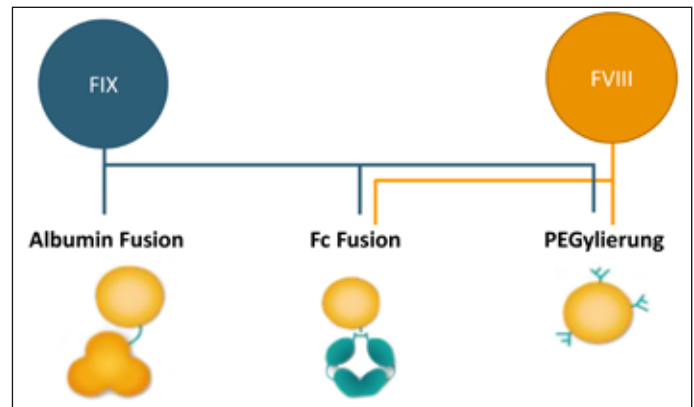


Abbildung 3: Beispiel für Halbzeitverlängerung von EHL-Faktorkonzentraten. Modifiziert nach Peters R, Harris T., *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(7):493–508

Basisliteratur

- Srivastava, A, Santagostino, E, Dougall, A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020; 26(Suppl 6): 1– 158.
- Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung, Muskuloskeletaler Arbeitskreis Hämophilie, S2k-Leitlinie Synovitis bei Hämophilie (2018), <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/086-005.html>, aufgerufen am 15.06.2022
- Bidlingmaier C et al., Hämophilie – Erfolgsgeschichte mit Hindernissen, https://www.klinikum.uni-muenchen.de/Kinderklinik-und-Kinderpoliklinik-im-Dr-von-Haunerschen-Kinderspital/download/inhalt/zentren/haemostaseologie/Geschichte_der_Haemophilie.pdf, aufgerufen am 15.06.2022
- Egli H, Brackmann H-H, Die Heimselbstbehandlung der Hämophilie, *Dtsch Ärzteblatt International*, 1972
- Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov*. 2018 Jul;17(7):493–508.

Informationen

■ Hämophiliezentrum am
Universitätsklinikum Bonn
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de
Dr. med. Dipl. Lic. Psych. Johannes
Horlemann
Präsident Deutsche Gesellschaft
für Schmerzmedizin e. V.
Regionales Schmerzzentrum DGS
Grünstrasse 25
47625 Kevelaer
www.dgschmerzmedizin.de

■ Weitere Informationen:
Deutsche Hämophiliegesellschaft
www.dhg.de

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
<https://sobi-deutschland.de>
Sobi ist eines der weltweit führenden
biopharmazeutischen Unternehmen,
mit innovativen Therapien für Patien-
ten mit seltenen Erkrankungen.

Pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate

Paradigmenwechsel in der Transfusionsmedizin

Die Zahl der Bluttransfusionen ist sowohl in Deutschland wie auch international rückläufig. So sank die Zahl der transfundierten Erythrozytenkonzentrate in Deutschland um etwa 3 % von 4,6 Millionen (2011) auf ca. 3,4 Millionen (2020). Dagegen bleibt die Zahl transfundierter Thrombozytenkonzentrate mit ca. 500.000 – 600.000 seit 2011 konstant⁽¹⁾. Nach wie vor können pathogene Keime durch Bluttransfusionen auf den Patienten übertragen werden. Ein proaktives Verfahren ist die Pathogeninaktivierung von Blutprodukten, um transfusionsbedingte Infektionen zu minimieren.

Einleitung

Seit den weltweiten katastrophalen Übertragungswellen von Human Immunodeficiency Virus (HIV) sowie Hepatitis B- und C-Infektionen durch Bluttransfusionen in den 1980er Jahren steht die Verbesserung der Infektionssicherheit von Blutprodukten im Fokus der transfusionsmedizinischen Forschung und Entwicklung. Insbesondere durch die Einführung der PCR-Diagnostik (Polymerasekettenreaktion, Direktnachweis viraler RNA) Ende der 1990er Jahre, wurden Meilensteine in der Infektionssicherheit von Blutprodukten gesetzt⁽²⁾. Heute liegt die Inzidenz einer transfusionsbedingten Übertragung von HIV und HCV bei < 1:10.000.000, von Hepatitis B bei < 1:1.000.000. Dazu wurden möglichst sensitive, zunehmend im Multiplexformat entwickelte Testmethoden eingesetzt⁽³⁾. Eine infektiologische Labordiagnostik verlangt jedoch stets die vorherige Kenntnis des jeweiligen gesuchten Erregers. Veränderungen im Krankheitserreger (z. B. durch genetischen Drift) können die Zuverlässigkeit der Testverfahren beeinflussen.

Der neue Ansatz zur Pathogeninaktivierung über eine Quervernetzung jeglicher in Blutprodukten enthaltener Nukleinsäuren (DNA und RNA) in Gegenwart von UV-Licht und in der Regel eines nicht-toxischen Hilfsstoffs (z. B. Amotosalen, Riboflavin) ermöglicht eine höchst effiziente Inaktivierung von Krankheitserregern. Die Quervernetzung ist hocheffizient und erfolgt über alle ca. 20 – 50 Basenpaare DNA (der RNA). Hiermit wird ein enorm weites Spektrum von Bakterien, Viren oder Parasiten, und übrigens auch sämtliche begleitenden Leukozyten, inaktiviert und teilungsunfähig. Bei den meisten untersuchten Mikroorganismen ist die Inaktivierungsrate dabei so hoch, dass sie nicht mehr zuverlässig bestimmt werden kann. Man könnte von einer „Annäherung an eine Sterilisierung“ der behandelten Blutprodukte sprechen. Seit den 2010er Jahren stehen Verfahren zur Pathogeninaktivierung von Blutprodukten als zertifizierte Medizinprodukte für den Routineeinsatz zur Verfügung.

Medizinische Hintergründe für die Einführung der Pathogeninaktivierung in Thrombozytenkonzentraten

Nachdem die virologische Infektionssicherheit von Blutprodukten (HIV und Hepatitis B und C) in den meisten Industrieländern aktuell bei jenseits von 1:1.000.000 Transfusionen liegt (siehe oben), rücken bakterielle Kontaminationen zunehmend in den Vordergrund. Die Transfusion von akzidentell bakteriell kontaminierten Thrombozytenkonzentraten stellt eine gefürchtete unerwünschte Wirkung nach der Transfusion von Thrombozytenkonzentraten dar; die Verunreinigung mit Bakterien kann u. a. zu einer Sepsis führen und endet in ca. 20 % der Fälle tödlich.

Insbesondere bei Thrombozytenkonzentraten, die – im Gegensatz zu Erythrozytenkonzentraten (4 °C) und Plasma (-30 °C) – bei Raumtemperatur (22 °C) gelagert werden müssen, begünstigen Temperatur und Lagerung in luftdurchlässigen Beuteln das Wachstum von akzidentell enthaltenen Bakterien. Diese können z. B. aus der Haut des Blutspenders in das Produkt gelangen und sich dort vermehren. Da Thrombozytenkonzentrate per se eine gewisse Trübung aufweisen, werden die Kontaminationen oft übersehen. Ohne Pathogeninaktivierung liegt die Inzidenz bakteriell bedingter septischer Transfusionsreaktionen nach Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei ca. 1 auf 50.000 bis 1 auf 100.000; eine tödliche bakteriell bedingte Sepsis wird bei ca. 1 auf 100.000 bis 1 auf 500.000 Thrombozytentransfusionen beschrieben.

Lebensbedrohliche septische Reaktionen stellen für jeden Mediziner und insbesondere für niedergelassene Kollegen eine Herausforderung dar. Dieser unerwünschten bakteriell bedingten Folgeerscheinung kann durch pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate im Vorfeld begegnet werden.

Nach der generellen Einführung der Pathogeninaktivierung in einigen europäischen Ländern konnten bakterielle Infektionen und damit assoziierte Todesfälle nach Thrombozytentransfusionen nahezu komplett eliminiert werden. Tabelle 1 zeigt zu-



Prof. Dr. med. Reinhard Henschler

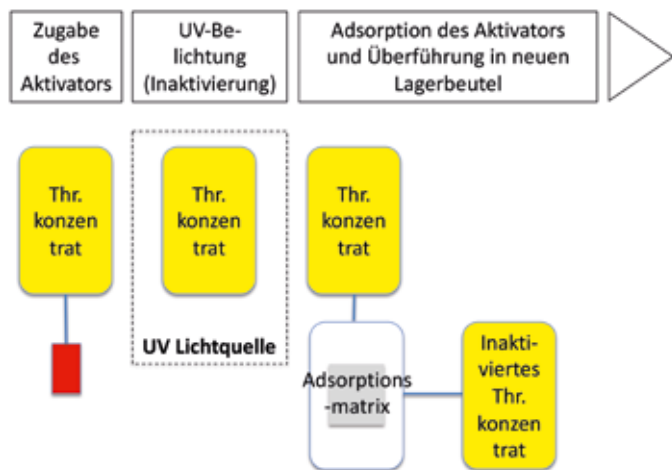


Abb. 1: Erforderliche zusätzliche Herstellungsschritte bei der Pathogeninaktivierung mittels des UV-A Verfahrens. Die Zugabe eines photosensitiven Aktivators entfällt beim UV-C Verfahren. Die Entfernung des Aktivators entfällt beim UV-B und UV-C Verfahren. Hersteller: UV-A: Cerus; UV-B: Terumo BCT; UV-C: MacoPharma

sammengefasste Daten aus Frankreich und der Schweiz vor und nach Einführung der Pathogeninaktivierung.

Zudem ermöglicht die Pathogeninaktivierung die Elimination von unterschiedlichen Krankheitserregern auch schon in der sog. „Fensterphase“ (Zeitspanne in welcher Erreger kurz nach Infektion zwar bereits im Blut zirkulieren, jedoch noch nicht durch die üblichen Testsysteme detektierbar sind). Auch unbekannte Erreger werden mit dieser Methode inaktiviert, was einen großen Vorteil für die Patientensicherheit bedeutet. Die Labortestung auf Infektionsparametern detektiert nur bekannte bzw. gesuchte Krankheitserreger.

Aktuelle Entwicklung

In Frankreich, Belgien, der Schweiz und Slowenien ist die Pathogeninaktivierung von Thrombozytenkonzentraten gesetzlich vorgeschrieben. Die Food and Drug Administration in den USA (FDA) und die zuständige Behörde in Kanada haben die 100%ige Einführung der Pathogeninaktivierung für Thrombozytenkonzentrate ab 2023 ebenfalls zur Pflicht gemacht. In den USA erreicht die Quote pathogeninaktivierter Thrombozytenkonzentrate 2022 beim Blutspendedienst des American Cross den Wert von 91 % (persönliche Mitteilung von Dr. P. Young, Med. Direktorin des Blutspendedienstes des American Cross). In Deutschland vertreibt die Haema AG als erster größerer Blutspendedienst alle Thrombozytenkonzentrate zu 100 % pathogeninaktiviert. Andere deutsche Blutspendedienste haben derzeit erst teilweise die erforderlichen Zulassungen nach dem Deutschen Arzneimittelgesetz erworben, nutzen diese jedoch noch nicht oder nur in geringeren Stückzahlen. Eine gesetzliche Pflicht zur Pathogeninaktivierung aller Thrombozytenkonzentrate existiert in Deutschland derzeit (noch) nicht.

Land		Pathogeninaktivierung	Inzidenz bakterieller Sepsis	Inzidenz Todesfälle
Frankreich	2005-2016	Nein	1 : 58.725	1 : 345.826
	2018-2020	Ja	Keine in 978.778	
Schweiz	2005-2014	Nein	1 : 9.795	1 : 52.239
	2015-2018	Ja	Keine in 151.250	

Tabelle 1: Häufigkeit bakterieller Sepsis nach Thrombozytentransfusionen in Frankreich und der Schweiz vor und nach Einführung der Pathogeninaktivierung (aus Daten von Hämovigilanzberichten ANSM und Swissmedic).

In Ländern ohne verpflichtende Pathogeninaktivierung in Thrombozytenkonzentraten wird die transfusionsassoziierte Sepsis mit einer Inzidenz von ca. 1: 100.000 bis 1:1 Mio weiterhin beobachtet (siehe dazu auch die Hämovigilanzberichte des Paul-Ehrlich-Instituts für Deutschland, www.pei.de).

Funktion von Thrombozyten nach Pathogeninaktivierung

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigten sich mit der Frage, ob die hämostatische Wirkung von Thrombozyten nach Pathogeninaktivierung reduziert sein könnte. So wurde beobachtet, dass die Konzentration zirkulierender Thrombozyten nach Transfusion, gemessen als sog. „Corrected Count Increment“ (CCI), nach Pathogeninaktivierung etwas niedriger lag als nach Transfusion unbehandelter Produkte. Entscheidend für die Favorisierung der Einführung war die in mehreren klinischen Studien untersuchte Erhaltung der hämostatischen Effizienz der Thrombozyten gemessen an der Rate von WHO Grad II-Blutungen, wie mit dem INTERCEPT® Blood System (IBS) an pathogeninaktivierten Thrombozytenkonzentraten gezeigt wurde^(4,5).

Herstellung von pathogeninaktivierten Blutprodukten

Die Blutprodukte müssen zur Inaktivierung durch besondere Herstellungsschritte behandelt werden. Diese sind 1. Zugabe eines UV-absorbierenden Aktivators, 2. Bestrahlung mit UV-Licht und 3. ggf. die Entfernung der Abbauprodukte des photosensitiven Aktivators (siehe Abb. 1). Dies geschieht in geschlossenen vorgefertigten Behältnissen (Beutelsystemen), bei denen das seit Abschluss der Blutspende geschlossene System nicht mehr eröffnet wird. Dabei werden vorkonnetzte Behältnisse verwendet. Der zusätzliche Zeitaufwand („Hands-on Zeit“) liegt bei ca. 5 – 10 Minuten pro Blutspende bzw. Thrombozytenkonzentrat. Oftmals kann der Inhalt von 2 Thrombozytenkonzentraten in einem Durchgang inaktiviert werden. Die UV-Bestrahlung erfolgt in speziellen Geräten, die einer professionellen Qualifizierung und Kontrolle der Applikation der erforderlichen Lichtdosis unterliegen. Allgemein wird der Mehraufwand mit ca. 50 – 100€ Materialkosten pro Produkt angegeben inkl. einem zusätzlichen Personalaufwand. Zusatzentgelte im deutschen DRG Fallpauschalensystem sind für die meisten stationären Indikationen für pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate inzwischen angepasst bzw. zusätzlich etabliert. Auch ambulant erfolgt eine Erstattung der Kosten in den bereits mit pathogeninaktivierten Thrombozytenkonzentraten versorgten Regionen.

Logistische und finanzielle Entlastungen bei der Anwendung pathogeninaktivierter Thrombozytenkonzentrate

Verlängerte Haltbarkeit

Aufgrund der hohen Effizienz der Keimreduktion sind pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate länger haltbar als andere. In Deutschland aktuell 5 statt 4 Tage, international in vielen Fällen 7 Tage. Es konnte gezeigt werden, dass sich nach Einführung der Pathogeninaktivierung die Verfallsraten der Thrombozytenkonzentrate sowohl bei den Herstellern als auch in den Klinikdepots reduzierten, und dadurch Kosten eingespart werden konnten. Zudem kann die Verfügbarkeit der Thrombozytenkonzentrate erhöht werden.

Radioaktive Bestrahlung

Die Bestrahlung von Blutprodukten ist eine bewährte Methode, um im Blutprodukt enthaltene Leukozyten zu ca. 90 % teilungsunfähig zu machen und damit einer weiteren neben der transfusionsassoziierten

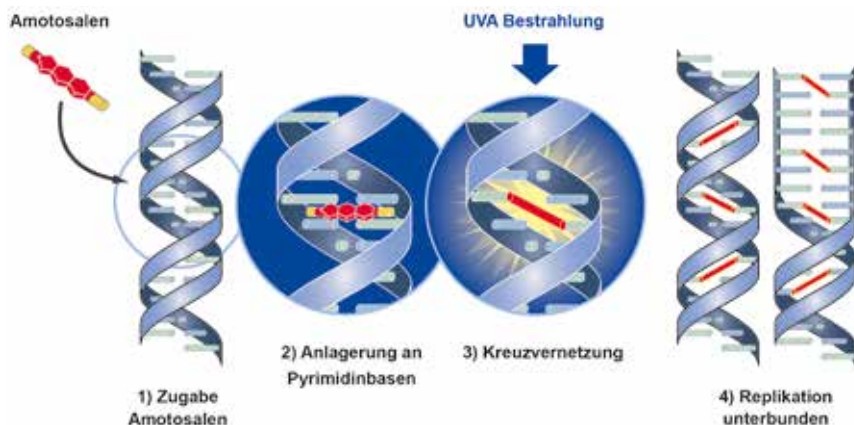


Abb. 2: Eine der Pathogeninaktivierungsmethoden verwendet Amotosalen HCl (eine bekannte photosensitive chemische Verbindung) in Verbindung mit langwelligem UVA-Licht zur photochemischen Behandlung von Thrombozyten und Plasmakonzentraten. Dabei werden die Nukleinsäuren von Pathogenen und Leukozyten irreversibel quervernetzt, eine Replikation oder Transkription ist nicht mehr möglich. Die UV-B-Technologie verwendet Riboflavin als photosensitive Verbindung.

Punkt	konventionell	pathogeninaktiviert	Folge
Haltbarkeit	4 Tage	5 (ggf. 7) Tage	reduzierter Verfall im Lager; erhöhte Verfügbarkeit
Bestrahlung	Nötig	entfällt	raschere Verfügbarkeit reduzierter Aufwand
CMV Test	Ggf. nötig	entfällt	erhöhte Verfügbarkeit reduzierter Aufwand
„emerging pathogens“	Zusätzliche Tests nötig, ggf. Spenderausschlüsse	Viele „emerging pathogens“ werden inaktiviert	Testnotwendigkeit entfällt potentiell

Tabelle 2 zeigt logistische Vereinfachungen und finanzielle Entlastungen bei der Anwendung pathogeninaktivierter Thrombozytenkonzentrate.

ten Sepsis gefürchteten Nebenwirkung von Transfusionen vorzubeugen: der transfusions-assoziierten „Graft-versus-Host-Disease“ (Abstoßungsreaktion). Während die Bestrahlung DNA-Brüche in den Leukozyten zur Folge hat, ist die Pathogeninaktivierung wesentlich effektiver und bewirkt ca. alle 25 Basenpaare eine Quervernetzung. Die Teilungsfähigkeit von mittransfundierten Leukozyten kann so noch effizienter als nach Bestrahlung erreicht werden. Der Wegfall des Bestrahlungsschritts vereinfacht die Bevorratung und Verordnung von Blutprodukten.

Negativ getestete Blutprodukte am Beispiel Cytomegalievirus

Wenn die Indikation für Cytomegalievirus (CMV)-negative Blutkomponenten gestellt wird, werden in der Regel serologisch bzw. mittels Antikörpernachweis untersuchte negative Produkte ausgegeben. Jedoch ist mit den konventionellen Methoden der serologischen Testung nicht auszuschließen, dass bei CMV seronegativ getestete Blutspender im Frühstadium der Infektion nicht diagnostiziert werden (Fensterphase/diagnostisches Fenster). Durch die Pathogeninaktivierung wird das Cytomegalievirus hocheffizient eliminiert und die Virussicherheit vor CMV-Infektionen, zusätzlich zu der seit 2001 vorgeschriebenen sog. Inline-Leukozytendepletion, weiter erhöht.

Weitere Pathogene

Neben den oben erwähnten Bakterien, die in Blutprodukten präsent sein können, werden auch weitere pathogene Viren, wie beispielsweise das Epstein-Barr-Virus (EBV) oder in Verbreitung befindliche Viren („emerging viruses“) wie Zika- oder Chikungunyaviren inaktiviert. Auch Protozoen sind der Technik zugänglich, was im Falle von Malaria-parasiten von Bedeutung sein kann.

Pathogeninaktivierung in anderen Blutkomponenten

Die Methode der durch UV-Licht vermittelten Pathogeninaktivierung ist für Thrombozytenkonzentrate und für Plasma möglich und etabliert, da diese lichtdurchlässig sind. In Erythrozytenkonzentraten wird beim INTERCEPT® Blood System (Firma Cerus) anstelle von UVA-Bestrahlung ein modifizierter Weg mit einer chemischen Aktivierung von Acridin als Aktivatorsubstanz statt Belichtung beschrieben (Abb. 2). In Europa sind aktuell noch keine Systeme zur Pathogeninaktivierung von Erythrozytenkonzentraten zugelassen bzw. in der Anwendung; klinische Studien laufen.

Ausblick

Die erfolgreiche Elimination bakterieller Infektionsübertragungen durch Thrombozytenkonzentrate ist in der klinischen Realität angekommen. Weltweit ordnen die zuständigen Überwachungsorgane zur Arzneimittelsicherheit zunehmend die ausschließliche Anwendung pathogeninaktivierter Thrombozytenkonzentrate an. Es bleibt spannend, die Entwicklung und weitere Verbreitung dieser Technologie zu verfolgen, welche erstmals durch die physikalische Inaktivierung einen proaktiven Schutz unserer Patienten vor der Übertragung von sowohl bekannten als auch unbekannten Pathogenen durch Blutprodukte ermöglicht.

Literatur

- (1) https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/21-tfg/21-tfg-berichte/2020-tfg-21-bericht.pdf?__blob=publicationFile&v=4
- (2) Roth WK, Weber M, Seifried E. Feasibility and efficacy of routine PCR screening of blood donations for hepatitis C virus, hepatitis B virus, and HIV-1 in a blood-bank setting. *Lancet*. 1999 Jan 30;353(9150):359-63.
- (3) Fiedler SA, Oberle D, Chudy M, Scheiblaue H, Henseler O, Halbauer J, Heiden M, Funk M. Effectiveness of blood donor screening by HIV, HCV, HBV-NAT assays, as well as HBsAg and anti-HBc immunoassays in Germany (2008-2015). *Vox Sang*. 2019 Jul;114(5):443-450. doi: 10.1111/
- (4) Estcourt LJ, Malouf R, Hopewell S, Trivella M, Doree C, Stanworth SJ, Murphy MF. Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 30;7(7):CD009072
- (5) Cid J, Escolar G, Lozano M. Therapeutic efficacy of platelet components treated with amotosalen and ultraviolet A pathogen inactivation method: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Vox Sang*. 2012 Nov;103(4):322-30. doi: 10.1111

Informationen

■ Prof. Dr. med. Reinhard Henschler
Direktor Institut für Transfusions-
medizin
Universitätsklinikum Leipzig
Johannisallee 32
04103 Leipzig
www.uniklinikum-leipzig.de

■ Weitere Informationen
www.haema.de



Biomarker in der Behandlung der Multiplen Sklerose

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündlich demyelinisierende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die vermehrt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auftritt. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Demyelinisierung geht zunächst mit einer Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit einher, in Folge mit dem Untergang der Axone. Als chronische und bisher unheilbare Erkrankung sind die Betroffenen durch einen Verlust von körperlichen und kognitiven Funktionen bedroht, entweder durch wiederkehrende Schübe oder durch eine progredient verlaufende Entzündung am Zentralnervensystem. Für die Diagnose der Multiplen Sklerose haben neben dem klinischen Befund biologische Marker wie die Kernspintomographie und der Liquorbefund eine entscheidende Bedeutung.

Im Mittelpunkt der Behandlung der Multiplen Sklerose steht der Erhalt von neurologischen und neurokognitiven Funktionen und das Vermeiden einer Behinderung. Die heute dafür zugelassenen Immuntherapien senken das Risiko von MS-Schüben und verlangsamen die Behinderungsprogression. Im Idealfall führen Immuntherapien dazu, dass MS-Schübe nur noch sehr selten oder gar nicht mehr auftreten. Tatsächlich liegen die jährlichen Schubraten (annualized relapse rate, ARR) in Phase-III Studien von neueren Immuntherapien zwischen 0,14 – 0,2. Dies entspricht einem Schub alle 5 – 7 Jahre. Vor Einführung der Immuntherapie im Jahr 1993 lag die durchschnittliche Rate bei zwei Schüben pro Jahr.

Man kann demnach die individuelle Wirksamkeit einer Immuntherapie u. a. an der jeweiligen Schubrate erkennen. Nicht immer jedoch werden Schübe von Patienten mit Krankheitssymptomen wahrgenommen. Leichte Schübe, vor allem auch Schübe mit vorrangig kognitiven Symptomen, können vom Patienten (und vom Behandler) unbemerkt bleiben. Auch eine langsame Krankheitsprogression kann oftmals über einen längeren Zeitpunkt ohne subjektive Beschwerden bestehen, bevor die neurologischen Ausfälle deutlich hervortreten. Die langsame und klinisch stumme Zerstörung von Hirnzellen und – gewebe bedeutet häufig einen irreversiblen neurologischen Funktionsverlust.

Beurteilung von Krankheitsaktivität und Verlauf

Die Anamnese mit besonderem Augenmerk auf neu hinzu gekommene Krankheitssymptome und/oder eine Symptomverschlechterung sowie die sorgfältige klinische Untersuchung sind die wichtigsten Be-

funde zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Immer häufiger werden aber auch paraklinische Parameter in die Verlaufsbeobachtung mit einbezogen. Diese sog. „Biomarker“ sind charakteristische biologische Merkmale, die objektiv gemessen werden und auf einen normalen biologischen oder krankhaften Prozess im Körper hinweisen können. Biomarker sind messbare Parameter biologischer Prozesse, die prognostische oder diagnostische Aussagekraft haben und daher Indikatoren für Krankheiten darstellen. Im Falle der MS erlauben Biomarker auch Rückschlüsse auf die jeweilige Krankheitsaktivität. Die Kernspintomographie ist für die MS der wichtigste etablierte Biomarker, und zwar sowohl für die Erstdiagnose wie auch für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes. Die aktuell gültigen Diagnosekriterien der MS basieren auf charakteristischen Befunden in der Kernspintomographie bzw. Magnetresonanztomographie (MRT) des Gehirns und des Rückenmarkes. Für die Diagnose einer MS sind klinische Symptome und der Nachweis von entzündlichen Läsionen im ZNS mit räumlicher Dissemination (dissemination in space, DIS) und zeitlicher Dissemination (dissemination in time, DIT) notwendig (Hemmer et al.). Räumliche Dissemination bedeutet, dass mindestens eine hyperintense Läsion in wenigsten zwei von vier anatomischen Arealen (Kortex/kortextrah, periventrikulär, infratentoriell, spinal) nachgewiesen wird. Die zeitliche Dissemination ist durch den zeitgleichen Nachweis einer Gadolinium-aufnehmenden und einer nicht anreichernden Läsion definiert. Diese Kriterien sind demnach geeignet, bereits nach einem ersten klinischen Krankheitsereignis sowohl die räumliche als auch die zeitliche Dissemination nachzuweisen. Als zeitlich disseminiert gilt auch jede neue Läsion zu einem späteren Zeitpunkt und eine Größenzunahme



Prof. Dr. med. Gereon Nelles



me einer vorbestehenden Läsion. Deswegen ist für die Verlaufsbeurteilung der Vergleich mit Voraufnahmen unerlässlich. Die Aussagekraft der MRT-Biomarker liegt also besonders in der Betrachtung der zeitlichen Entwicklung unter Einbeziehung früherer Befunde. Diese MRT-Kriterien sind mehrfach überarbeitet und vereinfacht worden, zuletzt 2017 (Thompson et al. 2018). Bei der letzten Überarbeitung wurden auch die oligoklonalen Banden als Biomarker einer zeitlichen Dissemination in die Diagnosekriterien aufgenommen (siehe unten). Aus den MRT-Biomarkern können zudem wichtige Informationen zur Prognose der MS abgeleitet werden. Dies gilt insbesondere für die Einschätzung eines sog. „hochaktiven“ Krankheitsverlaufes. Das Erkennen eines hochaktiven Verlaufes ist zum Zeitpunkt der Diagnosestellung besonders schwer. Unter „Verlauf“ wird in der klinischen Medizin die Abfolge einzelner Krankheitsstadien bezeichnet. Betrachtet wird also eine mehr oder weniger lange Zeitspanne. Dieser zeitliche Überblick liegt aber zum Zeitpunkt der Diagnose nicht vor. Der Begriff „hochaktiver Krankheitsverlauf“ ist demnach genau genommen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose irreführend. Gemeint ist aber weniger der Rückblick als vielmehr der potentielle schwere Krankheitsverlauf ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung, und somit für Patienten, die noch keine Immuntherapie erhalten haben. Bei therapienaiven Patienten sind folgende klinische Befunde mit einem hochaktiven Krankheitsverlauf verbunden:

- Schub, der zu einem schweren alltagsrelevanten Defizit nach Ausschöpfen der Schubtherapie geführt hat,
- schlechte Erholung von dem ersten und/oder zweiten Schub,
- Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≥ 3.0 im ersten Jahr,
- Pyramidenbahnbeteiligung im ersten Krankheitsjahr.

Die klinischen Symptome können durch das MRT als Biomarker für eine hochaktive Verlaufsform ergänzt werden. Folgende MRT-Befunde stützen die Annahme eines hochaktiven Verlaufes:

- hohe T2-Läsionslast und/oder,

- ≥ 2 kontrastmittelaufnehmende Läsionen und/oder,
- infratentorielle/spinale Läsionen.

In Verbindung mit dem klinischen Befund können diese MRT-Biomarker ein wichtiges zusätzliches Kriterium bei der Auswahl der Primärtherapie sein. Besteht also zum Zeitpunkt der Diagnose einer MS aufgrund des klinischen Befundes und der MRT-Biomarker die Befürchtung eines hochaktiven Verlaufes, wird man heute nicht mehr dem Konzept Basis- und Eskalationstherapie folgen, sondern bei der Wahl der primären Immuntherapie sofort Substanzen der Kategorie II oder sogar III einsetzen (Hemmer et al.). Die neue Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose“ hat diese besondere Situation ausdrücklich aufgegriffen und dafür erstmals konkrete Empfehlungen formuliert.

Merke: Das MRT von Gehirn und Rückenmark liefert wichtige ergänzende Informationen für das Erkennen eines hochaktiven Krankheitsverlaufes und dient als Entscheidungshilfe bei der Auswahl der Primärtherapie und bei einem Therapiewechsel.

Für die Beurteilung des Krankheitsverlaufes unter bestehender Immuntherapie steht die Frage der Krankheitsaktivität im Vordergrund. Liefern Anamnese und klinischer Befund keine Hinweise für Krankheitsschübe und zeigt das MRT gegenüber einer Voruntersuchung keine zeitliche Dissemination, wird Freiheit von der Krankheitsaktivität (no evidence of disease activity, NEDA-3) erreicht. Die kombinierte Anwendung von klinischen und para-klinischen Markern für die Beurteilung von Krankheitsfreiheit im NEDA-Konzept hat sich als Surrogatmarker in wissenschaftlichen Studien durchgesetzt und findet heute auch in der individuellen klinischen Behandlung zunehmend Anwendung. Das MRT als Biomarker ermöglicht eine präzisere Verlaufsbeobachtung und kann bei therapeutischen Entscheidungen berücksichtigt werden. Neuere MRT-Techniken können auch die Degeneration von Nervenbahnen erfassen. Diese Biomarker sind vielversprechend für das frühe Erkennen eines progredienten Krankheitsverlaufes. Bei der MS können chronisch aktive Läsionen, die bisher nur bei der Autopsie nachgewiesen werden konnten, jetzt in der Suszeptibilitäts-Magnetresonanztomographie in vivo als nicht-Gadolinium-anreichernde Läsionen mit paramagnetischen Rändern identifiziert werden (Absinta et al.). In den Rändern dieser Läsionen besteht pathologisch eine schwelende entzündliche Demyelinisierung. Daher stammt die Bezeichnung „smoldering lesion“ (smoldering = schwelend). Die MRT-Läsionen mit Randbildung zeigen darüber hinaus eine fehlende Remyelinisierung und axonale Degeneration. Die chronisch aktiven Läsionen sind weit verbreitet, gehen mit einer aggressiveren Erkrankung einher, korrelieren mit dem T2-Läsionsvolumen und der globalen Hirnatrophie, korrelieren mit dem Ausmaß der Behinderung, führen zu anhaltenden Gewebeschäden und treten selbst bei Personen auf, die mit wirksamen

Immuntherapien behandelt werden. Demnach könnte dieser MRT-Biomarker in Zukunft hilfreich sein, den Verlust von Nervengewebe möglichst früh zu erkennen und ggf. früher einen Therapiewechsel einzuleiten.

Neben den MRT-Befunden ist auch die Liquoruntersuchung von großer diagnostischer Relevanz. Der Nachweis von spezifischen oligoklonalen Banden im Liquor erfüllt das Kriterium einer zeitlichen Dissemination. In der Beurteilung des Krankheitsverlaufes spielt die lokale Immunglobulinsynthese jedoch keine Rolle. Deswegen werden Liquoruntersuchungen in der Regel nur einmal zur Sicherung der Diagnose durchgeführt und im weiteren Krankheitsverlauf nicht wiederholt.

Merke: Es gibt keine etablierten Biomarker aus dem Liquor zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes bei der Multiplen Sklerose.

Neurofilament-Leichtketten im Serum als diagnostischer und prognostischer Biomarker

Idealerweise sollten Biomarker ohne hohen Untersuchungsaufwand bestimmt werden können. Dies hat die Suche nach Serum-Biomarkern bei einer Vielzahl von neurologischen Erkrankungen vorangetrieben. Serum Neurofilament-Leichtketten (sNFL) sind gegenwärtig der prominenteste Biomarker für Schäden an Nervenzellen und somit für bestimmte neurologische Erkrankungen. Die Neurofilament-Leichtketten sind eine Untereinheit des Neurofilaments und können in Liquor und Blut nachgewiesen werden.

sNFL korrelieren mit neuropathologischen Markern wie Axonverlust und Aktivierung von Mikroglia. Die Filamente werden im ZNS gebildet und über den Liquor ins Blut abgegeben. sNFL kann in Gruppenanalysen zur Beurteilung und Prognose der Krankheitsaktivität und des Ansprechens auf Medikamente beitragen. Für individuelle Therapieentscheidungen hat sich die Untersuchung von sNFL zumindest routinemäßig noch nicht etabliert. Grund dafür war bisher das Fehlen solider Referenzwerte eines Normkollektivs. Mit Hilfe einer großen Referenzdatenbank gesunder Personen (normative Datenbasis) wurden kürzlich erstmals sNFL Referenzwerte abgeleitet und für physiologische Faktoren korrigiert (Benkert et al. 2022). Die Bestimmung des „normierten“ sNFL ermöglicht die Identifizierung einzelner MS-Patienten, bei denen ein Risiko für weitere Krankheitsaktivität besteht. sNFL-Bestimmung könnten therapiebegleitend erfolgen und als biologischer Baustein für die Beurteilung des individuellen therapeutischen Ansprechens hilfreich sein. Damit könnten Untersuchungen von sNFL aus dem peripheren Blut zukünftig auch für individuelle Therapieentscheidungen herangezogen werden. Darüber hinaus könnte sNFL auch als Studien-Endpunkt für den Vergleich der Wirksamkeit verschiedener Arzneimittelklassen verwendet werden.

Merke: Serum Neurofilament Leichtketten könnten bei der Therapieüberwachung der Multiplen Sklerose zukünftig eine wichtige Rolle spielen.

Abgesehen von MRT-Befunden werden Biomarker üblicherweise aus menschlichem Gewebe oder Körperflüssigkeiten gewonnen. Die Messung von Biomarkern kann allerdings durch Faktoren wie Gewicht, Alter, Geschlecht, Ernährung und andere beeinflusst werden. Auch externe Faktoren wie die Art des verwendeten Laborkits können die Messung von Biomarkern beeinflussen.

Die Digitalisierung der Medizin hat die Entwicklung einer neuen Klasse von Biomarkern ermöglicht (digitale Biomarker). Wie herkömmliche Biomarker weisen auch digitale Biomarker auf einen normalen biologischen oder krankhaften Prozess im Körper hin. Die Daten werden jedoch direkt mit mobilen, am Körper getragenen oder implantierten Geräten erhoben und gemessen. Ein Beispiel ist die Bestimmung der Nervenfaserschicht und der Ganglienzellschicht in der Netzhaut. Das Sehvermögen ist bei MS-Patienten häufig betroffen und präsentiert sich klinisch in der Regel als Sehnervenentzündung. Bei 79 % der Menschen mit MS wird eine Atrophie der retinalen Nervenfaserschicht und der Ganglienzellschicht festgestellt. Die Messung der peripapillären retinalen Faserschicht korreliert mit klinischen und paraklinischen Parametern des Sehvermögens, der Behinderung und der MRT-Befunde. Die regelmäßige Überwachung der retinalen Faserschicht könnte einen nützlichen digitalen Biomarker zur Beobachtung der Behinderungsprogression bei MS darstellen.

Digitale Biomarker werden vorläufig herkömmliche Biomarker nicht ersetzen. Ihr großes Potential liegt in der kontinuierlichen Überwachung und Datenspeicherung.

Damit können Biomarker möglicherweise auch funktionelle Fähigkeiten und Veränderungen zuverlässiger erfassen. Es liegt an uns selbst, diese wichtigen Hilfsmittel in der Medizin rational einzusetzen und zu nutzen. Für chronische Erkrankungen des ZNS bietet sich hier eine große diagnostische und prognostische Option.

Literatur

1. Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum- Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 09.07.2022)
2. Thompson et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018 Feb;17(2):162-173. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2. Epub 2017 Dec 21.
3. Absinta et al. 2019; *JAMA Neurol.*;76(12):1474-1483. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2399
4. Benkert et al. *The Lancet Neurology* 2022, Volume 21, Issue 3:246-257. doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00009-6.
5. Dillenseger, Anja, et al. Digital biomarkers in multiple sclerosis. *Brain Sciences* 11.11 (2021): 1519.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Gereon Nelles
Neuromed-Campus Hohenlind
Werthmannstr. 1c
www.neuromed-campus.de

■ Weitere Informationen
<https://dgn.org/leitlinien/II-030-050-diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen>

www.biogen.de/de_DE/multiple-sclerosis

www.ms-life.de

Fortgeschrittene Herzinsuffizienz und LVAD-Therapie

Die fortgeschrittene Herzinsuffizienz (HF, Heart Failure) ist definiert als Zustand, in dem das Herz nicht mehr in der Lage ist, eine ausreichende Pumpleistung bereitzustellen. Durch die reduzierte Pumpleistung des Herzens wird der gesamte Körper nur unzureichend mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt. Diese chronische Unterversorgung sämtlicher Organsysteme kann neben der Herzschwäche als solche auch zu einer Funktionseinschränkung wichtiger anderer Organe wie beispielsweise Gehirn, Lungen, Leber und insbesondere der Nieren führen (sog. „sekundäre Organbeteiligung“).

In Europa sind mehr als 15 Millionen Menschen von der Herzinsuffizienz betroffen, jährlich werden 3,5 Millionen neue Fälle diagnostiziert. Die Diagnose „Herzinsuffizienz“ (ICD-10-Code: I 50.9) ist, nach Entbindungen, die häufigste Aufnahme-diagnose in deutschen Krankenhäusern. Die Sterblichkeit von Patienten mit einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz ist sehr hoch und kann bis zu 75 % innerhalb eines Jahres nach Diagnose betragen.

Ursachen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz

In ungefähr der Hälfte aller Fälle liegt der Herzinsuffizienz eine koronare Herzerkrankung (KHK) mit Entstehung einer ischämischen Kardiomyopathie (ICM) zugrunde. Weitere Ursachen können eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) auf dem Boden von Herzklappenerkrankungen, angeborene Herzfehler, ein langjähriger Bluthochdruck, länger bestehende Herzrhythmusstörungen und weitere, teilweise auch unbekannte Ursachen (idiopathisch) sein.

Klinische Zeichen einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz:

- Luftnot und/oder Kurzatmigkeit, häufig schon in Ruhe oder bei leichter Belastung (Dyspnoe)
- Luftnot im Liegen (Orthopnoe)
- Anfallsweise nächtliche Husten- und Dyspnoeattacken
- Periphere Wassereinlagerungen (Knöchel, sacral, scrotal)
- Zentrale Wassereinlagerungen (Pleuraergüsse, Lungenödem, Ascites)
- Gewichtszunahme (> 2 kg/Woche)
- Verminderte Harnausscheidung (Oligurie) und nächtlicher Harndrang (Nykturie)
- Erschöpfung und Müdigkeit
- Belastungsintoleranz und längere Erholungszeiten
- Appetitlosigkeit und Völlegefühl
- Depression

Natürlicher Verlauf einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz

Im Wesentlichen können zwei Verlaufsformen unterschieden werden: Die akute und die chronische Herzinsuffizienz.

Die akute Verlaufsform entsteht durch ein akutes Ereignis, zum Beispiel einen Herzinfarkt oder eine progredient verlaufende Herzmuskelentzündung (Myokarditis). Die Herzfunktion verschlechtert sich dabei plötzlich oder innerhalb weniger Tage dramatisch und kann zu einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz führen.

Die chronisch-progrediente Verlaufsform entwickelt sich in der Regel über Monate oder Jahre. Dabei kommt es im Verlauf zu einem kaskadenartigen, treppenstufigen Abwärtstrend der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit.

Die zeitnahe Behandlung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz ist entscheidend

Aufgrund der hohen Inzidenz und Sterblichkeit von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz sind Vorsorge, frühzeitige Diagnostik und insbesondere eine adäquate Therapie für den Verlauf von entscheidender Bedeutung. Den dafür jeweils richtigen Zeitpunkt zu definieren, ist Gegenstand vielfältiger Forschungen. Aktuelle Zahlen des Instituts für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG) zeigen, dass sich mehr als 26 % aller Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz, die eine Therapie mit permanenten Herzunterstützungssystemen erhielten, im Stadium I der sog. INTERMACS-Klassifikation (INTERMACS = Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support) befanden. Die INTERMACS-Klassifikation dient in erster Linie als Entscheidungshilfe, ab wann der Kreislauf von Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz durch mechanische Systeme (künstliche Herzpumpen) unterstützt werden sollte.

Patienten im INTERMACS-Stadium I befinden sich bereits im kardiogenen Schock. Neben dem akuten Herzversagen leiden diese Patienten zudem an einem Versagen weiterer Organsysteme oder schlimmstenfalls einem Multiorganversagen. Aufgrund der Schwere dieses Stadiums sind die Erfolgsaussichten sehr stark eingeschränkt und die Sterblichkeit ist entsprechend hoch. Eine frühzeitigere Therapie zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse wäre an dieser Stelle zwingend erforderlich.

Eine vielversprechende diagnostische Maßnahme zur Erkennung einer drohenden Verschlechterung der kardiorespiratorischen Leistungsfähigkeit ist die kontinuierliche Messung des Pulmonalarterie-



Prof. Dr. med.
Jochen Börgemann



Dr. med. Michael Schönbrodt

riendruckes (Blutdruck in der Lungenarterie), da eine Korrelation zwischen der Funktion der geschwächten linken Herzkammer und dem Pulmonalarteriendruck besteht. Das CARDIOMEMS™ HF-System der Firma Abbott Medical ist ein Sensor, der über eine Herzkatheteruntersuchung in die Lungenarterie eingebracht wird und dort den Pulmonalarteriendruck fortlaufend messen kann. So kann eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz frühzeitig erkannt werden. Das kann u. a. Krankenhauseinweisungen durch eine rechtzeitige Anpassung der Herzinsuffizienz-Medikation reduzieren. Die klinische Relevanz des ca. 1 Euro großen Sensorsystems (Abb.1) zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz wird derzeit in Studien untersucht.

Therapie der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz

Basis jeder Herzinsuffizienz-Behandlung ist die bestmögliche medikamentöse Therapie (sog. OMT: Optimal Medical Therapy). Diese besteht aus der Kombination verschiedener Substanzklassen von Medikamenten, die in der Summe eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome, eine Reduktion von Krankenhauseinweisungen und der Sterblichkeit bewirken können.

Weitere Therapieoptionen sind interventionelle (PCI/Stent) und chirurgische (Bypassoperation) Revaskularisationen bei Herzkranzgefäßverengungen (KHK), interventionelle (Transkatheter Aortenklappen-Implantation - TAVI, MitraClipping) und chirurgische (Aortenklappenersatz, Mitralklappenrekonstruktion/-ersatz) Verfahren bei Herzklappenfehlern. Elektrophysiologische Therapieverfahren wie Katheterablationen kommen bei Vorhofflimmern zum Einsatz. Spezielle Herzschrittmacher, sogenannte CRT-Systeme, führen zu einer Synchronisation sowohl der Vorhof- als auch Ventrikelarbeit und verbessern so die Herzfunktion. Implantierbare Defibrillatoren, sogenannte ICD-Systeme schützen die Patienten vor malignen Herzrhythmusstörungen wie ventrikuläre Tachykardien, Kammerflattern oder Kammerflimmern.

Trotz Ausschöpfung der hier genannten Therapieoptionen, kommt es bei einer zunehmenden Anzahl von Patienten zu einer progredienten Verschlechterung der fortgeschrittenen Herzinsuffizienz, so dass dann zwei weitere chirurgische Therapieverfahren im Vordergrund der Behandlung stehen: Die Herztransplantation und die Implantation von Herzunterstützungssystemen.

Folgende Bedingungen sollten für die Listung zur Herztransplantation und/oder die Implantation eines permanenten Herzunterstützungssystems erfüllt sein.

Kriterien für eine Herztransplantation oder ein Herzunterstützungssystem:

- Patienten mit schweren Herzinsuffizienz-Symptomen (NYHA III+) – trotz optimaler medikamentöser und/oder Device-Therapie

- Pumpleistung der linken Herzkammer unter 25 %
- Kritische Werte in der Spiroergometrie
- 3 oder mehr Krankenhausaufenthalte in den letzten 12 Monaten
- Abhängigkeit von Herz-Kreislauf wirksamen Medikamenten und/oder einer kurzfristigen mechanischen Herz-Kreislauf-Unterstützung (ECLS, Extracorporeal Life Support System)
- Sekundäre Organbeteiligung, Verschlechterung der Nieren- und Leberfunktion
- Erhöhung des Lungenarterienblutdruckes
- Erniedrigung des Blutdruckes
- Keine Kontraindikationen

Herztransplantation

Die orthotope Herztransplantation ist der Goldstandard der Herzinsuffizienz im Endstadium. Sie wird in den aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien von 2021 mit hohem Empfehlungsgrad angegeben (Klasse IC). Mit der Herztransplantation kann aktuell eine 10-Jahres-Überlebensrate von ca. 60 % erreicht werden. Leider können aufgrund des eklatanten Mangels an Spenderorganen nur sehr wenige Patienten dieser Therapieoption zugeführt werden. So wurden in Deutschland mit ca. 82 Millionen Einwohnern 2021 nur 329 Herzen transplantiert. Diese verschwindend geringe Zahl macht die Bedeutung der Organspende mehr als deutlich.

Herzunterstützungstherapie mit LVAD-Systemen

Aufgrund des Mangels an Spenderorganen rückt die Bedeutung der Implantation von permanenten Herzunterstützungssystemen sog. „LVADs“ (Left Ventricular Assist Device) zunehmend in den Vordergrund der Behandlung.

Das weltweit mit Abstand am häufigsten eingesetzte linksventrikuläre Herzunterstützungssystem ist das LVAD HeartMate III der Firma Abbott Medical. Weltweit wurden bis dato mehr als 20.000 Systeme implantiert (Abb. 2).

Dabei wird die überwiegend betroffene linke Kammer des Herzens mit einer Pumpe in ihrer Funktion unterstützt. Das Blut aus der linken Herzkammer wird über eine Einfluss-Kanüle in das im Herzbeutel befindliche, ca. 200 Gramm schwere Pumpengehäuse transportiert, wo eine Zentrifuge das Blut mit einer definierten Geschwindigkeit zwischen 3000-9000 Umdrehungen (RPM) pro Minute



Abb. 1: CARDIOMEMS™-System zur Überwachung der Herzinsuffizienz



Von links nach rechts:
Prof. Dr. Jochen Börgermann,
Dr. Michael Schönbrodt und
Dr. Edis Ljajikj

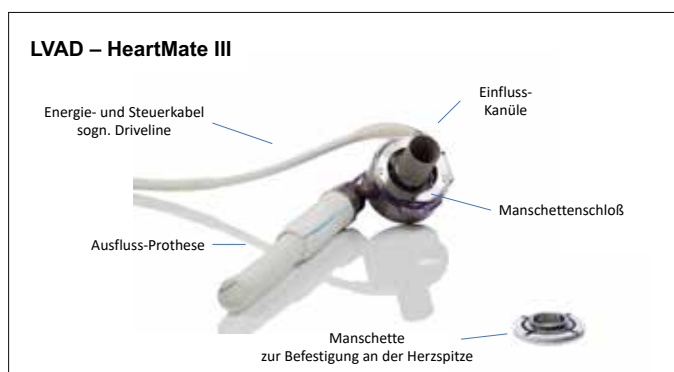


Abb. 2: Links-ventrikuläres Herzunterstützungssystem HeartMate III der Firma Abbott Medical



Abb. 3:
Schematische Darstellung der Komponenten eines LVAD-Systems: Pumpenkopf an der Herzspitze mit Ausfluss-Prothese in die Aorta, Steuerkabel zum Controller mit Digitalanzeige, zwei Akkus zur redundanten Stromversorgung in seitlichen Tragetaschen.

über eine Ausfluss-Prothese in die Hauptschlagader der Patienten pumpt (Abb. 3).

Durch das LVAD wird ein Großteil der Herzarbeit übernommen und das Herz entlastet.

Das Besondere am HeartMate III ist seine elektro-magnetische Lagerung des Rotors der Pumpe (Full MagLev™ Technologie). Dadurch schwebt der Rotor der Pumpe innerhalb des Pumpengehäuses und wird durch die im Pumpengehäuse verankerten Magnete exakt in Position gehalten.

Das Blut, welches durch die Pumpe strömt, wird dadurch weniger geschädigt, was die klinischen Ergebnisse verbessert und Komplikationen reduziert.

Das LVAD HeartMate III kann über eine Steuerungseinheit (sog. Controller) mit Netzstrom oder mit Akkus betrieben werden. Die Akku-Laufzeit kann bis zu 16 Stunden betragen, was zu einer erheblichen Mobilitätsverbesserung der Patienten beiträgt.

Aufgrund der immer besser werdenden klinischen Ergebnisse, wird die LVAD-Therapie in den aktuellen Herzinsuffizienz-Leitlinien von 2021 stärker empfohlen (Klasse IIa A bzw. IIa B). In Studien konnte für das LVAD HeartMate III eine Zweijahres-Überlebensrate von 83 % gezeigt werden (Momentum III Studie).

LVAD-Systeme werden in den meisten Fällen als Überbrückungsmaßnahme bis zu einer geplanten Herztransplantation (sog. BTT-Indikation: Bridge To Transplant) oder als Dauerlösung (sog. DT: Destination Therapy) eingesetzt.

Wesentliche Komplikationen der LVAD-Therapie sind chronische Infektionen am Energieversorgungskabel der Pumpe (Driveline-Infektion), gastrointestinale Blutungen auf Grund der notwendigen Gerinnungshemmung, thrombo-embolische neurologische Komplikationen sowie seltener technische Probleme des Systems.

Nachsorge nach LVAD-Implantation

Die postoperative Nachsorge nach LVAD-Implantation ist komplex. Die Schlüsselfunktion übernimmt hierbei ein sogenannter „VAD-Koordinator“, der in nahezu sämtliche Belange der Nachsorge eingebunden ist. Der VAD-Koordinator verfügt über eine spezielle technische und klinische Ausbildung in den Bereichen VAD und Herzinsuffizienz (optimalerweise mit Zusatzqualifikation als Herzinsuffizienzschwester/-pfleger).

Der VAD-Koordinator hält sehr engen Kontakt zum Patienten und dessen Familienangehörigen. Täglich erfolgt die Übermittlung von Vitalparametern wie Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur und Gewicht des Patienten sowie technischer Daten des LVAD-Systems, wie Herzzeitvolumen, Stromverbrauch der Pumpe, Alarmmeldungen etc. So werden beispielsweise die erforderlichen Dosierungen der für das LVAD-System notwendigen Antikoagulation mit dem Patienten besprochen und nötigenfalls adjustiert. Den hierfür notwendigen INR-Wert (International Normalized Ratio: standardisiertes Verfahren zur Prüfung der Blutgerinnung, insbe-

sondere unter Antikoagulation) bestimmen die Patienten nach einer Schulung am sogenannten CoaguCheck-System der Firma Roche eigenständig.

In der Regel werden die Patienten alle drei Monate in der VAD-Ambulanz der Klinik vorstellig, um das weitere Vorgehen zu besprechen. Je nach klinischem Verlauf können die Kontrollintervalle verkürzt oder verlängert vereinbart werden.

Es besteht weiterhin ein enger Kontakt zwischen Patient und Herzchirurgischer Klinik, insbesondere hinsichtlich möglicher chirurgisch-technischer Komplikationen.

Spezialisierte Mitarbeiter der LVAD-Hersteller stehen ebenfalls in engem Austausch mit dem implantierten Patienten und dem VAD-Koordinator und sind ebenfalls für den technischen Support zuständig.

Der VAD-Koordinator unterstützt den Patienten in der Nachsorgesituation darüber hinaus: Z. B. bei Fragen zur Urlaubsplanung mit LVAD, Vermittlung von Krankenhäusern und spezialisierten Ärzten mit LVAD-Erfahrung im In- und Ausland, Wiedereingliederung ins Berufsleben aber auch bei Fragen hinsichtlich Palliation und Betreuung in einer End of Life Care-Situation.

Insgesamt benötigen VAD- und herztransplantierte Patienten eine komplexe Nachsorge, die nur in einem multidisziplinär agierendem Netzwerk zu gewährleisten ist.

Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz kann eine Folge von unterschiedlichen Erkrankungen sein. Die Inzidenz ist hoch. Im fortgeschrittenen Stadium ist die Herzschwäche mit einer hohen Sterblichkeit verbunden. Prävention, Diagnostik und Therapie sind eine große medizinische Herausforderung und unterliegen dem ständigen Wandel neuer medizinischer Erkenntnisse und Therapieverfahren. Das Ziel ist, insbesondere die frühzeitige Erkennung und Behandlung der Herzinsuffizienz in allen Stadien, um die Überlebensraten der Patienten zu verbessern. Die Herztransplantation ist bei einer Herzinsuffizienz im Endstadium die beste Therapieoption, stellt aber aufgrund des Mangels an Spenderorganen kein realistisches Therapieangebot für alle bedürftigen Patienten dar. Die dauerhafte Versorgung der Patienten mit linksventrikulären Herzunterstützungssystemen (LVAD's) sollte aufgrund der immer besser werdenden Ergebnisse noch stärker in den Fokus der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz rücken.

Literatur

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.

Association of Clinical Outcomes With Left Ventricular Assist Device Use by Bridge to Transplant or Destination Therapy Intent: The Multicenter Study of MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy With HeartMate 3 (MOMENTUM 3) Randomized Clinical Trial JAMA Cardiol. 2020 Apr 1;5(4):411-419.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Jochen Börgemann
Chefarzt der Klinik für Herzchirurgie und Kinderherzchirurgie
Dr. med. Michael Schönbrodt
Ltd. Oberarzt der Klinik für Herzchirurgie und Kinderherzchirurgie
Dr. med. Edis Ljajikj
Oberarzt der Klinik für Herzchirurgie und Kinderherzchirurgie
Herzzentrum Duisburg
Gerrickstraße 21
47137 Duisburg
www.klinikum-niederrhein.de

■ Weitere Informationen:
Abbott Medical GmbH
Helfmann-Park 7
D-65760 Eschborn
www.abott.com

Morbus Farber (Ceramidase-Mangel) –

eine sehr seltene Erkrankung mit charakteristischen klinischen Zeichen

Der Ceramidase-Mangel oder Morbus Farber ist eine ultra-seltene, progrediente und oft tödlich verlaufende Stoffwechselerkrankung. Ursächlich ist ein Mangel des Enzyms Ceramidase. Hierdurch können spezielle Fettverbindungen, sog. Sphingolipide, nicht korrekt abgebaut werden. Dies führt zu einer pathologischen Speicherung von Ceramid, das entzündungsfördernd wirkt und schließlich zum Zelluntergang führt.

Der Ceramidase-Mangel kann sich in zwei unterschiedlichen Formen manifestieren. Beim klassischen Morbus Farber-Phänotyp stellen die Bildung von gelenknahen Lipogranulomen, die Entwicklung von Gelenkentzündungen und Schwellungen (Arthritis) sowie eine heisere Stimme aufgrund von Knötchenbildung im Kehlkopfbereich die Leitsymptome dar. Bei dem sogenannten SMA-PME-Phänotyp entwickeln betroffene Kinder etwa im Alter von 5 Jahren eine Muskelschwäche und eine nur teilweise behandelbare Epilepsie. Aktuell ist noch keine krankheitsspezifische Therapie verfügbar, doch befinden sich Studien zur Behandlung mit einer Enzyersatztherapie, bei der Patienten das fehlende Enzym in regelmäßigen Abständen infundiert wird, in der Entwicklung (www.aceragen.com).

Der Morbus Farber ist eine sehr seltene Erkrankung, deren genaue Häufigkeit nicht bekannt ist. Es kann angenommen werden, dass deutlich weniger als einer von 200.000 Menschen daran erkrankt.

Aufgrund der Seltenheit ist die Erkrankung auch unter Ärzten kaum bekannt und wird trotz ihrer charakteristischen Symptome oft gar nicht oder nur sehr verspätet diagnostiziert. Falsche Diagnosestellung und Fehlbehandlung sind nicht selten. Der Name geht auf den amerikanischen Pathologen Sidney Farber zurück, der das klinische Bild 1952 erstmals bei Kindern beschrieb.

Ursache

Ursache für die Erkrankung sind angeborene Defekte des Gens *ASAH1*. Der Morbus Farber wird autosomal-rezessiv vererbt; d. h., beide Elternteile sind in der Regel Anlageträger, und das Kind erkrankt nur, wenn es sowohl vom Vater und der Mutter die kranke Erbanlage erhält. Defekte des *ASAH1*-Gens führen zu einem Mangel des Enzyms Ceramidase, welches im Abbau von Sphingolipiden (einer Untergruppe von Lipiden = Fetten) eine wichtige Rolle spielt (Abb. 2). Das Enzym ist in den Lysosomen lokalisiert, also dem Ort in der Körperzelle, in dem nicht mehr benötigte Substanzen abgebaut und

recycelt werden. Ein Mangel an Ceramidase führt zu einer pathologischen Speicherung und Ablagerung von Ceramid. Ceramide lösen eine chronische Entzündung aus und führen schließlich auch zum vorzeitigem Zelltod.

Klinisches Bild

Die klinischen Symptome der Erkrankung sind abhängig von der Restaktivität des Enzyms. Je geringer die Ceramidase-Aktivität ist, desto früher und schwerer erkranken betroffene Patienten. Prinzipiell lassen sich zwei Verlaufsformen des Ceramidase-Mangels unterscheiden.

Bei der klassischen Form (Farber-Phänotyp) führt die Ablagerung von Ceramiden zu drei Hauptsymptomen:

- 1 Bildung von Lipogranulomen (Knötchen im Unterhautfettgewebe) bevorzugt im Bereich von Händen und Füßen (Abb. 1).
- 2 Entstehung von Entzündungen und Schwellungen der Gelenke (Arthritis) mit und ohne Schmerzen sowie Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit (Kontrakturen)
- 3 Ausbildung einer heiseren, rauen und leisen Stimme durch Knötchenbildung im Kehlkopfbereich

Die genannten Symptome treten zumeist in den ersten Lebensjahren auf. Sie müssen aber nicht alle gleichzeitig vorliegen, sondern können sich sukzessive entwickeln. Insbesondere die Lipogranulome nehmen im Verlauf des Lebens an Zahl und Größe zu. Das Fehlen einzelner Kardinalsymptome schließt also das Vorliegen eines Morbus Farber nicht aus.

Weitere charakteristische Zeichen können eine Vergrößerung von Leber und Milz (Hepatosplenomegalie) und eine Gedeihstörung sein. Diese Symptome finden sich vor allen bei schweren, rasch fortschreitenden Verläufen mit Beginn bereits im Säuglingsalter, generalisierter Entzündungsreaktion und Tod schon in den ersten 3 – 4 Lebensjahren. Der Morbus Farber ist eine progrediente (fortschreitende) Multisystemerkrankung, die auch die

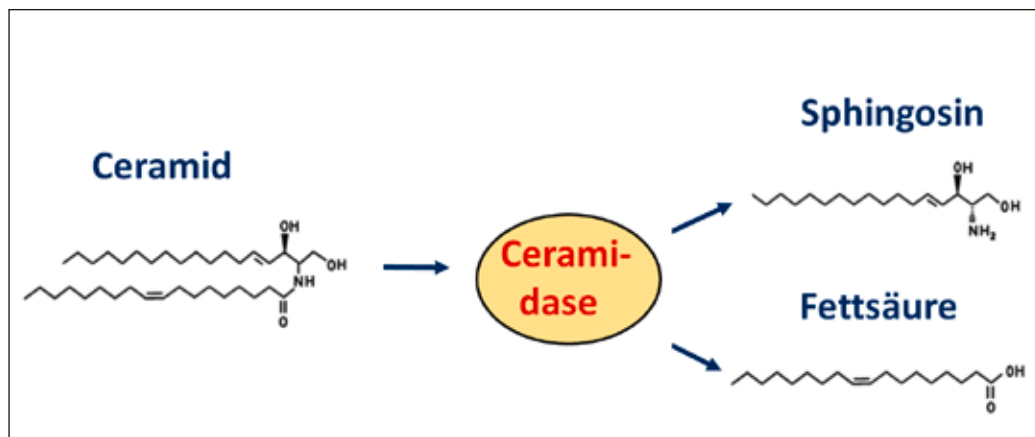


Abb. 1: Gelenknahe Lipogranulome bei einem Patienten mit milderer Verlaufsform eines Morbus Farber.



Prof. Dr. med. Andreas Hahn

Abb. 2:
Darstellung des Abbaus von Ceramid. Das Enzym Ceramidase spielt eine wichtige Rolle im Abbau von Sphingolipiden. Es spaltet eine Fettsäure von Ceramid ab und degradiert es so zu Sphingosin. Ein Mangel des Enzyms führt zu einer pathologischen Speicherung von Ceramid, welches proinflammatorisch wirkt.



Lungen und das zentrale Nervensystem betrifft. Wiederholte Infekte, eine Hirnatrophie und ein Verlust geistiger Fähigkeiten gehören daher ebenfalls zum klinischen Bild. In der weiterführenden Diagnostik finden sich bei augenärztlicher Untersuchung ein kirschröter Makulafleck und in der Knochenmarkspunktion sog. Speicherzellen (Abb. 3). Differentialdiagnostisch müssen insbesondere weitere lysosomale Speicherkrankheiten, die mit Verlust erworbener motorischer und sprachlicher Fähigkeiten sowie Organvergrößerungen einhergehen wie z. B. Mukopolysaccharidosen bedacht werden.

Beginnt die Erkrankung erst im Kindes- oder Jugendalter werden aufgrund der Gelenkschwellungen und/oder -schmerzen bevorzugt rheumatische Erkrankungen differentialdiagnostisch in Betracht gezogen. An einen Morbus Farber sollte insbesondere bei Patienten mit sog. juveniler idiopathischer Polyarthrit oder früh einsetzender seronegativer rheumatoider Arthritis gedacht werden, bei denen die konventionell bei Arthritis eingesetzten Medikamente nicht anschlagen.

Der Morbus Farber betrifft jedoch nicht nur Kinder. In älteren Lehrbüchern wird das klinische Bild der Erkrankung vorrangig anhand der schweren, sich im Säuglingsalter manifestierenden Fälle beschrieben. Mittlerweile ist aber bekannt, dass auch mild betroffene 50-60-jährige Patienten zum phänotypischen Spektrum der Erkrankung gehören.

Die zweite Verlaufsform des Ceramidase-Mangels ist die Spinale Muskelatrophie mit progressiver Myoklonus-Epilepsie (SMA-PME). Die Erkrankung manifestiert sich mit einer fortschreitenden Hüft- und später Schultergürtel betonten Muskelschwäche um das fünfte Lebensjahr herum. Die weitere elektrophysiologische und biopsische Diagnostik führt dann zur Diagnose einer spinalen Muskelatrophie, die durch einen Verlust von Nervenzellen im Vorderhorn des Rückenmarks mit daraus fol-

gender Verkümmern (Atrophie) der von diesen Nervenzellen versorgten Muskeln verursacht wird. Meist ungefähr zeitgleich kommt es zum Auftreten von epileptischen Anfällen. Charakteristisch sind kurze Zuckungen (Myoklonien) mit und ohne Verlust der Haltemuskulatur (Atonien). Weitere Anfallsformen und eine Schwerhörigkeit können ebenfalls auftreten. Das Krankheitsbild ist progressiv, die Anfälle sind im Verlauf zunehmend schwerer zu behandeln, und es kommt zu einem Verlust intellektueller Fähigkeiten.

Differentialdiagnostisch muss ein Ceramidase-Mangel also bei Kindern mit spinaler Muskelatrophie bedacht werden (häufigere Formen wie z. B. 5q-assoziierte SMA müssen ausgeschlossen werden), und bei Patienten mit progressiver Myoklonusepilepsie, bei denen sich für andere Ursachen (z. B. Neuronale Ceroidliposufuszinose) keine Hinweise ergeben haben. Auch hier wurden kürzlich milder betroffene Patienten beschrieben, bei denen erste Zeichen einer Muskelschwäche erst im Erwachsenenalter auftraten, die keine Epilepsie entwickelten, und bei denen ein Verlust intellektueller Fähigkeiten nicht erkennbar war. Zudem sind vereinzelte Patienten bekannt, die sowohl Symptome zeigten, die dem Farber- und dem SMA-PME-Spektrum zugeordnet werden konnten. Die genaue Ursache, warum Veränderungen in ein und derselben Erbanlage zu so unterschiedlichen klinischen Symptomen führen können, ist bisher nicht geklärt.

Diagnostik und Therapie

Prinzipiell kann die Diagnose eines Ceramidase-Mangels durch die Bestimmung einer erniedrigten Enzymaktivität in Blut oder in angezüchteten Hautzellen gestellt werden. Diese Diagnostik ist aber aufwändig und nur in wenigen spezialisierten Laboratorien möglich. Einfacher ist eine molekulargenetische Diagnosestellung aus Voll- oder Trockenblut. Dies kann entweder in Form einer Einzelgendiagnostik bei dringendem Verdacht auf das Vorliegen eines Ceramidase-Mangels erfolgen, oder im Rahmen einer Panel- oder Exomanalyse, wenn Patienten unspezifische Symptome aufweisen, die auch durch andere genetische Defekte ausgelöst sein können. Erfolgt eine Panel-Diagnostik sollte

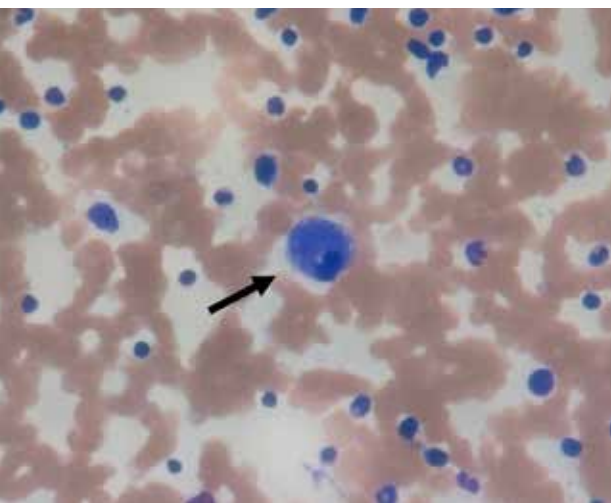


Abb. 3: Bei Knochenmarkspunktion Nachweis einer sog. Speicherzelle (Pfeil) mit bläulichen Ceramidablagerungen.

darauf geachtet werden, dass dieses auch das ASAH1-Gen enthält. Die Diagnose Ceramidase-Mangel kann bei Vorliegen von Mutationen auf beiden Allelen des ASAH1-Gens als gesichert angesehen werden.

Aktuell ist keine krankheitsspezifische Therapie für die Erkrankung verfügbar. Die Behandlung ist daher vorwiegend symptomatisch. Zur Entzündungshemmung und Schmerzlinderung können nicht steroidale Antiphlogistika angewandt werden. Auch Interleukin-6-Rezeptorantagonisten wurden bei einigen Patienten erfolgreich eingesetzt. Allerdings lässt sich hierdurch keine Rückbildung von Symptomen erreichen und das Fortschreiten der Erkrankung nicht verhindern.

Bei SMA-PME-Patienten kommen Antiepileptika zum Einsatz, doch sind die Anfälle langfristig therapierefraktär. In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung können eine perkutane Gastrostomie zur Sicherstellung der Ernährung oder eine Tracheotomie zur Atemunterstützung sinnvoll sein. Sowohl bei einzelnen Patienten mit Farber- als auch mit SMA-PME-Phänotyp wurde eine Knochenmarkstransplantation durchgeführt. Hierdurch konnten zumindest bei einigen Patienten systemische Symptome der Erkrankung positiv beeinflusst werden. Zentralnervöse Symptome scheinen allerdings nicht darauf anzusprechen.

Wie bei anderen lysosomalen Speicherkrankheiten auch, wäre prinzipiell eine Enzyersatztherapie, bei der Patienten ein rekombinantes intaktes Enzym in regelmäßigen Abständen infundiert wird, eine sinnvolle Therapiemöglichkeit. Entsprechende Tierversuche waren hinsichtlich systemischer Symptome ermutigend und weiterführende Studien sind derzeit in der Entwicklung.

Fazit

Das Farber-Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt. Das betroffene ASAH1-Gen befindet sich auf Chromosom 8 Genlocus p22-p21.3. und kodiert für das Enzym saure Ceramidase (N-Acylsphingosinamidohydroxylase = ASAH). Der klinische Verlauf der Erkrankung präsentiert sich sehr unterschiedlich. Die häufigsten Symptome sind Entzündungen, Schwellungen und/oder Kontrakturen der Gelenke, subkutane Knötchen, Anomalien des Kehlkopfs sowie seltener eine Vergrößerung von Leber und Milz. Eine ursächliche Behandlung dieser schweren und sehr seltenen genetisch bedingten Erkrankung ist aktuell nicht möglich. Internationale Studien zu einer Enzyersatztherapie erscheinen vielversprechend zu verlaufen.

Literatur

1. Elsea SH, Solyom A, Martin K, et al. ASAH1 pathogenic variants associated with acid ceramidase deficiency: Farber disease and spinal muscular atrophy with progressive myoclonic epilepsy. *Hum Mutat.* 2020 Sept;41(9):1469-1487.
2. Yu FPS, Amintas A, Levade T, Medin JA. Acid ceramidase deficiency: Farber disease and SMA-PME. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Jul 20;13(1):121.
3. Farber S. A lipid metabolic disorder: disseminated lipogranulomatosis; a syndrome with similarity to, and important difference from, Niemann-Pick and Hand-Schüller-Christian disease. *AMA Am J Dis Child.* 1952 Oct; 84(4):499-500.
4. Hugle B, Mueller L, and Levade T. "Why Farber disease may be Misdiagnosed as Juvenile Idiopathic Arthritis." *The Rheumatologist.* Jun 1, 2014.
5. Moghadam SH, Tavasoli AR, Modaresi M, Ziaee V. Farber disease: report of three cases with joint involvement mimicking juvenile idiopathic arthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2019 Dec 1;19(4):521-525.
6. Bonafé L, Kariminejad A, Li J, Royer-Bertrand B, Garcia V, Mahdavi S, Bozorgmehr B, Lachman RL, Mittaz-Cretol L, Campos-Xavier B, Nampoothiri S, Unger S, Rivolta C, Levade T, Superti-Furga A. Brief Report: Peripheral Osteolysis in Adults Linked to ASAH1 (Acid Ceramidase) Mutations: A New Presentation of Farber's Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Sep;68(9):2323-7.
7. Zhou J, Tawk M, Tiziano FD, Veillet J, Bayes M, Nolent F, Garcia V, Servidei S, Bertini E, Castro-Giner F, Renda Y, Carpentier S, Andrieu-Abadie N, Gut I, Levade T, Topaloglu H, Melki J. Spinal muscular atrophy associated with progressive myoclonic epilepsy is caused by mutations in ASAH1. *Am J Hum Genet.* 2012 Jul 13;91(1):5-14.
8. Filosto M, Aureli M, Castellotti B, Rinaldi F, Schiumarini D, Valsecchi M, Lualdi S, Mazzotti R, Pensato V, Rota S, Gellera C, Filocamo M, Padovani A. ASAH1 variant causing a mild SMA phenotype with no myoclonic epilepsy: a clinical, biochemical and molecular study. *Eur J Hum Genet.* 2016 Nov;24(11): 1578-1583.
9. Teoh HL, Solyom A, Schuchman EH, Mowat D, Roscioli T, Farrar M, Sampaio H. Polyarticular Arthritis and Spinal Muscular Atrophy in Acid Ceramidase Deficiency. *Pediatrics.* 2016 Oct;138(4):e20161068.
10. Mitchell J, Solyom A, Makaya B, Arslan N, Batu ED, Ozen S, Hugle B, Schuchman E, Magnusson B. "Farber disease: Implications of anti-inflammatory treatment". *Molecular Genetics and Metabolism.* 2016 Feb 117 (2):S81-82.
11. Ehlert K, Levade T, Di Rocco M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in Farber disease. *J Inherit Metab Dis.* 2019 Mar;42(2):286-294.
12. Goudie C, Alayoubi AM, Tibout P, Duval M, Maranda B, Michell D, Mitchell JJ. Hematopoietic stem cell transplant does not prevent neurological deterioration in infants with Farber disease: Case report and literature review. *JIMD Rep.* 2019 Mar 14;46(1):46-51.
13. He X, Dworski S, Zhu C, DeAngelis V, Solyom A, Medin JA, Simonaro CM, Schuchman EH. Enzyme replacement therapy for Farber disease: Proof-of-concept studies in cells and mice. *BBA Clin.* 2017 Feb 13;7:85-96

Informationen

■ Prof. Dr. med. Andreas Hahn
Zentrum für Seltene Erkrankungen
Gießen (ZSEGI)
Abt. Kinderneurologie; Sozial-
pädiatrie und Epileptologie
UKGM Standort Gießen
Feulgenstr. 10-12
D-35392 Gießen
www.ukgm.de
kinderneurologie@
paediat.med.uni-giessen.de

■ Weitere Informationen:
www.orpha.net
www.aceragen.com

Behandlung von schweren Hörbeeinträchtigungen



Copyright Bilder Seite 42:
Medizinfoto Köln

Hörbeeinträchtigungen betreffen alle Altersklassen und können unterschiedliche Ursachen haben. Die Ausprägung der Erkrankung kann von leichter Schwerhörigkeit bis zur Gehörlosigkeit reichen. Die Schwerhörigkeit nimmt im Alter deutlich zu; in der Gruppe der über 70-jährigen ist mindestens jeder Zweite von einer relevanten Höreinschränkung betroffen. Ein unbehandelter Hörverlust beeinträchtigt das gesamte Leben der Patienten enorm und ist häufig mit sozialem Rückzug assoziiert. Menschen mit Hörbeeinträchtigungen können heutzutage ein weitgehend normales Leben führen. So erreichen Patienten mit einem hochgradigen bis resthörigen Hörverlust durch die Therapie mit Cochlea-Implantaten ein gutes Hörergebnis und eine wieder zufriedenstellende Lebensqualität.

Die meisten von einer Schwerhörigkeit betroffenen Menschen können mit Hörgeräten (HG) versorgt werden. Bei einigen Patienten reicht die akustische Verstärkung für ein gutes Hörergebnis aber nicht mehr aus. Häufig werden dann Hörgeräte als unangenehm empfunden, da die nötige Lautstärke zwar gegeben ist, aber das gesprochene Wort nicht richtig verstanden wird.

In diesen Fällen kann dem Patienten ein sog. Cochlea-Implantat (CI) empfohlen werden. Durch intensives Hörtraining wird in der Regel innerhalb von drei Monaten ein gutes Hörergebnis erreicht. Die oftmals verlorene Teilhabe an Gesprächen im privaten und beruflichen Bereich wird durch das verbesserte Verstehen wiederhergestellt.

Heute wird die Indikation zur Versorgung mit Hörsystemen für jedes Ohr getrennt gestellt, mit dem Ziel das beidohrige Hören optimal zu ermöglichen. Dabei werden beide Ohren einzeln überprüft, um die individuell richtige Versorgung gewährleisten zu können. Durch die Anpassungsfähigkeit des Gehirns können z. B. CI auf dem einen und ein Hörgerät auf dem anderen Ohr (bimodale Versorgung) oder CI und HG und auf einem Ohr (elektro-akustische Stimulation) zu einem guten Höreindruck führen. Eine weitere Sonderform ist die einseitige CI-Versorgung bei Normalhörigkeit der Gegenseite (Single Sided Deafness – SSD).

Erst in den letzten Jahren ist der erworbene einseitige totale Hörverlust durch die gravierenden Folgen vermehrt in den Fokus der medizinisch-wissenschaftlichen Diskussion gerückt. Die einseitige Taubheit führt zu einer erhöhten Höranstrengung und zu ausgeprägter Einschränkung beim Verstehen in einer Umgebung mit Hintergrundgeräuschen. Das kann für viele einseitig taube Menschen einen sozialen Rückzug zur Folge haben. Betroffene Patienten können auf der einen Seite nicht mehr angesprochen werden und das Richtungshören geht verloren.

Die Cochlea-Implantation (siehe Abb. 1) ist seit mehr als 30 Jahren eine sichere und gut etablierte Methode für ertaubte Menschen, um wieder hören zu

können. Die Technik der Implantate und der Sprachprozessoren hat sich seither deutlich weiterentwickelt, so dass sich die Indikationsgrenzen in Richtung einer hochgradigen Schwerhörigkeit erweitert haben. Die CI-Versorgung inklusive Basis- und Folgetherapie sowie die lebenslangen Kontrollen werden von den gesetzlichen Krankenkassen vollständig übernommen.

Bedeutung des Hörens und Folgen der Schwerhörigkeit

Fortschreitende Hörstörungen, die nicht ausreichend versorgt sind, führen zu Missverständnissen in der Kommunikation. Zunächst sind Gespräche in Ruhe und in kleinen Gruppen noch möglich, aber im Störgeräusch steigt die Höranstrengung und im weiteren Verlauf wird in diesen Situationen immer weniger verstanden. Neben dem daraus resultierenden sozialen Rückzug sind kognitive Belastung, deutliche Veränderung des Sozialverhaltens und auch eine strukturelle Veränderung der Hörbahn bei betroffenen Patienten zu beobachten. Dies beeinträchtigt über die Zeit die geistige Leistungsfähigkeit und kann u. U. eine Depression und eine Demenzentwicklung begünstigen und/oder beschleunigen. In Folge kann sich ein Verlust der Autonomie einstellen. Bei jüngeren Patienten kann durch die schlechte Hörleistung auch die Berufsfähigkeit gefährdet sein. Die CI-Versorgung hat über besseres Hören und Sprachverstehen einen positiven Einfluss auf die individuelle Leistungsfähigkeit und verbessert die Integration schwerhöriger Personen in die Gesellschaft.

Das Cochlea-Implantatsystem

Aktuell werden unterschiedliche Cochlea-Implantatsysteme von drei Firmen weltweit vertrieben. Ein CI besteht aus dem Implantat und dem extern getragenen Sprachprozessor (siehe Abb. 2). Die Empfängerspule, das eigentliche Implantat, wird operativ eingesetzt. Das Implantat wird unter der Haut auf dem Schädelknochen eingebracht; die Reizelek-



Priv.-Doz. Dr. med.
Ruth Lang-Roth

trode liegt in der Scala tympani der Hörschnecke (Cochlea). Der Sprachprozessor wird meistens hinter dem Ohr getragen, seltener auch als kleinerer „Knopfprozessor“ direkt auf dem Implantat (siehe Abb. 1). In dem Sprachprozessor wird der Schall in einen elektrischen Reiz umgewandelt. Die Umwandlung des akustischen Reizes in einen elektrischen Impuls erfolgt entsprechend einer vorher programmierten Einstellung. Die Information wird über die Sendespule durch die intakte Haut an das Implantat gesendet – die in der Cochlea liegenden Elektroden werden stimuliert und es entsteht eine elektrische Reizung des Hörnervs. Die auf diese Weise generierten Impulse laufen vom Hörnerv weiter über den Hirnstamm hin zum Hörkortex im Großhirn. Im Großhirn wird der eingegangene Impuls dann letztendlich „entschlüsselt“.

Die CI-Versorgung erfolgt in fünf aufeinanderfolgenden Phasen (siehe Abb. 3). Nach der Voruntersuchungsphase und der operativen Phase schließen sich noch drei Therapiephasen an: Basistherapie, Folgetherapie und die lebenslange Nachsorge. Zertifizierte Zentren orientieren sich dabei am Weißbuch der Deutschen HNO-Gesellschaft, (<https://cdn.hno.org/media/2021/ci-weissbuch-20-in-inkl-anlagen-datenblocke-und-zeitpunkte-datenerhebung-mit-logo-05-05-21.pdf>) die neben der CI-Leitlinie (https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-071I_S2k_Cochlea-Implantat-Versorgung-zentral-auditorische-Implantate_2020-12.pdf) die CI-Versorgung in Deutschland abbildet.

Voruntersuchung – Präoperative Phase

Vor jeder Implantation wird kontrolliert, ob die aktuelle Hörgeräteversorgung optimierbar ist und möglicherweise bereits dadurch ein ausreichendes Sprachverstehen erreicht werden kann.

Grundvoraussetzung für den operativen Eingriff ist die Motivation des Patienten für die Implantation und die sich anschließende Therapie. Vor einer Cochlea-Implantation werden in einer interdisziplinären Sprechstunde verschiedene Untersuchungen hinsichtlich der individuellen Eignung durchgeführt. Der vorliegende Hörverlust wird durch subjektive Hörprüfungen wie Tonaudiometrie und Sprachaudiometrie sowie durch objektive Testverfahren bestimmt. In einer BERA-Untersuchung, die wie ein EEG die Hirnströme in Folge eines akustischen Reizes misst, wird neben der Hörschwelle die Funktion des Hörnervs überprüft.

In einer Untersuchung mit CT und/oder MRT erfolgt vor der Implantation die bildliche Darstellung der Cochlea und des Hörnervs. Neben diesen medizinischen und audilogischen Untersuchungen erhält der Patient eine technische Einführung in die CI-Systeme. In einer pädagogischen Vorstellung wird das aktuelle Hören, die individuelle Lernfähigkeit und die Motivation eingeschätzt. Der Patient wird bereits vor der Implantation ausführlich über die Therapiekonzepte nach der Implantation informiert. Weiterhin sollte vor einer Implantation die Impfung gegen Pneumokokken erfolgt sein, um die

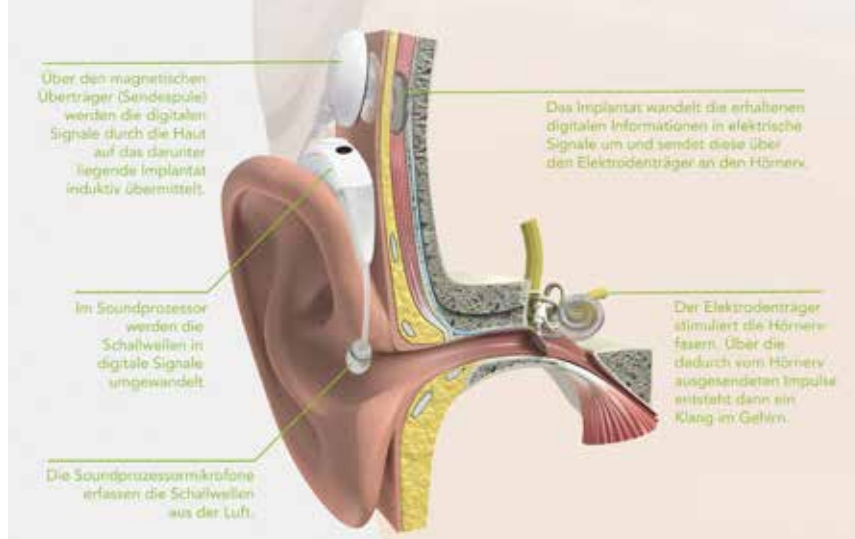


Abbildung 1:
Funktion des Cochlear-Implantats

Copyright: Sonova Retail
Deutschland GmbH

postoperative Meningitisgefahr möglichst gering zu halten (geringer als 0,1%).

Voraussetzung für eine erfolgreiche Implantation im Erwachsenenalter ist die Fähigkeit des Gehirns Sprache zu verstehen sowie eine möglichst kurze Ertaubungsdauer auf dem betroffenen Ohr. So kann bei einer angeborenen einseitigen Taubheit, durch eine Implantation im Erwachsenenalter kein Sprachverstehen mehr erreicht werden. Liegt die Ertaubung sehr lange zurück, kann durch die Deprivation der Hörbahn der Lernprozess länger andauern und die Ergebnisse sind selbst nach langfristiger Therapie schlechter. Eine weitere Voraussetzung ist ein funktionierender Hörnerv. Ist der Hörnerv durch eine Operation oder eine Erkrankung geschädigt, kann auch mit einem CI nicht gehört werden. Im Einzelfall, wie bei der Neurofibromatose Typ 2 ist über ein Hirnstammimplantat nachzudenken. Die Versorgung erfolgt an spezialisierten Zentren.

Indikation

Ist bei einer postlingual (nach dem Spracherwerb erworbenen) hochgradigen Schwerhörigkeit durch eine optimierte Hörgeräteversorgung kein ausreichendes Sprachverstehen zu erzielen, besteht eine Indikation zur CI-Versorgung. Zugrunde gelegt wird u.a. das Einsilberverstehen im Freiburger Einsilbertest. Bei 65 dB Testlautstärke sollte das Einsilberverstehen kleiner oder bei maximal 60 % liegen. Weitere Voraussetzung ist ein funktionstüchtiger Hörnerv, eine flüssigkeitsgefüllte Cochlea und die Motivation und die Fähigkeit zur anschließenden Rehabilitation.

Operative Phase

Die Cochlea-Implantation ist heute ein Routineeingriff von etwa zwei Stunden, der fast immer in

Abbildung 2:
Cochlear-Implantatsystem

Copyright: Sonova Retail
Deutschland GmbH



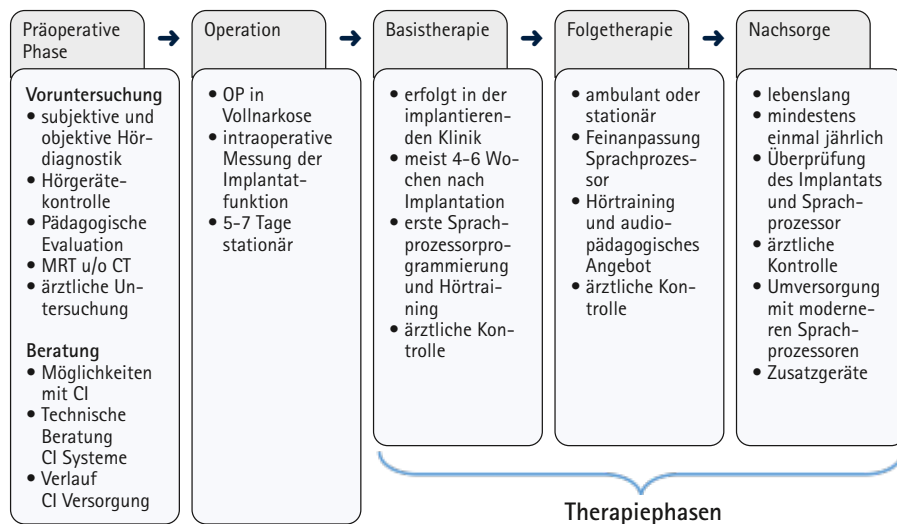


Abbildung 3: Darstellung der einzelnen Phasen der CI-Versorgung in Deutschland.
(CT= Computertomographie des Felsenbeins, MRT= Magnetresonanztomographie Hirn und Felsenbein)

Vollnarkose durchgeführt wird. Am Abend nach dem Eingriff kann der Patient aufstehen und wenige Tage später wird er nach Hause entlassen. Die Operationsrisiken sind gering. Es können zeitweise Schwindel, gelegentlich Geschmacksstörungen, eine vorübergehende Verschlechterung eines Ohrgeräusches sowie in extrem seltenen Fällen (unter 0,1%) eine Gesichtsnervenlähmung auftreten. Das tieffrequente Restgehör wird beim Einsatz einer normal langen Elektrode in etwa 25 % komplett und in weiteren 25 % teilweise erhalten.

Therapiephasen

In der Basistherapie (4-6 Wochen nach der Operation) wird der Sprachprozessor zum ersten Mal angepasst – der Prozess des Hören-Lernens kann beginnen. Dabei wird die Einstellung so gewählt, dass eine langsame Gewöhnung an das neue Hören erfolgen kann. CI-Träger beschreiben in der Anfangszeit nach erfolgter Implantation häufig die Wahrnehmung einer hochfrequenten Stimme. Dieser Höreindruck verschwindet aber im Verlauf. Mit den weiteren Anpassungen wird die Sprachprozessoreinstellung optimiert. Zeitgleich beginnt das gezielte Hörtraining. In den einzelnen Therapieeinheiten lernt der CI-Träger zunächst mit dem CI zu hören und im Verlauf Sprache zu verstehen. Die Sprachprozessoreinrichtungen sind eng miteinander verknüpft.

An die Basistherapie schließt die Folgetherapie an. Diese kann in der implantierenden Klinik oder in Partnereinrichtungen stattfinden. Es existieren ambulan-

te und stationäre Konzepte, die im Einzelfall miteinander kombiniert werden können. Ziel in dieser Phase ist die Optimierung der Sprachprozessoreinstellung und das Verstehen von Sprache in verschiedenen Hörsituationen zu trainieren. In den ersten drei Monaten nach der Erstanpassung ist die Lernkurve am steilsten. Der CI-Träger wird zudem in die Nutzung von Zusatzgeräten eingeführt, die das Sprachverstehen in schwierigen Hörsituationen erleichtern.

Nach Abschluss der Folgetherapie hat sich in der Regel das Sprachverstehen in Ruhe und auch in gewissem Rahmen im Störgeräusch verbessert. Das CI ermöglicht dann das Hören von leisen oder hochfrequenten Geräuschen. So können das Ticken der Uhr oder das Tropfen des Wasserhahns sowie wichtige Warnsignale z. B. im Straßenverkehr wieder wahrgenommen werden.

Nach Abschluss der intensiven Therapiephase wird der CI-Träger mindestens einmal im Jahr zur medizinischen und technischen Nachsorge in der implantierenden Klinik vorstellig.

Zusatzgeräte

Trotz erfolgreicher Implantation mit gutem Hörergebnis wird das Hören nicht normal, Hören im Störgeräusch bleibt in vielen Fällen herausfordernd. In diesen Situationen können technische Hilfsmittel mit dem Sprachprozessor verbunden werden und zum guten Hören verhelfen.

Sobald der CI-Träger seinen Sprachprozessor kurzfristig ablegt, kann das System nicht funktionieren und das Ohr ist wieder ertaubt. Daher benötigt ein beidseitig ertaubter Patient Lichtsignalanlagen für den Rauchmelder, die Türklingel oder den Wecker, die über den Hörgeräte-Akustiker bezogen werden können. In der Regel übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten, wenn der behandelnde HNO-Arzt eine Verordnung ausstellt.

Technischer Fortschritt

Mit allen neuen CI-Systemen ist unter Berücksichtigung einiger Besonderheiten eine MRT-Untersuchung möglich. Durch das Magnetfeld des CI's bedingt, ist jedoch in einer zirkulären Zone um die Empfängerspule keine Bildgebung zu erwarten (z.B. Gehirn-MRT). Deshalb besteht bei den neueren Systemen auch die Möglichkeit den Magnet für die Zeitdauer der radiologischen Maßnahme operativ zu entfernen und anschließend wiedereinzusetzen.

Die Lebensdauer eines CI Systems liegt bei über 20 Jahren. CI-Träger mit älteren Modellen können auch von den technischen Neu- und Weiterentwicklungen profitieren, da diese überwiegend die Sprachprozessoren betreffen. Nach etwa 7 Jahren kann ein neuer Sprachprozessor probeweise getragen werden. Wenn sich ein dokumentierbarer Hörgewinn von 20 % zur vorhergehenden Versorgung einstellt, übernimmt die Krankenkasse in der Regel die Kosten. Für hörgeschädigte Patienten bietet sich grundsätzlich der Kontakt zu einer Selbsthilfegruppe an.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med.
Ruth Lang-Roth
Leitung Cochlear-Implant-Zentrum
Köln (CIK)
Klinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum Köln
Kerpenerstrasse 62
D- 50937 Köln
<https://hno.uk-koeln.de/klinik/cochlear-implant-zentrum-koeln-cik/>

Deutscher Schwerhörigenbund (DSB)
www.schwerhoerigen-netz.de

Deutsche Cochlea Implantat Gesellschaft e. V.
<https://dcig.de>

Interessenten für Cochlea-Implantate oder Personen, die bereits mit einem CI versorgt wurden, können sich beispielsweise bei den Hörakustik-Spezialisten von GEERS vor Ort im Rahmen dort regelmäßig stattfindender CI-Infotage umfassend zum Thema beraten lassen und erste Informationen erhalten. Die Hörakustiker übernehmen neben der allgemeinen Beratung zum Thema CI (auch zur bimodalen Versorgung) die Nachsorge für implantierbare Hörsysteme und Cochlea-Implantate.

Dazu gehören Feinanpassungen ebenso wie Upgrades auf neue Prozessoren, die in den GEERS Fachgeschäften mit CI-Beratungszentren in Zusammenarbeit mit den implantierenden Kliniken vorgenommen werden.

Informationen:
Sonova Retail Deutschland GmbH
www.sonova.com
www.geers.de/rund-ums-hoeren/cochlea-implantat/
www.hear-the-world.com

Die Hypoglossusnervstimulation als Therapieoption in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine durch partielle Einengung und Verlegung der oberen Atemwege bedingte Einschränkung der nächtlichen Atmung, die mit einer ungenügenden Sauerstoffsättigung einhergeht. Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe zeigen im Schlaf eine flache Atmung (Hypopnoe) und mehrfache Atemaussetzer sog. Apnoen, die länger als zehn Sekunden andauern.

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist von unterschiedlichen Folgeerkrankungen gekennzeichnet. Im Vordergrund stehen dabei kardiovaskuläre Komplikationen. Es stehen unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom Schweregrad und möglichen Komorbiditäten empfohlen werden.

Einleitung

Die oberen Atemwege bestehen aus der extrathorakalen Trachea (Lufttröhre), Pharynx (Rachen), Larynx (Kehlkopf) und Nase. Damit stellen sie eine sehr komplexe Struktur dar, die an der Verdauung, Phonation und Atmung beteiligt ist und daher eine gewisse Flexibilität aufweisen muss. Während der größte Teil des Respirationstraktes durch versteifte knorpelige oder knöcherne Strukturen offengehalten wird, ist die Durchgängigkeit der oberen Atemwege durch das Zusammenspiel zweier Gegenkräfte (die dilatierende Wirkung der Mundboden- und Rachenmuskeln und dem negativen intraluminaren Druck) gewährleistet. Die aktive Kontraktion des Zwerchfells und der anderen Atemhilfsmuskeln erzeugt einen Unterdruck in den Atemwegen und stellt somit die treibende Kraft für die Atmung dar.

Schlaf ist unter anderem durch eine herabgesetzte neuromuskuläre Aktivierung gekennzeichnet. Bei elektromyographischen (EMG) Messungen der Rachenmuskeln wird eine Abnahme der Muskelaktivität am Übergang zwischen Wachzustand und Schlaf verzeichnet, die im sogenannten REM-Schlaf am deutlichsten ist. Dieses kann zu einer massiven Verengung bis hin zu einem kompletten Verschluss des Rachens führen.

Die obstruktive Schlafapnoe

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung der OSA ist die Vergrößerung der Rachenweichteile und somit ein vergrößerter Halsumfang. Mithilfe von modernen bildgebenden Verfahren wurden bei Schlafapnoepatienten vermehrte Fettablagerungen in den lateralen pharyngealen Fettpolstern, in der Zunge und im weichen Gaumen nachgewiesen. Das männliche Geschlecht gilt aufgrund der unterschiedlichen Fettverteilungsmuster

mit Fettdeposition im Bauchraum und im Hals als ein zusätzlicher prädisponierender Faktor. Weiterhin tragen anatomische Besonderheiten wie z. B. Nasenseptumdeviation, Nasenpolypen, Vergrößerung der Uvula und der Mandeln, hervorstehender Oberkiefer zur Entstehung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei. Alkoholkonsum führt durch seine zur Erschlaffung auch der Pharynxmuskulatur führenden Wirkung zu einer vermehrten Kollapsneigung. Nikotinabusus dagegen verursacht eine Schwellung der Pharynxschleimhaut, die infolge einer Tabakrauch-bedingten chronischen Entzündung eine Verengung der oberen Atemwege bewirken kann. Das Risiko an OSA zu erkranken verdoppelt sich, wenn ein Angehöriger davon betroffen ist und steigt bis zum Vierfachen mit zunehmender Anzahl der erkrankten Familienmitglieder. Dies ist auf verschiedene vererbte Merkmale wie Übergewicht, Bindegewebeigenschaften, Fettverteilung, kraniofaziale Form und Kontrolle der Atmung zurückzuführen.

Leitsymptom der OSA ist die exzessive Tagesschläfrigkeit (ETS) mit vermehrter Einschlafneigung, die auf die Schlaffragmentierung bzw. auf den dadurch entstandenen Schlafentzug zurückzuführen ist. ETS korreliert mit einem gesteigerten Risiko für Unfälle und andere Gefahrensituationen.

Die Tagesschläfrigkeit verursacht Leistungsdefizite und beeinträchtigt im Laufe der Erkrankung die kognitive Leistungsfähigkeit, die soziale Kompatibilität und die Lebensqualität. Patienten berichten zudem über morgendliche Kopfschmerzen und Mundtrockenheit. Oft werden diese Symptome jedoch nicht auf eine gestörte Atmung im Schlaf zurückgeführt. Die erhöhte Atemarbeit kann die intrathorakalen bzw. intraabdominalen Druckverhältnisse beeinflussen und zum nächtlichen Erwachen mit kurz anhaltender Atemnot, Sodbrennen, Anstieg der Sekretion vom atrialen natriuretischen Peptid (ein die Diurese förderndes Hormon) und dadurch zum gesteigerten nächtlichen Harndrang führen. Das laute, unregelmäßige Schnarchen ist häufig der Vorstellungsgrund beim Hausarzt oder Schlafmediziner.

Die OSA zeigt aufgrund eines erhöhten Sympathikotonus (sowohl in der Nacht als auch am Tage) und negativer Effekte auf die Blutgefäße eine starke Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen.



Dr. med. Alexander Blau



Dr. med. Philipp Arens



Dr. med. Ralf Warmuth

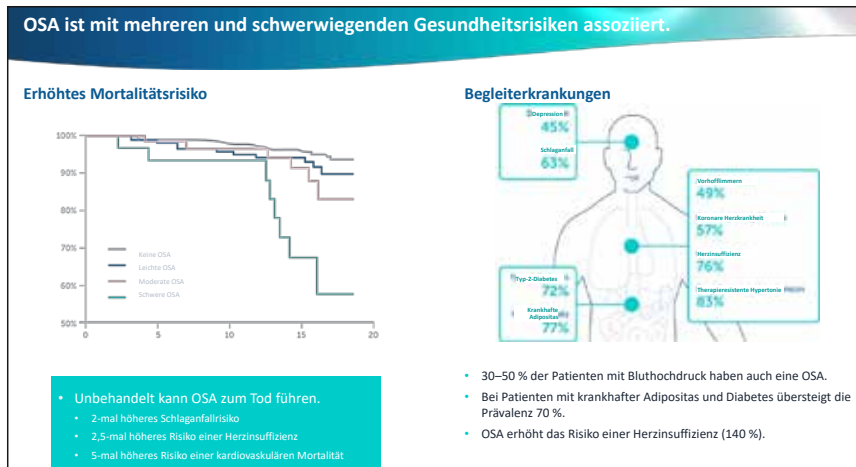


Abbildung 1

Die Studienlage liefert eine gut belegte Evidenz für das OSA als unabhängigen Risikofaktor für die systemische arterielle Hypertonie. Es bestehen epidemiologisch gesicherte Zusammenhänge zwischen OSA und Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit, Apoplex, pulmonaler Hypertonie und metabolischen Erkrankungen (Abb. 1).

Therapieoptionen

Die Therapie des OSA richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, der Anzahl der pathologischen Atmungseignisse und der Ausprägung der klinischen Symptomatik. Vor der Einleitung einer Therapie sind potentielle Einflussfaktoren zu klären, um möglicherweise durch verhaltensändernde Maßnahmen den Befund zu vermindern. Eine 10 – 15%ige Gewichtsreduktion kann beispielsweise zu einer ca. 50%igen Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bei männlichen mittelgradig übergewichtigen Patienten führen. Der AHI stellt ein relevantes Kriterium für die Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe dar. Der Therapieversuch richtet sich nach dem Beschwerdegrad der OSA, den jeweiligen Komorbiditäten und den Vorstellungen des Patienten.

CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure)

Die CPAP-Therapie wurde 1981 erstmals als effektive Behandlung des OSA eingesetzt. Das Wirkprinzip besteht in der Applikation eines positiven Druckes in die oberen Atemwege, der von einem Gebläse durch Kompression normaler Raumluft erzeugt wird und über einen Schlauch und Nasen- bzw. Nasen-Mund-Maske in die Atemwege geleitet wird. Als Folge lässt sich deren Kollaps während des Schlafs durch diese pneumatische Schienung verhindern. Insgesamt wurde ein positiver Einfluss von CPAP auf kardiovaskuläre Erkrankungen und die Überlebenswahrscheinlichkeit nachgewiesen. Die aufgezählten Effekte der Positivdruck-Atemwegstherapie (PAP-Therapie) sind dabei abhängig von der nächtlichen Anwendungsdauer der Beatmungsgeräte (sollte im Durchschnitt über 4h pro Nacht sein). Ist die Anwendungsdauer nicht gesichert, sollte diesen Patienten eine alternative Therapie angeboten werden.

Für diese Patientengruppe stellen (nach Empfehlung des gemeinsamen Bundesausschusses) sowie für Patienten mit einem leicht- bis mittelgradigen Schlafapnoebefund (nach Empfehlung der Leitlinie der Fachgesellschaften) die Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) eine alternative Therapiemöglichkeit dar.

Hypoglossusnervstimulation (HNS-Therapie)

Bei Versagen, nicht Durchführbarkeit oder mangelnder Compliance, bietet das Verfahren der Hypoglossusnervstimulationstherapie (HNS-Therapie) bei mittel- bis schwergradigem OSA eine effektive Alternative (Stuck et al. 2020). Seit etwa einer Dekade werden weltweit in zunehmender Anzahl HNS-Systeme zur Therapie der OSA eingesetzt. In diesem Zeitraum konnte für diese Therapieform die Sicherheit und Langzeitwirksamkeit gezeigt werden (Costantino et al. 2020). Das Prinzip der Hypoglossusnervstimulation bei OSA basiert auf der Aktivierung der Zungenmuskulatur. Insbesondere der Musculus genioglossus ist für die Öffnung der oberen Atemwege von Bedeutung (Kuna and Sant'Ambrogio 1991). Es existieren verschiedene Systeme mit unterschiedlichen Stimulationsansätzen:

Unilaterale distale Hypoglossusnervstimulation mit Atemfrequenzsensing

Das Systems von der Firma Inspire Medical Systems, Inc. basiert auf einer atemfrequenzangepassten phasischen Stimulation des distalen Nervus hypoglossus, die am Ende der Expiration beginnt und die gesamte Inspirationsphase umfasst. Ein Sensor im Interkostalraum erfasst die mechanische Atemanstrengung, um die Stimulation zu synchronisieren. Während der Implantationsprozedur werden die Verzweigungen des distalen Nervus hypoglossus visualisiert um zwischen medialen und lateralen Fasern zu unterscheiden. Hier muss eine Stimulation vermieden werden.

Unilaterale proximale Hypoglossusnervstimulation ohne Atemfrequenzsensing

Das ursprünglich von ImThera Medical entwickelte System zur gezielten hypoglossalen Neurostimulation arbeitet ohne Atmungssensorik und verwendet ein zyklisches unilaterales Stimulationsmuster des proximalen Hypoglossusnervs, um eine Muskelermüdung zu vermeiden. Das vollimplantierbare System wird ebenfalls über zwei Inzisionen inseriert und mit einer Fernbedienung vom Patienten nächtlich aktiviert.

Bilaterale distale Hypoglossusnervstimulation ohne Atemfrequenzsensing

Seit einigen Jahren ist ein teilimplantierbares System zur phasischen bilateralen Nervenstimulation ohne Atemsensorik verfügbar. Das Nyxoah GenioTM- System arbeitet mit einer kabellosen und batteriefrei-

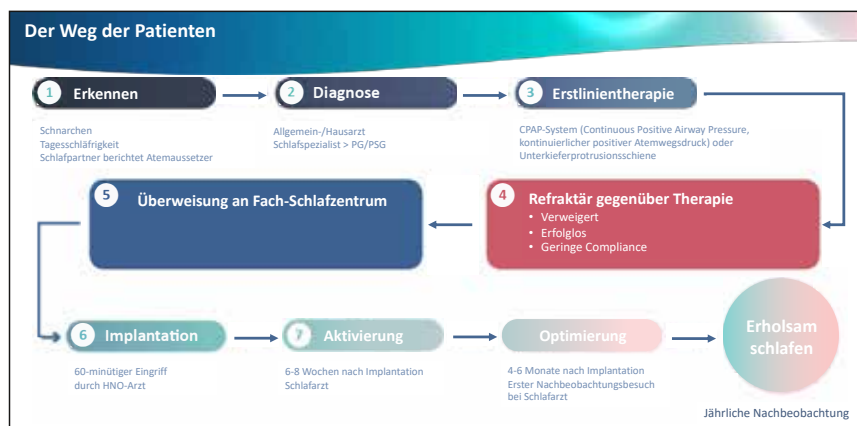


Abbildung 2

en Technologie und somit von einem externen Netzteil unabhängig. Da keine Batterien implantiert werden, entfallen auch spätere Operationen, um diese zu wechseln. Der chirurgische Ansatz unterscheidet sich von den beiden anderen Systemen. Es ist nur eine Inzision erforderlich, wobei nur die distalsten medialen Fasern beider Hypoglossusnerven stimuliert werden, um eine symmetrische Protrusion der Zunge zu gewährleisten. Die medialen Äste aktivieren die intrinsischen Zungenmuskeln und den Musculus genioglossus, der die Zunge protrahieren lässt. Lediglich die Neurostimulationseinheit wird implantiert, die Aktivierungseinheit mit dem Akkumulator muss bei diesem System nicht implantiert werden und wird nachts mit einem produktspezifischen selbstklebenden Pflaster vom Patienten unter dem Kinn angebracht, aktiviert und am Ende der Nacht wieder entfernt.

Das Nyxoah Genio™-System ist Ganzkörper-MRT-kompatibel, was bei anstehenden radiologischen Maßnahmen einen diagnostischen Vorteil bedeutet. Dieses System zeichnet sich insgesamt durch eine im Vergleich minimal-invasive Implantationstechnik sowie die innovative Drahtlostechnologie aus.

Indikation

Die Indikationskriterien für die verschiedenen verfügbaren Systeme unterscheiden sich teils im Detail. Gemein ist allen Systemen, dass sie zur Therapie der mittelschweren bis schweren Schlafapnoe bei PAP-Versagen oder PAP-Intoleranz zugelassen sind.

Patienten mit einem BMI > 35 oder mit Komorbiditäten, die mit der Therapie interferieren sollten nicht implantiert werden. Übliche Kontraindikationen sind beispielsweise eine Insomnie oder neuromuskuläre Erkrankungen.

Evidenz

Die Schlüsselstudie die im Wesentlichen zur Akzeptanz dieser Therapieform beigetragen hat, ist die 2014 im New England Journal of Medicine veröffentlichte STAR-Studie.

Die veröffentlichten Ergebnisse der BLAST-OSA-Studie für die bilaterale distale Hypoglossusnervstimulation ohne Atemfrequenzsensoring zeigten eine Verringerung des AHI von 23,7/h auf 12,9/h bei 22 Teilnehmern 6 Monate nach Implantation (Eastwood et al. 2019). Aktuelle Ergebnisse der BETTER-Sleep-Study wurden in diesem Jahr beim World-Sleep Kongress in Rom vorgestellt. Hier zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des AHI von 27,5/h auf 16,9/h.

Behandlungspfad

Entsprechend der Indikationskriterien handelt es sich bei der Feststellung, ob ein Patient für die HNS-Therapie geeignet ist, um einen komplexen Auswahlprozess, der ein enges Zusammenspiel zwischen behandelndem Schlafmediziner und implantierendem Zentrum voraussetzt (Abb. 2).

Im implantierenden HNO-Zentrum wird die chirurgische Eignung des Patienten geprüft. Beim Fehlen von Kontraindikationen folgt die Implantation in Allgemeinanästhesie im stationären Setting.

Nach Einheilung des Implantats erfolgt 1-2 Monate nach Implantation die Aktivierung und Titrierung des HNS-Systems im ambulanten Setting beim behandelnden Schlafmediziner. Bei der Aktivierung wird die Stimulationsschwelle, die initiale therapeutische Stimulationsstärke (Amplitude, Pulsbreite, Frequenz), die Einschaltverzögerung und ggf. die Pausenlänge bei Aufwachen in der Nacht eingestellt. Zudem wird der Patient im Umgang mit dem Gerät geschult.

In der Regel folgen dann ein oder – bei Bedarf – mehrere weitere ambulante Titrationsbesuche bei denen das System geprüft und je nach Symptomatik und Gewöhnung weiter eingestellt werden kann.

Im Rahmen einer Kontroll-Polysomnographie (ca. 3-4 Monate nach OP) unter Stimulation nach Therapieaktivierung kann bei nicht zufriedenstellendem Ergebnis die Stimulation feinjustiert werden. Der Therapieerfolg sollte polygraphisch kontrolliert werden.

Grundsätzlich wird eine jährliche Nachsorge des Patienten empfohlen. Bei diesen Terminen sollten der Batteriestatus/Gerätestatus, die Funktion mit den eingestellten Parametern, die Nutzungsdauer/Compliance und die Symptomatik erfasst werden. Eine körperliche Untersuchung und Anamnese ist ebenfalls notwendig, um potentiellen jedoch seltenen unerwünschten Ereignissen prophylaktisch zu begegnen. Zudem sollte eine polygraphische Therapiekontrolle erfolgen. Bei Problemen ist eine erneute Nasopharyngoskopie unter Therapie bzw. eine Kontroll-/Re-Titrationspolysomnographie hilfreich. Es ist nicht unüblich, dass einzelne Parameter im Verlauf angepasst werden müssen.

Unerwünschte Ereignisse und Komplikationen

Die HNS-Therapie hat sich in der letzten Dekade als sichere Behandlungsmethode bewiesen. Ein systematisches Review aus dem Jahr 2020 fand in den publizierten Patientenkohorten eine Rate von 6 % an Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, dass in einem Zeitraum von bis zu 5 Jahren zu einer Revision führte (Constatino 2020). Unerwünschten Ereignisse lassen sich generell in chirurgisch bedingte und Geräte-bedingte unterteilen. Zu den chirurgisch bedingten Komplikationen gehören Infektionen, Hämatome, lokale Schmerzen und selten passagere Paresen. Zu den Geräte-bedingten unerwünschten Ereignissen gehören Unbehagen aufgrund der elektrischen Stimulation, Zungenabrieb, Mundtrockenheit, Probleme mit der Funktionalität des implantierten Geräts und mechanische Schmerzen im Zusammenhang mit dem Gerät (Bestouros et al. 2020; Bellamkonda et al. 2021).

Fazit

Die OSA ist oftmals eine behandlungsbedürftige Erkrankung, die mit hauptsächlich kardiovaskulären Folgekomplikationen und eingeschränkter Leistungsfähigkeit am Tage assoziiert ist.

Die Hypoglossusstimulation stellt eine sichere, wirksame und Leitlinien-gerechte Therapieoption bei Patienten mit OSA nach Versagen einer PAP- oder Unterkieferschienen-Therapie dar. Eine sorgfältige Patientenauswahl und eine gute Kooperation zwischen ambulantem Schlafmediziner und implantierendem Zentrum sowie eine regelmäßige Nachsorge sind für optimale Therapieergebnisse von besonderer Relevanz.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Alexander Blau
FA für Innere Medizin, Pneumologie
und Schlafmedizin

Dr. med. Ralf Warmuth
FA für Allgemeinmedizin und
Schlafmedizin
Zentrum für Schlafmedizin
Elsterwerdaer Platz 1
12683 Berlin
www.schlafdokter.de

■ Dr. med. Philipp Arens
Leitender Oberarzt
Klinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte (CCM)
Charitéplatz 1, 10117 Berlin
und
Campus Virchow-Klinikum (CVK)
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin
<https://hno.charite.de>

■ Weitere Informationen:
www.nyxoah.com

AUCH SO KANN EIN HÖRTEST AUSSEHEN.

Das GEERS Hörerlebnis: Der erste Hörtest, der in Ihrem Leben stattfindet. Mit unserem innovativen Analysegerät messen wir 10 Tage lang Ihre Hörwelt. Für noch präzisere Ergebnisse, mit denen wir die optimale Hörlösung für Sie finden. Mehr Informationen auf www.geers.de/hoererlebnis



Termin vereinbaren

Jetzt Termin
vereinbaren



GEERS