

# Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

3. Ausgabe 2023  
3,50 Euro



## Titelthema: Wirbelsäulenchirurgie



### ■ Seltene Erkrankungen

| Hämophilie  
| Morbus Wilson



### ■ Onkologische Erkrankungen

| Multiples Myelom  
| Chronische lymphatische Leukämie



### ■ Stoffwechselerkrankungen

| Adrenoleukodystrophie  
| Hereditäre Tyrosinämie Typ 1

- 3 ■ **Wirbelsäulen Chirurgie mit Unterstützung des OP-Roboters**  
Prof. Dr. med. Nicolai El Hindy
- 6 ■ **Morbus Wilson – Diagnose und Therapie bei Kindern und Jugendlichen**  
Prof. Dr. med. Jan de Laffolie
- 9 ■ **Die Genterapie: Eine neue Perspektive für Patienten mit Hämophilie A**  
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg  
Dr. med. Georg Goldmann
- 12 ■ **Behandlung des Grauen Stars und der Alterssichtigkeit**  
Prof. Dr. med. Ramin Khoramnia
- 15 ■ **Die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie**  
Prof. Dr. med. Wolfgang Köhler  
Dr. med. Caroline Bergner
- 18 ■ **Multiple Sklerose – Behandlung von älteren Patienten**  
Dr. med. Thomas Schulten
- 21 ■ **Embolisationsverfahren**  
Dr. med. Christina Loberg  
Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth
- 24 ■ **Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie**  
Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann
- 27 ■ **Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Eosinophilie**  
Prof. Dr. med. Randolph Brehler
- 30 ■ **Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren**  
Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel
- 33 ■ **Dengue-Fieber: Eine globale Gesundheitsbedrohung**  
Prof. Dr. med. Tomas Jelinek
- 36 ■ **Neue Therapieansätze beim Multiplen Myelom**  
Dr. med. Jan Frenking  
Priv.-Doz. Dr. med. Elias K. Mai
- 39 ■ **Stellenwert der renalen Denervation in der Bluthochdrucktherapie**  
Dr. med. Kristina Striepe  
Prof. Dr. med. Roland Schmieder
- 42 ■ **Allergen-Immuntherapie bei Kindern mit allergischer Rhinitis**  
Dr. med. Michael Gerstlauer
- 45 ■ **Die Tyrosinämie Typ 1**  
Prof. Dr. med. Clemens Kamrath
- 48 ■ **Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen**  
Priv.-Doz. Dr. med. Marius Ringelstein  
Prof. Dr. med. Orhan Aktas  
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth



## Liebe Leser,

die Wirbelsäule ist das tragende Element des menschlichen Skeletts und umhüllt schützend das im Wirbelkanal liegende Rückenmark. Wirbelsäulendeformitäten und ein fortschreitender Degenerationsprozess sind häufige orthopädische Erkrankungen, die mit einer massiven Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten einhergehen. Die Symptomatik präsentiert sich individuell unterschiedlich meistens mit starken Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Funktionsverlusten und schlimmstenfalls mit Lähmungen. Als erster Therapieversuch wird in der Regel die konservative Behandlung empfohlen. Dabei werden dem Patienten bestimmte Bewegungsübungen, Massagen und physikalische Anwendungen verordnet. Kann hier kein zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden, ist die operative Intervention die Behandlungsmethode der Wahl. Die Wirbelsäulen Chirurgie ist eine Fachdisziplin, die vom Operateur eine besondere Präzision abverlangt. Entscheidend ist neben der Expertise des Chirurgen das angewendete Verfahren. Je nach Ausgangssituation und Verlauf stehen unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Bestimmte Operationen an der Wirbelsäule können minimal-invasiv durchgeführt werden, was für den Patienten mit postoperativen Vorteilen verbunden ist. Die offen-chirurgische Operation hingegen erlaubt dem Chirurgen einen besseren Einblick in innere Strukturen. Die sogenannte „robotisch assistierte Operationstechnik“, ein in Deutschland relativ neues Verfahren, ermöglicht einen minimal-invasiven Eingriff mit verbesserter Visualisierung der Patientenanatomie. Die ursächliche Pathologie kann mit der robotisch navigierten Wirbelsäulen Chirurgie unter Schonung der umliegenden Strukturen wie Nerven und Rückenmark behandelt werden. Prof. Nicolai El Hindy, Chefarzt des Zentrums für Wirbelsäulen- und periphere Nerven Chirurgie Werne, ist europaweit einer der führenden Spezialisten für die robotisch assistierte Operationstechnik. Bei entsprechender Indikation und Patientenpräferenz sollte an ein mit dieser Technik erfahrenes und zertifiziertes Zentrum 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 Druckergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.  
[www.bonifatius.de](http://www.bonifatius.de)

## Impressum

### Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.

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

### Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien

[www.forum-sanitas.com](http://www.forum-sanitas.com)

[info@forum-sanitas.com](mailto:info@forum-sanitas.com)

### Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

### Redaktionelle Mitarbeiter

Prof. Dr. med. O. Aktas, Dr. med. C. Bergner  
Prof. Dr. med. R. Brehler, Prof. Dr. med. J. de Laffolie  
Prof. Dr. med. N. El Hindy, Dr. med. J. H. Frenking  
Dr. med. M. Gerstlauer, Dr. med. G. Goldmann  
Prof. Dr. med. T. Jelinek, Prof. Dr. med. C. Kamrath  
Prof. Dr. med. W. Köhler, Prof. Dr. med. R. Khoramnia  
Prof. Dr. med. H. Lehmann, Dr. med. C. Loberg  
PD Dr. med. Elias K. Mai, PD Dr. med. M. Ringelstein  
Prof. Dr. med. M. J. Rummel, Prof. Dr. med. R. Schmieder  
Dr. med. T. Schulten, Dr. med. K. Striepe  
Prof. Dr. Dr. med. W. Wohlgemuth

### Layout

Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn  
Elke Brosch, Jessica Gutzeit,  
Michael Meermeyer | prepress  
[forum-sanitas@bonifatius.de](mailto:forum-sanitas@bonifatius.de)

### Bildredaktion | Bildbearbeitung

Elke Brosch, Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer

### Webdesign

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

### Internet Service

[h.garzosch@forum-sanitas.com](mailto:h.garzosch@forum-sanitas.com)

### Bezug | Verteilung

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

### Titelbild

Wirbelsäulenzentrum Werne  
Laborbild: Universitätsklinikum Heidelberg

### 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.





# Wirbelsäulenchirurgie mit Unterstützung des OP-Roboters ExcelsiusGPS®

Die Wirbelsäulenchirurgie bildet eine interdisziplinäre Schnittstelle zwischen der Neurochirurgie, der Orthopädie und der Unfallchirurgie. Im Wesentlichen befasst sich die Wirbelsäulenchirurgie mit der Dekompression von nervalen Strukturen, der Stabilisierung von überbeweglichen Wirbelsäulenabschnitten und der Korrektur von Deformitäten. Zugrundeliegende Pathologien sind sehr häufig Degeneration, Tumoren und Verletzungen der Wirbelsäule. Bei Nicht-Ansprechen auf konservative Behandlungsmethoden wie Physio- und/oder Schmerztherapie, bieten operative Maßnahmen die Möglichkeit, Schmerzen zu lindern und die Beweglichkeit im Alltag wiederherzustellen. Dabei ist die robotisch assistierte Wirbelsäulenchirurgie den herkömmlichen Operationstechniken häufig überlegen.



## Einleitung

Die Wirbelsäule ist im Laufe des Lebens einem zunehmenden Verschleißprozess unterworfen, was als degenerative Wirbelsäulenerkrankung zusammengefasst wird.

Bei Patienten über 50 Jahre führt der Verschleiß häufig zu Schmerzen, Verlust der Mobilität und Einschränkungen im Alltag.

Bei dem Abnutzungsprozess verlieren die Wirbelnagen an Höhe, was zu einer Instabilität, zur Einengung und Einklemmung von Nerven (Stenose) führen kann. Nicht selten verformt sich die Wirbelsäule zusätzlich, was als degenerative Deformität bezeichnet wird.

Die Folgen dieses fortschreitenden Degenerationsprozesses sind oftmals starke Rücken- und Beinschmerzen, häufig begleitet von Missempfindungen und teilweise von Lähmungen. Daraus resultieren nicht selten Einschränkungen in der Bewegungsfreiheit: Die Lebensqualität betroffener Patienten sinkt erheblich.

Neben der Degeneration der Wirbelsäule gibt es weitere Erkrankungen, die eine Operation erforderlich machen können wie z. B. die Spondylolisthese.

Als Spondylolisthese (Wirbelgleiten) wird die Verlagerung eines oder mehrerer Wirbelkörper definiert.

Hier verschieben sich übereinander liegende Wirbel bei Bewegung gegeneinander, was mit Einschränkungen und Folgebeschwerden assoziiert sein kann.

Je nach Stärke und Dauer des Wirbelgleitens können einzelne oder mehrere Nerven im Spinalkanal eingeklemmt und gedehnt werden. Dies kann schwere Nervenschäden verursachen und zum völligen Funktionsausfall eines Nervs führen.

Insbesondere durch Unfälle ausgelöste Verletzungen der Hals- Brust- oder Lendenwirbelsäule und damit verbundener Instabilität müssen in den meisten Fällen operativ versorgt werden. Gleiches gilt für Tumoren der Wirbelsäule, die häufig neben einem komprimierenden Effekt auf Rückenmark und Nerven, zu einer Instabilität der tragenden Wirbelsäule führen.

## Diagnose und konservative Therapie

Zu Beginn einer jeden Behandlung steht die Diagnosesicherung: Neben der körperlichen Untersuchung und der Erhebung der jeweiligen Anamnese haben die bildgebenden Verfahren einen hohen diagnostischen Stellenwert. Zu den üblichen Untersuchungen zählen die Röntgenaufnahmen des betroffenen Wirbelsäulenabschnitts und eine Gesamtaufnahme der Wirbelsäule, um individuelle Parameter (sagittales und koronares Profil) des Patienten darzustellen. Weiterhin sind Schnittbildverfahren wie die Kernspin- (MRT) und Computertomographie (CT) von diagnostischer Relevanz, da diese beiden bildgebenden Verfahren Hinweise auf



Prof. Dr. med. Nicolai El Hindy



Roboter- und Navigationstechnologie werden über eine multifunktionale Plattform koordiniert.

die zugrundeliegende Erkrankung und entsprechende Therapiemöglichkeiten geben.

Ist eine Operation noch nicht erforderlich, kommen zuerst einmal konservative Behandlungsmaßnahmen zur Anwendung, wie beispielsweise Physio- oder manuelle Therapie sowie unterschiedliche Verfahren der Schmerzbehandlung.

Bei Versagen aller konservativen Therapieansätze, ist als Eskalation einer stufenweisen Therapie, eine Operation die einzige Behandlungsoption für betroffene Patienten.



Geführtes Bohren eines Schraubenkanals durch den Endeffektor am Arm des Roboters. Der Monitor im Hintergrund liefert dreidimensionale Echtzeitdaten.

## Robotisch navigierte Wirbelsäulen Chirurgie mit dem ExcelsiusGPS®-System

Die operative Versorgung der Wirbelsäule folgt drei Grundprinzipien: Dekompression neuraler Strukturen, Fusion (Versteifung) von überbeweglichen Wirbelsäulenabschnitten und Korrektur von Deformitäten. Dabei ist Präzision entscheidend, da zwar die zugrundeliegende Pathologie beseitigt werden soll, dies allerdings unter maximaler Schonung der umliegenden Strukturen. Dies sind im Wesentlichen Rückenmark, Nerven, Blutgefäße, Muskeln und Bänder. Hierfür ist eine Orientierung an der knöchernen Wirbelsäule besonders wichtig. Diese kann anatomisch, also anhand der Oberfläche der Wirbelsäule, oder alternativ mit Hilfe des intraoperativen Röntgens und durch Navigationsverfahren erfolgen.

Die navigationsbasierte Wirbelsäulen Chirurgie ist hier die fortschrittlichste Weiterentwicklung der letzten Jahre. Der Operationsroboter ExcelsiusGPS® ist so konzipiert, dass er die Fähigkeiten des Chirurgen unterstützt und erweitert. Der Operationsroboter ist kein autonomes System, sondern begleitet den Chirurgen, der die Operation durchführt. Der Chirurg arbeitet eigenständig und wird bei den einzelnen Schritten lediglich unterstützt. Der ExcelsiusGPS® liefert Echtzeit-Informationen über die Position von Instrumenten, Pedikelschrauben und Spacern bei Wirbelsäulenoperationen. Zu Beginn der Operation wird anhand eines aktuellen Schnittbildes des Patienten vom Operateur ein individueller Plan erstellt. Dieser Plan berücksichtigt die Patienten-spezifische Anatomie dreidimensional. Steht der Plan fest, unterstützt der Roboter den Chirurgen diesen Plan präzise umzusetzen.

Die Wirbelsäule kann bis in die Tiefe millimetergenau dargestellt werden. Soll beispielsweise eine Schraube gelegt werden, fährt der Roboterarm exakt auf die vom Chirurgen geplante Trajektorie der zu platzierenden Schraube und hält an dieser präzise fest. Nun kann auf einem Monitor in Echtzeit das verwendete Instrument in Bezug zum Patienten dreidimensional dargestellt werden. Weicht der Operateur vom Kurs ab, wird er vom Roboter informiert, und der Kurs kann korrigiert werden. Hier liegt die Präzision im Millimeterbereich. Dies bedeutet viel kleinere Schnitte, da minimalinvasive chirurgische Techniken Anwendung finden.

Einzigartig wird das System ExcelsiusGPS® durch die Möglichkeit auch die häufig betroffenen Abschnitte zwischen den Wirbelkörpern (Intervertebralraum) operativ zu behandeln und hier Implantate zu platzieren. Abhängig von der zugrundeliegenden Pathologie, der individuellen Anatomie des Patienten und dem Ziel der Operation sollte der Eingriff von dorsal (hinten), anterior (vorne), oder lateral (seitlich) durchgeführt werden. Die dreidimensionale Planung gibt Aufschluss darüber, welcher Operationsweg gewählt werden sollte. Hat sich der Operateur für einen Zugang entschieden, können viele Schritte der Operation in Echtzeit auf dem Monitor verfolgt werden. Neben dem aktuell



verwendeten Instrument, wird der gerade operierte Wirbelsäulenabschnitt des Patienten angezeigt.

Die Vorteile minimalinvasiver Chirurgie umfassen kleinere Hautschnitte, eine deutlich verkürzte Operationszeit und weniger Weichteilaffektion. Zusätzliche intraoperative Röntgenbilder können häufig entfallen, was die Strahlenbelastung für den Patienten und das Operationsteam deutlich reduziert.

„Single Position“- Operationen (Operationen, bei denen zeitgleich von verschiedenen Richtungen operiert wird, ohne den Patienten umzulagern) werden dadurch in unterschiedlichen Lagerungspositionen möglich. Dies kann die Operationszeit erheblich reduzieren.

Die robotisch assistierte Operation ermöglicht eine individuelle, maßgeschneiderte Operationsplanung, was die Effizienz des medizinischen Personals und auch die Patientensicherheit erhöhen kann. Das moderne Verfahren ist in der Regel weniger zeitintensiv, schonender und mit weniger Strahlenbelastung verbunden als andere minimalinvasive Wirbelsäulen-Operationen.

Die meisten Patienten erhalten durch den Einsatz des Operations-Roboters schneller ihre Lebensqualität und Beweglichkeit wieder zurück.

### Spezielle Anwendungen der robotischen Wirbelsäulenchirurgie

Die robotische Wirbelsäulenchirurgie ist für unterschiedliche Indikationen geeignet. Neben einfachen Versteifungsoperationen der Brust- oder der Lendenwirbelsäule, eignet sich das Verfahren besonders dann, wenn die Präzision entscheidend für das Operationsergebnis ist. Dies gilt insbesondere für die Platzierung von Schrauben im Bereich der Halswirbelsäule, wo die Knochen häufig sehr dünn und die umliegenden Strukturen (Rückenmark, Blutgefäße) sehr vulnerabel sind.

Gleiches gilt für Deformitäten der Wirbelsäule, da hier die Orientierung rein anatomisch oder durch Röntgenbilder sehr schwierig ist.

In der Revisionschirurgie müssen nicht selten bereits eingebrachte Implantate wieder entfernt und neue Implantate über alternative Trajektorien platziert werden. Da der Raum im knöchernen Teil der Wirbelsäule begrenzt ist, ist die Verwendung des ExcelsiusGPS®-Systems zur Planung und Platzierung von Implantaten hier eine zuverlässige Unterstützung.

### Wissenschaftliche Studien

Auch die bisher veröffentlichte Fachliteratur dokumentiert den Vorteil der robotisch assistierten Wirbelsäulenchirurgie. Eine Meta-Analyse von Mason und Kollegen (2014), in der über 30 Studien zusammengestellt wurden, zeigte eine signifikante Steigerung der Präzision für eine korrekte



Schraubenlage von 68,1%, bei einer rein anatomischen Orientierung von 84,3%, bei Anwendung eines intraoperativen Röntgens von 95,5% bei einer 3D-Navigation durch den Chirurgen. Eine Studie von Fan (2022) und Lee (2022) und Kollegen, zeigte eine weitere Zunahme der Präzision bei robotisch assistierten Eingriffen von 97,3 bis 98,2%.

Eine vergleichende Studie von Jiang und Kollegen (2020), die die Freihandtechnik der robotisch navigierten Methode mittels ExcelsiusGPS® gegenüberstellte, ergab einen signifikant reduzierten Blutverlust, kürzeren Krankenhausaufenthalt sowie eine reduzierte Operationszeit zugunsten der robotischen Wirbelsäulenchirurgie.

Eine Metaanalyse von Fatima und Kollegen (2020), die 19 Studien mit insgesamt 1525 Patienten umfasste (wovon 777 Patienten robotisch assistiert operiert wurden) dokumentierte eine signifikant überlegene Schraubenlage, eine signifikant gesenkte Komplikationsrate und eine signifikant reduzierte intraoperative Strahlendosis in der robotischen Kohorte.

### Fazit

Die robotische Wirbelsäulenchirurgie mit dem ExcelsiusGPS®- System ist eine fortschrittliche Technik, die die chirurgische Effizienz und die Patientensicherheit verbessern kann. Die präoperative Planung, die hochpräzise Anlage von Implantaten, die Anwendung minimalinvasiver Verfahren vermitteln im Vergleich zur herkömmlichen Operation eine kürzere Operationszeit, weniger Weichteilaffektion, kleinere Schnitte und eine gesenkte Komplikationsrate. Die meisten Patienten können daher schneller mobilisiert, entlassen und in den Alltag zurück integriert werden.

*Der Roboterarm kann auch als navigierte Sperre genutzt werden, um dem Chirurgen ein zielgerichtetes minimalinvasives Operieren zu ermöglichen.*

### Informationen

■ Prof. Dr. med. Nicolai El Hindy  
Chefarzt Wirbelsäulen- und  
periphere Nerven Chirurgie  
Wirbelsäulenzentrum St. Christophorus  
Krankenhaus Werne  
Am See 1  
59368 Werne  
www.krankenhaus-werne.de

Die Klinik für Wirbelsäulen- und periphere Nerven Chirurgie im St. Christophorus Krankenhaus Werne ist durch die Deutsche Wirbelsäulengesellschaft (DWG) als Wirbelsäulenspezialzentrum ausgezeichnet und 2022 rezertifiziert worden.

Seit der Einführung der robotisch navigierten Wirbelsäulenchirurgie im Januar 2021 ist das Wirbelsäulenzentrum Werne eins der weltweit führenden Einrichtungen.

■ Weitere Informationen:  
[www.globusmedical.com](http://www.globusmedical.com)

# Morbus Wilson – Diagnose und Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Der Morbus Wilson ist eine behandelbare, seltene, autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, bei der es durch verminderte Ausscheidung zur Anhäufung und Ablagerung von Kupfer in verschiedenen Organsystemen kommt. Ursächlich ist eine Mutation im ATP7B Gen, die zu einer Akkumulation von Kupfer in Leber, Zentralnervensystem (ZNS) und anderen Organen führt und mit lebensbedrohlichen Komplikationen und erheblicher Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Morbus Wilson wird häufig differentialdiagnostisch erst spät oder gar nicht bedacht. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie sind von besonderer Relevanz.

## Einleitung

In der Erstbeschreibung der Erkrankung durch Dr. Samuel Alexander Kinnier Wilson, dokumentierte der Autor eine progressive lentikuläre Degeneration im ZNS, die mit einer neurologischen Dysfunktion und Leberzirrhose assoziiert war. Inzwischen ist die Beteiligung multipler Organsysteme sowie die große Variabilität der Präsentation bekannt.

Der für den Morbus Wilson ursächliche Gendefekt betrifft das Transportprotein ATP7B und ist auf dem Chromosom 13 lokalisiert. Das ATP7B Gen kodiert eine P-typ Adenosintriphosphatase, die im Golgi Apparat Kupfer an Apoceruloplasmin zu Ceruloplasmin bindet, das üblicherweise überschüssiges Kupfer über die Galle ausscheidet. Bei Patienten mit Morbus Wilson ist dieser Mechanismus gestört. Die geschätzte Prävalenz beträgt 1:30 000 – 1:60 000. Es sind über 700 Mutationen im ATP7B Gen beschrieben, die Frequenz asymptomatischer Träger einer heterozygoten Mutation ist hoch.

Zwillingsstudien zeigen anhand phenotypisch diskordanter Verläufe, dass auch epigenetische und Umweltfaktoren auf die Erkrankung Einfluss nehmen. So wird die rein genetische Prävalenz der Erkrankung global auf circa 1:7000 geschätzt, die Heterozygotenhäufigkeit in UK wird mit 2.5 % angegeben (Coffey et al 2013). Dennoch besteht eine gewisse Genotyp-Phenotyp-Korrelation. So zeigen Mutationen die zu einem Lesabbruch führen einen früheren Symptombeginn als Missens-Mutationen. Frameshift-Mutationen tragen ein höheres Risiko für neurologische Manifestationen. Durch Kupferablagerungen im Bereich der Basalganglien können vielfältige neurologische Symptome auftreten.

Die Kupferakkumulation setzt sich mit dem Lebensalter fort bis eine toxische Menge erreicht ist, sodass eine Diagnose bei Kindern unter 3-4 Jahren sehr unwahrscheinlich ist. Trotz der wenigen belastbaren Daten zeichnet der Verlauf von Patienten mit Morbus Wilson häufig eine erhebliche diagnostische Latenz auf und ist gekennzeichnet durch Defizite in der empfohlenen multidisziplinären Versorgung, medikamentösen Therapie und Kontrolluntersuchungen im Rahmen des Monitorings.



Prof. Dr. med. Jan de Laffolie

## Diagnostik und Klinik

Morbus Wilson stellt eine wichtige Differentialdiagnose bei unklarer Transaminasenerhöhung im Kindes- und Jugendalter dar, insbesondere da die Manifestation mit akutem Leberversagen, begleitet von coombs-negativer, hämolytischer Anämie, mit hoher Mortalität verbunden ist.

Die drei Leitlinienkomplexe der American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2003, revised 2008), der European Association for the Study of the Liver (EASL 2012) und zuletzt die der European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) zeigen einen Konsens bezüglich eines stufenweisen standardisierten Vorgehens mittels Scores. Unterschiede bestehen im Detail.

[www.aasld.org/sites/default/files/2022-04/Wilson-Disease2009.pdf](http://www.aasld.org/sites/default/files/2022-04/Wilson-Disease2009.pdf)

[www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(11\)00812-9/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(11)00812-9/pdf)

[www.gpge.eu/leitlinien](http://www.gpge.eu/leitlinien)

Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit einer Diagnose wird der Ferenci Score (Abb. 1) verwendet (Ferenci et al 2003, Socha et al 2018). Vier oder mehr zutreffende Punkte sichern die Erkrankung.

Allerdings erfordert die Diagnosestellung oder der Ausschluss eines Morbus Wilson ein strukturiertes Vorgehen, da zahlreiche diagnostische Tests mit unterschiedlicher Wertigkeit möglich sind. Gerade im Rahmen der Abklärung von Transaminasen sollte daher ein rationales, stufenweises Vorgehen (nach Socha et al 2018) gewählt werden.

Typische initiale Vorstellungsgründe ausser fulminantem akuten Leberversagen sind zufällig erhöhte Transaminasen, Lebersteatose und -fibrose sowie idiopathische Leberzirrhose mit portaler Hypertension.

Der Kayser-Fleischer-Kornealring (typische Veränderung der Hornhaut des Auges) stellt ein charakteristisches Symptom für den Morbus Wilson

Parameter	-1	0	1	2	4
Neuropsychiatrische Symptome oder suggestives MRT		-		+	
Kupferausscheidung im 24h SU*		unauffällig	1-2x ULN	Über 1600 µg/d (5x ULN) nach 2x 500mg Penicillamin für 1 Tag	
Se-Coeruloplasmin		>0,2g/l	0,1-0,2 g/l	<0,1 g/l	
Coombs-negative, hämolytische Anämie und hohes Serumkupfer					
Kayser-Fleischer-Ring		-		+	
Leberkupferkonzentration	Unauffällig (<50µg/g)		< 250 µg/g	>= 250µg/g	
Rhodamin-positive Hepatozyten, wenn keine Kupferquantifizierung aus Leberbiopsie		-	+		
Pathogene Mutationen		0	1		2

Abbildung 1: Ferenci Score

dar. Dabei bildet sich durch Ablagerung von Kupfer in der Descemet-Membran ein grünlich-bräunlicher Ring im Auge.

Kayser-Fleischer-Kornealringe sind seltene, dann jedoch pathognomonische Befunde. Bei neurologischer Beteiligung wie z. B. Tremor, Rigor, Ataxie, Entwicklungsverzögerung oder Verhaltensauffälligkeiten findet man den für die Erkrankung charakteristischen Kornealring deutlich häufiger. Seltener sind Affektionen anderer Organsysteme wie Tubulopathien, Nephrolithiasis, Kardiomyopathie, Cholelithiasis, Pankreatitis und kardiale Rhythmusstörungen, endokrinologische und Hauterkrankungen sowie Gelenk- und Knochenerkrankungen (Abb.2).

In einem ESPGHAN Positionpaper von 2018 wird ein stufenweises Vorgehen empfohlen. Dies berücksichtigt neben Zugang und Kosten auch Sensitivität und Spezifität sowie Invasivität der Testverfahren. Bei neuropsychiatrischer Beteiligung sollte eine MRT-Untersuchung des Gehirns erfolgen. Früher als in der konventionellen Magnetresonanztomographie sind in der Magnetresonanzspektroskopie Kupferakkumulationen zu erkennen, bevor strukturelle Folgen sichtbar werden. Nach erfolgter Diagnose ist eine Empfehlung zum Familienscreening erstgradiger Verwandter ab dem 2. oder 3. Lebensjahr sowie die Empfehlung einer humangenetischen Beratung notwendig, um eine präsymptomatische Therapie zu ermöglichen und schwere Verläufe zu verhindern. Ein genetisches Screening ist nur bei bekannter Mutation sinnvoll.

Eine häufig fulminante Erstvorstellung mit akutem Leberversagen bei vermutetem Morbus Wilson sollte zur umgehenden Verlegung in ein Lebertransplantationszentrum führen, eine Evaluation zur Lebertransplantation mit hochdringlicher Listung wird anhand des revised King's Wilson Index

durchgeführt (Score zur Vorhersage des Überlebens bei akutem Leberversagen durch Morbus Wilson aus Bilirubin, AST, INR, Albumin, Leukozytenzahl – Score 11 oder höher; Dhawan et al 2005).

Neue diagnostische Optionen umfassen die Bestimmung von Exchangeable Copper (CuEXC) und relativen exchangeable Coppers (REC), die eine bessere Abgrenzung der Diagnose Morbus Wilson zeitnah ermöglichen werden.

## Merke!

Bei Sammelurinuntersuchung auf ein kupferfreies Sammelgefäß achten. Ausserdem müssen wichtige Differentialdiagnosen, die auch zu einer Kupfererhöhung führen können, bedacht werden (z. B. Autoimmunhepatitis, Cholestase).

Coeruloplasmin ist kein zuverlässiger Laborparameter für die Diagnose „Morbus Wilson“ und ist häufig als Akute-Phase-Protein falsch normal. Coeruloplasmin kann durch Malnutrition, aCoeruloplasminämie, Eiweißverlust-enteropathie, Säuglinge, ATP7B Heterozygotie falsch-niedrig sein.

Serum Kupfer ist in der Regel niedrig oder normal (geringe Sensitivität).

Ein Schätzwert für freies Kupfer kann berechnet werden, indem von Serum Kupfer (µg/dl) das Serumcoeruloplasmin (mg/dL) dreimal abgezogen wird. (normal < 10µg/dl).

<b>Haut</b>	Blaue Fingernagellunulae, Lipome
<b>Neuro-Psychiatrisch</b>	Kopfschmerzen, Rigor, Tremor, Ataxie, Brady- und Dysinesien, Schlaganfallähnliche Episoden, Hemiparese, Krampfanfall, Dysarthrie, Apathie, Dysphagie, Hypersalivation, stereotypes Verhalten, Störungen des Gedächtnis und der Wahrnehmung, Psychose, Verhaltensauffälligkeiten, kognitive Einschränkungen
<b>Hämatologisch</b>	Hämolytische Anämie
<b>Knochen und Gelenke</b>	Osteoporose, Osteomalazie, frühe Gelenkdegeneration
<b>Herz</b>	Kardiomyopathie, Herzrhythmusstörungen, autonome Dysfunktion, Synkopen
<b>Gastrointestinal</b>	Cholelithiasis, Hypersalivation, Pankreatitis
<b>Endokrin</b>	Wachstumsstörungen, verzögerte Pubertätsentwicklung, Dysmenorrhö, Fertilitätsstörung, Hypoparathyreoidismus
<b>Niere</b>	Tubuläre Dysfunktion (Fanconi Syndrom, tubuläre Azidose, Aminoazidurie), Nephrolithiasis, nephrocalcinose, hämaturie, Hyperoxalurie
<b>Immunsystem</b>	Lupus Like Syndrom Positive antinukleäre Antikörper Lymphadenopathie und Fieber Polymyositis

Abbildung 2: Weitere mögliche Organmanifestationen bei einem Morbus Wilson im Kindesalter

## Therapie

Ziel der Therapie ist die Remission im Sinn eines vollkommenen Auflösens des klinischen Beschwerdebilds und Normalisierung der Leberfunktionsparameter, üblicherweise über den Zeitraum eines Jahres.

Zur Normalisierung der Kupferakkumulation ist eine Chelatortherapie notwendig, die freies Kupfer aus dem Serum entfernt und zur renalen Ausscheidung führt. Durch Bildung eines nierengängigen Kupferchelatkomplexes mobilisieren Chelatbildner die Kupferdepots.

Zink blockiert die Aufnahme von Kupfer über den Darm (<6 Jahre 2x25mg tgl; 6-16 Jahre 3x25mg, über 16J (oder 57kg) 3x50mg tgl). Eine Zinktherapie wird in der Regel bei asymptomatischen Patienten und positiven Familienmitgliedern durchgeführt unter Überwachung der Ausscheidung und Leberfunktionsparameter. Ein Anstieg der Kupferausscheidung unter Therapie mit Zink sowie Symptome und/oder abnormale Leberwerte erfordern meist den Beginn einer Chelatortherapie.

Initial kann zusätzlich eine kupferarme Diät empfohlen werden. Grundsätzlich ist eine Reduktion des täglichen Kupferkonsums unter 1mg/d durch Vermeidung von Meeresfrüchten und Innereien, vor allem Leber, und moderatem Konsum von Schokolade, Nüssen, Bohnen, Pilzen und Trockenfrüchten für die meisten Patienten ohne Schwierigkeiten möglich.

In der Initialphase wird üblicherweise mit D-Penicillamin 10-20mg/kg tgl. einschleichend behandelt, bei Unverträglichkeit mit Trientinen, welche deutlich seltener mit Nebenwirkungen behaftet sind.

Typische unerwünschte Penicillaminwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen, Sodbrennen, Bauchschmerzen und Durchfälle (selten bis zur gastrointestinalen Blutung), seltener hämatologische Komplikationen wie Panzytopenie oder medikamentenassoziierte Agnulozytose, nephrologische Probleme wie Proteinurie und Hämaturie sowie seltener neurologische Auffälligkeiten (Myasthenes Syndrom), weiterhin Haut und Schleimhautveränderungen und allergische Reaktionen. Demgegenüber sind bei Trientinen hämatologische und neurologische Nebenwirkungen (sideroblastische Anämie, Tremor, Dystonie) sowie Übelkeit und Hautveränderungen seltener. Die Wirksamkeit von Trientin ist mit der von D-Penicillamin vergleichbar.

Bei neurologischen Auffälligkeiten der neu aufgetretenen neurologischen Zeichen sollte die Chelatortherapie noch langsamer eingeschlichen oder die Dosis vorübergehend reduziert werden, da zusätzlich freigesetztes Kupfer zu weiteren Schädigungen führen kann.

Bei fortgeschrittener Erkrankung müssen neben der Chelatortherapie auch Symptomkontrolle sowie Prävention von Komplikationen gezielt durchgeführt werden. Hierzu zählen bei Leberzirrhose und portaler Hypertension Ösophagusvarizen, die leitliniengerecht behandelt werden (Gummibandligaturen, medikamentöse Drucksenkung). Neurologische Symp-

tomkontrolle kann auf Parkinsonoide Symptome abzielen, z .B. mit Carbidopa/Levodopa, ebenso Behandlung der Dystonien mit Anticholinergika und/oder Injektionen mit Botulinum Toxin. Für psychiatrische Symptome werden neben Serotonin Reuptake Inhibitoren häufig Neuroleptika eingesetzt.

## Monitoring

Das Monitoring erfolgt initial in der Regel wöchentlich, nach Therapieansprechen werden die Intervalle bis zu 3-6 Monaten gestreckt. Die Auflösung des Kayser-Fleischer-Rings wird mittels Spaltlampenuntersuchung in jährlichen Abständen beobachtet.

Zur klinischen Beurteilung und zum Ausschluss von therapieassoziierten Komplikationen ist eine regelmäßige Kontrolle der Laborparameter (Blutbild, Elektrolyte, Leberfunktionsparameter, Urinstatus, Kreatinin, Eisenstatus) erforderlich. Insbesondere unter der Therapie mit D-Penicillamin sollte ein engmaschiges Monitoring erfolgen. Es werden regelmäßige Kontrollen des Blutbildes (von anfänglich 1 bis 2 Wochen, vom 3. Monat an in Abständen von max. 4 Wochen) angeraten. Muss die Behandlung aufgrund von Blutbildveränderungen oder wegen eines entsprechenden Harnbefundes abgebrochen werden, so müssen diese Patienten auch weiterhin bis zur Normalisierung des Befundes konsequent überwacht werden.

Zum Monitoring gehört neben der Therapieüberwachung auch die Überwachung der „Entkupferung“ mittels Kupferausscheidung im 24h Sammelurin. Hier wird nach initial hohen Ausscheidungswerten (oft >1000 µg/24h) eine Erhaltungstherapie mit 200-500µg/24h (entspricht 3-8µmol/24h) angestrebt.

Bei zu niedriger Kupferausscheidung wird bei inzwischen normalisierten Leberfunktionsparametern zumeist von einer Überdosierung der Chelatbildner ausgegangen, bei anhaltend oder erneut pathologischen Leberfunktionsparametern sollte eine Unterdosierung bzw. unzureichende Therapieadhärenz vermutet werden.

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

## Prognose und Ausblick

Unter adäquater Therapie ist die Prognose des Morbus Wilsons gut, allerdings besteht insbesondere in der Manifestation mit akutem Leberversagen eine hohe Mortalität. Indikation zur Transplantation besteht in der Regel nur in der fulminanten Manifestation oder bei Zirrhose nach langem Krankheitsverlauf. Trientine sind in der Therapie gut verträglich und sicher. Neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten erlauben in der Mehrzahl der Fälle eine wenig invasive, rasche und spezifische Diagnose, sowie eine weitgehend normale Lebensführung bei guter Krankheitskontrolle.

*Literatur beim Verfasser*

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Jan de Laffolie, MME, MA

Pädiatrische Gastroenterologie  
Zentrum für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin

Abt. Allgemeine Pädiatrie  
Universitätsklinikum Gießen  
Feulgenstr. 10-12  
35392 Gießen  
www.ukgm.de

■ Weitere Informationen:  
www.morbus-wilson.com

www.aasld.org/sites/default/  
files/2022-04/  
Wilson-Disease2009.pdf

www.journal-of-hepatology.eu/  
article/  
S0168-8278(11)00812-9/pdf  
www.gpgg.eu/leitlinien



# Die Gentherapie: Eine neue Perspektive für Patienten mit Hämophilie A

## Der Weg des Patienten zur Gentherapie

- 1.** Erstgespräch Ärztin/ Patient
- 2.** AAV5-Test zur Überprüfung der Eignung
- 3.** Ausführliche Aufklärung/ Untersuchung
- 4.** Der Tag der Infusion/ Dosierung
- 5.** Wöchentliches Follow-up in den ersten 26 Wochen nach der Infusion, danach alle 2-4 Wochen nach Ermessen der Ärzt:innen bis zum Ende des ersten Jahres.<sup>1</sup>
- 6.** Danach Routinevorstellung im Zentrum

## Einleitung

Die Gentherapie könnte für einige Hämophilie-Patienten einen sinnvollen therapeutischen Ansatz darstellen. Vor allem ältere Patienten haben oft eine leidvolle Krankengeschichte hinter sich. Bis in die Mitte des 20. Jahrhunderts 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 einen großen Therapiefortschritt, der eine Teilhabe am normalen Leben ermöglichte. In den 1990er Jahren kamen erstmals gentechnisch hergestellte Faktorenkonzentrate auf den Markt. Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten und den sog. „Faktor-Non-Replacement-Therapien“, die subkutan appliziert werden können, zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte, sogenannte EHL-Faktorprodukte (Extended-Half-Life) angewendet. Durch den Einsatz von diesen Faktorprodukten 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. Daneben wird intensiv an neuen Medikamenten geforscht, die die Gerinnungssituation der Patienten noch stabiler halten soll, wie z. B. die Hemmung von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) oder Antithrombin, und die Gentherapie, die seit 2022 für die Hämophilie A (Valoctocogen roxaparvovec) und seit 2023 auch für die Hämophilie B (Etranacogen Dezaparvovec) erstmalig zugelassen worden ist. Viele Patienten erhoffen sich dadurch nicht nur eine noch bessere Kontrolle ihrer Erkrankung, sondern Heilung.

### Patientenbericht:

Im Spätsommer 2018 wurde ich von meinem Hämophilie-Behandler auf die Möglichkeit zur Teilnahme an einer Studie zur Gentherapie für meine schwere Hämophilie A angesprochen. Die Verabreichung der Gentherapie war dabei mit einer einfachen Infusion, die ein paar Stunden dauerte, eher unspektakulär. In den nachfolgenden Wochen und Monaten wurden dann regelmäßig meine Faktor VIII-Spiegel und vor allem meine Leberwerte kontrolliert. Meine Faktor VIII-Spiegel stiegen sehr schnell an, so dass ich schon ca. vier Wochen nach Infusion der Gentherapie meine Prophylaxe beenden konnte und bis zum heutigen Tag auch nicht mehr durchführen mußte. Dafür stiegen aber auch direkt zu Beginn der Therapie meine Leberwerte deutlich an.

Meine Studienärzte hatten mich schon vor der Behandlung auf diese Möglichkeit und die einer dann notwendigen immunsuppressiven Therapie hingewiesen. Nach ca. vier Monaten hatten sich die Leberwerte wieder normalisiert - wobei ich die erhöhten Leberwerte eigentlich nicht wahrgenommen habe. Aktuell liegt meine Therapie jetzt vier Jahre zurück, meine Faktor VIII-Spiegel liegen noch alle im Normbereich. Blutungsereignisse für die ich früher Faktor VIII hätte substituieren müssen gab es in diesen vier Jahren nach Beginn der Gentherapie nicht mehr. Ich musste sogar aufgrund eines Knochenbruches an der Hüftgelenkspfanne vorübergehend Heparin zur Thromboseprophylaxe spritzen. Meine Ärzte hatten mich darauf hingewiesen, dass bei mir die Therapie extrem gut angeschlagen hat. Trotz der vielen Laborkontrollen, der zeitweise erhöhten Leberwerte und der damit verbundenen Cortisoneinnahme würde ich die Gentherapie sofort wieder machen, denn das Gefühl eine Zeitlang von der Krankheit befreit zu sein ist wirklich großartig.

## Wie wirkt die Gentherapie mit Valoctocogen roxaparvovec bei Hämophilie A?

Bereits seit 2005 werden Gentherapiestudien auch für Patienten mit Hämophilie durchgeführt. Beim Faktor VIII (FVIII)-Mangel fehlt ein Eiweiß, das in der Leber bzw. hochspezialisierten Leberzellen, den sogenannten Sinusendothelzellen, gebildet wird. Man schleust deshalb in die Leberzellen eine neue, funktionsfähige Kopie des fehlenden Gens mittels Gentransfer ein, das die Information enthält, diesen Gerinnungsfaktor 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. Andere 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 funktionale genetische Material in die Zel-



Prof. Dr. med.  
Johannes Oldenburg



Dr. med. Georg Goldmann

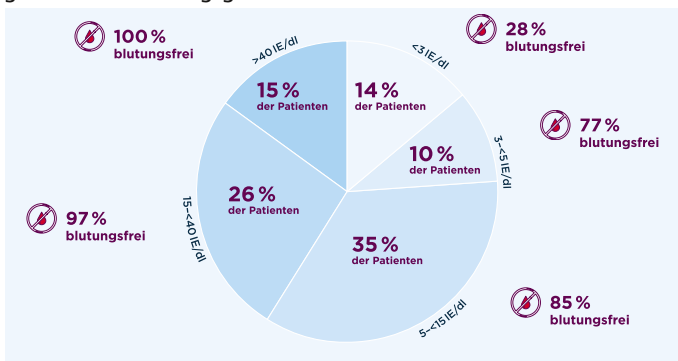
len des Patienten eingebracht wird, die dann wieder in den Körper zurückgegeben werden, und die Gen-Editierung, bei der eine Änderung an der ursprünglichen DNA vorgenommen wird. Diese Technik ermöglicht es, die ursprüngliche DNA zu reparieren oder neue DNA an einer bestimmten Stelle einzufügen. Derzeit werden die Gen-Editierungs-Methoden ZFN (Zinkfinger-nukleasen) und CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) erforscht. Beim Gentransfer mit Valoctocogen roxaparovec wird mittels einer einmaligen intravenösen Infusion das neue funktionsfähige

Gen in den Körper bzw. das Zielorgan eingebracht. 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 Adeno-assoziierte Viren (AAV). Für den Gentransfer bei der Gene Editing-Methode werden Lentiviren verwendet. Der therapeutische Vektor ist so konzipiert, dass das funktionsfähige Gen auf ein anvisiertes Gewebe ausgerichtet wird. Bei Hämophilie A ist dieses Ziel die Leber, da die Leber die Proteine herstellen kann, die für die Blutgerinnung benötigt werden. Das neue funktionsfähige Gen wird in den Zellkern eingebracht. 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.

### Warum muss vor Durchführung der Gentherapie auf Antikörper gegen die Genfähre getestet werden?

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 Gentherapie-Patienten vor der Behandlung daraufhin untersucht, ob bei ihnen Antikörper gegen ein spezifisches Vektor-Virus vorliegen. Die Seroprävalenz gegen AAV5 liegt bei ca. 35 % der Hämophilie-Patienten und kann regional unterschiedlich ausgeprägt sein – in Deutschland bei ca. 28 % (Klamroth et al., 2022).

Abbildung 1: FVIII-Aktivitätslevel nach 2 Jahren und Auswirkungen auf das Blutungsgeschehen:



Mahlangu J., et al. Vorgestellt auf dem EAHAD Virtual Congress 2022

### Welche Studiendaten liegen vor?

Bereits im Frühjahr 2022 veröffentlichte ein internationales Wissenschaftlerteam in Kooperation mit dem Pharmaunternehmen BioMarin Pharmaceutical die Zwischenergebnisse einer laufenden Phase III Studie (Ozelo MC et al. (2022): Valoctocogen Roxaparovec Gene Therapy for Hemophilia A) im New England Journal of Medicine. In dieser weltweit größten Gentherapiestudie zur Hämophilie A wurden 134 Probanden mit schwerer Hämophilie A eingeschlossen. Die Studienergebnisse zeigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit dieser Gentherapie innerhalb der ersten 104 Wochen nach der einmaligen Behandlung der 134 Probanden. Hierbei hatten im zweiten Jahr nach Therapiebeginn 90 % der Studienteilnehmer entweder keine behandelten Blutungen oder weniger behandelte Blutungen als bei einer Standard-FVIII-Prophylaxe. Zwischenzeitlich wurden aus dieser Studie auch 3-Jahresdaten veröffentlicht, die zeigen, dass durch Faktorspiegel im Bereich der milden Hämophilie 73% der Patienten keine Blutung hatten und 92% nicht auf eine prophylaktische Behandlung zurückkehren mussten. Dies geht in den Studien einher mit einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität. Bei Patienten mit längerer Beobachtungszeit kam es zu einem langsamen Absinken der Faktorspiegel (Abb. 1). Die Phase 1/2 Studien haben bisher eine durchschnittliche Wirksamkeit von mindestens 6 Jahren nachgewiesen. (Data on file BioMarin, vorgestellt auf dem ISTH 2022).

Bei den Nebenwirkungen fand sich am häufigsten eine Erhöhung der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase (ALT)-Spiegel). Diese Erhöhungen der ALT-Spiegel, die auch bei den Studien der Gentherapie der Hämophilie B beobachtet wurden, traten bei ca. 80 % der Patienten mit einer Hämophilie A auf und konnten mit immunsuppressiver Therapie behandelt werden. Diese Erhöhung trat nach 4-16 Wochen nach dem Gentransfer auf. Sollte es zu einem ALT-Anstieg kommen, so ist eine Überprüfung und die Abklärung möglicher anderer Ursachen sofort anzuraten. Sollten keine anderen Ursachen für den ALT-Anstieg gefunden werden, muss eine Kortikosteroidbehandlung eingeleitet werden. Bei Erfolg sollte die Dosis schrittweise ausgeschlichen werden. Eine Rücksprache zur Dosis, Art des Kortikosteroids bzw. Immunsuppressivums sollte immer in enger Absprache mit einem in der Gentherapie erfahrenen Zentrum (Hub: siehe unten) erfolgen.

### Voraussetzungen für eine AAV-Vektor-basierte Gentherapie:

- Schwere Hämophilie A (FVIII<1%)
- Alter ≥ 18 Jahre
- Keine Hemmkörper gegen FVIII (aktuell positiver Hemmkörper oder auch Hemmkörperanamnese)
- Keine aktiven akuten oder unkontrollierten chronischen Infektionen
- Keine Lebererkrankungen
- Keine Antikörper gegen den Adeno-assoziierten Virus Serotyp 5 (AAV5)

### Was sollte vor einer Gentherapie abgeklärt werden?

Besonders wichtig ist ein ausführliches Aufklärungsgespräch mit dem Patienten und ggf. auch seiner Familie über Risiken, Möglichkeiten, Erwartungen und den Ablauf einer Gentherapie einschließlich der Nachsorge. Sollte der Entschluss zur Gentherapie feststehen, müssen einige Voruntersuchungen erfolgen. Zur Durchführung des AAV-Antikörpertests (siehe oben) muss eine Einwilligung des Patienten eingeholt, eine Registrierung im sog. UBC Portal durchgeführt, Proberöhrchen angefordert und die Probe an ein Speziallabor verschickt werden. Außerdem sollten im Zentrum Leberfunktionstests (ALT, AST) möglichst an mindestens 2 unterschiedlichen Untersuchungstagen (innerhalb von 6 Monaten vor geplanter Therapie) und eine Ultraschall-Elastographie sowie eine Sonographie der Leber erfolgen. Hat der

Patient sämtliche Kriterien zur Durchführung einer Gentherapie erfüllt, so kann das dosierende Zentrum (Hub, siehe unten) kontaktiert und der Patient dort vorgestellt werden. Bei Bedarf, insbesondere wenn die erste AAV-Testung bereits mehr als 3 Monate zurückliegt, kann vor Gentransfer sicherheitshalber eine zweite AAV-Testung erfolgen.

Weiterhin sollte mit dem Patienten auch über die Zeit nach der Gentherapie gesprochen werden. Die Lebergesundheit ist durch einen insgesamt gesunden Lebensstil zu fördern. Hierzu sollte insbesondere mindestens ein Jahr nach erfolgter Gentherapie auf Alkohol oder andere leberschädliche Substanzen verzichtet werden. Die Einnahme von Arzneimitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln sollte nur nach Rücksprache mit den behandelnden Ärzten erfolgen. Ebenso müssen die Patienten und die Lebenspartner der Patienten dazu bereit sein, mindestens für eine Zeit von 6 Monaten eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sie sollten eine zuverlässige Verhütungsmethode benutzen. Hiermit soll das theoretische Risiko ausgeschlossen werden, dass das Faktor-VIII-Gen aus der Gentherapie-Behandlung des Vaters an ein Kind weitergegeben werden könnte. Aus demselben Grund dürfen männliche Patienten mindestens 6 Monate lang keinen Samen spenden.

### Wie arbeiten die Hämophiliezentren bei der Gentherapie zusammen?

Durch die Implementation eines sogenannten „Hub and Spoke-Modells“ soll zukünftig eine Wohnort- und Hämophiliezentrum unabhängige integrierte Netzwerkversorgung für alle Patienten möglich sein, die sich zu einer Gentherapie entschließen. Beim Hub and Spoke-System wird eine zentrale Behandlungseinheit als Nabe (Hub) im Sinne eines schon in der Gentherapie erfahrenen Behandlungszentrums eingerichtet, auf die alle weniger erfahrenen Behandlungszentren als Speiche (Spoke) zulaufen bzw. zugreifen können. Die zentrale Behandlungseinheit, also die Nabe (Hub), sollte über Erfahrung mit Gentherapiestudien und/oder Spezialisten mit besonderer Expertise verfügen, die ein Fachwissen in der Gentherapieforschung, -ausbildung und -überwachung, einschließlich Laborüberwachung, sicherstellen können. Das Hub and Spoke-Modell zielt darauf ab, eine abgestufte Versorgung im Rahmen von Kliniknetzwerken zu fördern, damit ein vollständiges Betreuungspaket – unabhängig von der regionalen Versorgungssituation des Patienten – bereitgestellt werden kann. Das dosierende Zentrum versteht sich in dieser Konstellation als eine Art „Service-Provider“. Das zuweisende Zentrum bleibt das behandelnde Heimatzentrum des Patienten. In diesem Zusammenhang hat die Arbeitsgruppe Gentherapie der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) den Einsatz von elektronischen Dokumentationsmitteln empfohlen, damit die Informationen zwischen allen Beteiligten ausgetauscht werden können.

### Wie sieht der praktische Ablauf einer Gentherapie aus?

Die Gentherapie erfolgt als einmalige intravenöse Therapie. Diese dauert üblicherweise 2–5 Stunden und sollte in Zentren erfolgen, die bereits Erfahrung im Umgang mit dieser Medikation haben (Hub-Zentren). Die Infusion wird von den meisten Patienten gut vertragen, so dass die Therapie ambulant verabreicht werden kann. Mögliche infusionsbedingte Reaktionen können während oder kurz nach der Infusion auftreten (z. B. Hautreaktionen (Ausschlag, Juckreiz), Reaktionen der Atemwege (Atembeschwerden, Niesen, Husten, Rhinitis etc), gastrointestinale Beschwerden, Blutdruckanstieg oder-abfall, Tachykardie, Muskel- und Rückenschmerzen, Fieber oder Schüttelfrost). Die beschriebenen Nebenwirkungen sind nach kurzer Unterbrechung der Infusion bzw. nach Gabe von Antihistaminika, Kortikosteroiden und/oder Antiemetika rückläufig und gut kontrollierbar.

Abbildung 2: Bestimmung des Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT)-Spiegels und der Faktor VIII-Aktivität wie folgt:<sup>1</sup>

Die ersten 26 Wochen	Wöchentlich <sup>1</sup>
Wochen 26–52 (1. Jahr)	Alle 2 bis 4 Wochen <sup>1</sup>
1. Jahr bis Ende 2. Jahr	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle 3 Monate bei Patienten mit Faktor VIII-Aktivitätswerten &gt; 5 IE/dl<sup>1</sup></li> <li>• Häufigere Überwachung bei Patienten mit Faktor VIII-Aktivitätswerten <math>\leq</math> 5 IE/dl in Betracht ziehen und die Stabilität der Faktor VIII-Werte und Anzeichen von Blutungen berücksichtigen<sup>1</sup></li> </ul>
Nach dem 2. Jahr	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle 6 Monate bei Patienten mit einer Faktor VIII-Aktivität von &gt; 5 IE/dl<sup>1</sup></li> <li>• Häufigere Überwachung bei Patienten mit Faktor VIII-Aktivitätswerten <math>\leq</math> 5 IE/dl in Betracht ziehen und die Stabilität der Faktor VIII-Werte und Anzeichen von Blutungen berücksichtigen<sup>1</sup></li> </ul>

*HINWEIS: Eine Anpassung der Überwachungshäufigkeit kann in Abhängigkeit von der individuellen Situation angezeigt sein.<sup>1</sup>*

### Wie sieht die medizinische Begleitung nach erfolgter Gentherapie aus?

Vor Beginn einer Gentherapie sollte die Bereitschaft zur Teilnahme an den Kontrollterminen mit dem Patienten besprochen werden. Während der ersten 6 Monate erfolgen die Laborkontrollen (insbesondere ALT-Spiegel, FVIII-Spiegel) in wöchentlichen, und anschließend von Monat 6–12 in 2–4-wöchentlichen Abständen (Abb. 2). Gerade in den ersten Wochen nach Gentherapie ist es wichtig, den Anstieg der FVIII-Aktivität zu erfassen, bevor die Prophylaxe mit FVIII beendet werden kann. Weitere Kontrollen sind in 3-monatigen und nach 2 Jahren in 6-monatigen Abständen vorgesehen. Häufigere Kontrollen sind dann erforderlich, wenn es zu einem Anstieg der Leberenzyme (ALT-Spiegel) oder Abfall der FVIII-Aktivität kommt. Bei einer Erhöhung der Leberenzyme (ALT-Spiegel) muss schnellstmöglich eine Kortikosteroidtherapie eingeleitet werden (siehe oben). Wenn es zu einem deutlichen Abfall der FVIII-Aktivität kommt, muss das Vorgehen im Blutungsfall bzw. die Wiederaufnahme einer FVIII-Prophylaxe diskutiert werden. Da viele Patienten weiter vom Hämophiliezentrum entfernt wohnen, müssen nicht alle Termine im Zentrum wahrgenommen werden, sondern die Blutentnahmen können in Absprache auch zu Hause über eine sogenannte „Flying-nurse“ erfolgen.

### Was bedeutet eine Gentherapie für den Hämophilie-Patienten?

Die Gentherapie in der Hämophilie stellt ein blutungsfreies Leben ohne regelmäßige medikamentöse Prophylaxe in Aussicht und kann die Lebensqualität des Patienten erheblich verbessern. Viele Patienten stehen dem neuen genbasierten Therapieansatz bisher positiv gegenüber. Ob Gentherapien zum Standard für Hämophilie-Patienten werden können oder nur für einige Betroffene geeignet sind, wird letztendlich die längerfristige Anwendung in der klinischen Praxis zeigen.

#### Informationen

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



# Behandlung des Grauen Stars und der Alterssichtigkeit mit Intraokularlinsen



Dem Alterungsprozess der Augen kann im Anfangsstadium noch mit einer Sehhilfe begegnet werden. Die Alterssichtigkeit (Presbyopie) macht sich meistens zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr mit Einschränkungen in den Nahsichtbereichen bemerkbar. Die Fernsicht ist nicht beeinträchtigt. Als ursächlich gelten ein altersbedingter Elastizitätsverlust der Linse. Auch die Linsentrübung (Katarakt oder Grauer Star), die im fortgeschrittenen Alter fast alle Menschen betrifft, beruht in den meisten Fällen auf einer altersbedingten Verlangsamung des Stoffwechsels innerhalb der Augenlinse. Die derzeit einzige Behandlungsmöglichkeit ist ein operativer Eingriff. Bei der Kataraktoperation wird die durch den Grauen Star eingetrübte Linse minimal-invasiv durch eine Kunstlinse ersetzt.

## Einleitung

Die implantierte Intraokularlinse (IOL) sollte neben den medizinischen Aspekten auch den Bedürfnissen und Erwartungen des Patienten gerecht werden. In den meisten Fällen wird die Kunstlinse nach Entfernung der natürlichen Linse im Rahmen der Operation des Grauen Stars implantiert – kann aber auch zusätzlich zur natürlichen Linse eingesetzt werden. In bestimmten Fällen kann auch ein refraktiver Linsentausch erfolgen, um einen Sehfehler zu korrigieren. Es wird angenommen, dass weltweit über eine Milliarde Menschen unter einer Verschlechterung ihres Sehvermögens aufgrund von Alterssichtigkeit leiden [1]. Bei diesem eigentlich normalen Alterungsprozess verliert die natürliche Augenlinse langsam an Elastizität – und somit die Fähigkeit, ihre Form zu ändern und sich auf verschiedene Entfernungen einzustellen. Erste Symptome können sich schon ab dem 40. Lebensjahr bemerkbar machen. Anfänglich können dem Patienten Lese- oder Gleitsichtbrillen verordnet werden. Im weiteren Verlauf des Alterungsprozesses kommt es häufig jedoch zusätzlich zu einer langsam fortschreitenden Eintrübung der Linse. Dies geschieht meist schleichend und führt zu einer unscharfen und verschwommenen Sicht. Häufig wird die Umwelt wie durch einen Schleier oder Nebel mit zunehmend verblassenden Farben wahrgenom-

men. Wesentlich seltener kann eine Katarakt auch angeboren sein oder sich im späteren Leben durch genetische Faktoren oder Umweltfaktoren entwickeln (erworbene Katarakt). Bei den meisten Patienten steht jedoch die altersabhängige Linsentrübung im Vordergrund. Der demographische Wandel lässt eine weitere Zunahme betroffener Patienten erwarten.

Unabhängig vom Alterungsprozess der Augenlinse kann ein Astigmatismus (umgangssprachlich: Hornhautverkrümmung) das Sehvermögen beeinträchtigen. Die unregelmäßig geformte Hornhaut hat eine verzerrte Wahrnehmung zur Folge. Bei einer Hornhautverkrümmung liegen die einfallenden Lichtstrahlen auf dem Brennpunkt der Netzhaut nicht senkrecht aufeinander. Werden die Lichtstrahlen nicht in einem Punkt gebündelt, wird das Gesehene unscharf auf der Netzhaut abgebildet.

## Kataraktoperation – eine etablierte Standardbehandlung

Unbehandelt kann ein Grauer Star im Endstadium zur Erblindung führen. Die einzige Therapieoption ist der Linsenaustausch. Mit rund 800.000 Eingriffen pro Jahr zählt die Kataraktoperation heute zu den häufigsten und effektivsten Standardoperationen in Deutschland [2]. Bei diesem minimal-invasi-



Prof. Dr. med.  
Ramin Khoramnia

ven Eingriff, der meist ambulant und in örtlicher Betäubung erfolgt, wird die natürliche Linse aus dem Auge entfernt und durch eine Kunstlinse ersetzt. Dabei wird die körpereigene Linse mit einer Ultraschallsonde zertrümmert und anschließend abgesaugt (Phakoemulsifikation). Der Eingriff erfolgt über eine zentrale Öffnung im vorderen Kapselsack. Die Intraokularlinse (IOL) wird in den leeren Kapselsack eingesetzt und positioniert. Wie bei jedem operativen Eingriff kann auch eine IOL-Implantation mit möglichen Komplikationen und Risiken verbunden sein. Mögliche Komplikationen sind Blutungen, Verletzungen der Hornhaut (mechanisch oder thermisch), Druckabfall im Auge (Hypotension) und ein Einreißen des Kapselsacks. Die häufigste postoperative Komplikation ist der „Nachstar“- eine Trübung der hinteren Seite des Kapselsacks. Die Komplikationsrate ist jedoch insgesamt sehr gering. Neben der Expertise des Behandlers sind grundlegende augenärztliche Voruntersuchungen für den Operationserfolg von besonderer Relevanz. Eine gründliche Diagnostik der allgemeinen Augengesundheit und eine Reihe von Voruntersuchungen sind zwingend erforderlich. Wichtig ist auch eine präzise Vermessung des Auges, um die passende Brechkraft der IOL auszuwählen.

Neben der augenärztlichen Untersuchung ist ein ausführliches Beratungsgespräch zu empfehlen, um den Wünschen und Vorstellungen des Patienten bei der Auswahl der IOL gerecht zu werden. Es stehen unterschiedliche Intraokularlinsen zur Verfügung, die je nach eingesetzter Technologie bei der Optik mehr Unabhängigkeit von der Brille ermöglichen:

- asphärische Intraokularlinsen zeichnen sich durch besonders gute optische Eigenschaften aus,
- torische Intraokularlinsen werden häufig bei Patienten mit mäßigem bis starkem Astigmatismus implantiert,
- EDoF-Linsen erzeugen einen „langgezogenen“ Brennpunkt,
- Multifokallinsen erzeugen zwei oder mehr Brennpunkte.

Als Standardversorgung werden bei Kataraktoperationen Monofokallinsen eingesetzt. Diese erzeugen einen einzigen, präzisen Brennpunkt und ermöglichen zwar ein scharfes Sehen in einem bestimmten Bereich - meist in der Ferne - für alle anderen Sehbereiche wird aber weiterhin eine Brille benötigt. Das gilt für den mittleren Sehbereich (z. B. Tätigkeiten am Computer) und den Nahbereich (z. B. Lesen). Für viele Menschen sind Sehhilfen allerdings oftmals ein lästiges Übel: Die Brille beschlägt und schränkt bei sportlichen Aktivitäten ein oder ist nicht auffindbar. Entsprechend groß ist bei vielen Patienten der Wunsch nach einem Leben ohne Sehhilfe. Presbyopie-korrigierende IOL können im Rahmen einer Kataraktoperation eingesetzt werden und aufgrund ihrer spezieller Optik-Technologien zu mehr Unabhängigkeit von Sehhilfen beitragen.

## Intraokularlinsen mit unterschiedlicher Optik (Abb.1)

### EDOF-IOL

Linsen mit erweiterter Tiefenschärfe (Abb. 2 a), sogenannte „enhanced depth of focus-Intraokularlinsen“ (EDOF-IOL), verfügen wie die Monofokallinsen nur über einen einzigen Brennpunkt. Durch besondere Optik-Technologien (wie z. B. die Wellenfrontmodulation) wird das Licht auf der Netzhaut so verteilt, dass der Brennpunkt gewissermaßen „langgezogen“ wird [3, 4].

Abbildung 1:

Sehbereich / Sehqualität	Monofokal-Linsen	EDOF-Linsen	Trifokal-Linsen
Sehen in der Ferne	✓	✓	✓
Sehen im Armlängenbereich (66cm)		✓	✓
Sehen in der Nähe (40cm)			✓
Minimale Halos & Blendung			
Korrektur Hornhautverkrümmung	✓	✓	✓

Patienten benötigen üblicherweise eine Brille, um in dieser Entfernung scharf zu sehen  
 ✓ Patienten benötigen üblicherweise keine Brille, um in dieser Entfernung scharf zu sehen  
 \* Patienten nehmen visuelle Phänomene wie Lichtböe (Halos) um helle Lichtquellen wahr.

Dadurch wird die Tiefenschärfe erweitert und Patienten ein kontinuierlich erweiterter Sehbereich ermöglicht – eine ergänzende Sehhilfe wird bei dieser Kunstlinse weitgehend nicht mehr benötigt. EDOF-IOL werden im klinischen Alltag bereits erfolgreich implantiert. Die Studienergebnisse [3,4] zeigen einheitlich, dass Patienten mit einer EDOF-IOL zusätzlich zur Fernsicht auch im mittleren Sehbereich wieder gut und scharf sehen können. Im Nahbereich wird ein funktionales Sehen ermöglicht. Für sehr detailreiche Arbeiten in der Nähe ist oftmals weiterhin eine zusätzliche Lesebrille erforderlich. EDOF-IOL bieten die gleiche und hohe Sehqualität wie Standard-Monofokallinsen und bieten daher auch unter schlechten Lichtverhältnissen Sicherheit durch gutes Sehvermögen [3, 4]. EDOF-IOL sind auch als torische Variante verfügbar, mit denen gleichzeitig eine zusätzlich bestehende Hornhautverkrümmung korrigiert werden kann.

### Trifokale IOL

Trifokallinsen (Abb.2 b) erzeugen drei Brennpunkte: Für die Fernsicht, den mittleren Bereich und die Nähe. Das ins Auge einfallende Licht wird auf der Netzhaut auf diese drei Brennpunkte verteilt. Dadurch entsteht im Gehirn schließlich das Gesamtbild. Mit Trifokallinsen können Patienten daher in der Regel von der Nähe bis zur Ferne ohne Brille scharf sehen [5-7]. Dabei unterscheiden sich die derzeit verfügbaren Trifokallinsen u. a. hinsichtlich ihres Brennpunktes für den mittleren Sehbereich.

Abbildung 2:



a. AcrySof IQ Vivity als Beispiel für eine Linse mit erweiterter Tiefenschärfe (EDOF-IOL)



b. exemplarisch die Trifokallinse AcrySof IQ PanOptix.

Je nach Optik-Technologie wird der Brennpunkt für den mittleren Bereich in 80 oder in 66 cm Entfernung erzeugt. Da die Entfernung von 66 cm in etwa der Armlänge einer Person mit durchschnittlicher Körpergröße entspricht, empfinden viele Menschen diesen „Armlängenbrennpunkt“ als angenehmeren bzw. komfortableren Arbeitsabstand als 80 cm [8]. Trifokallinsen sind in umfangreichen Studien gut untersucht und wurden bereits weltweit millionenfach implantiert [5–7]. Die meisten mit einer Trifokallinse versorgten Patienten können in der Ferne (Sport oder Fernsehen) als auch im Armlängenbereich (Computer/Tablet) und in der Nähe (Zeitung lesen) ohne Brille bewältigen – über 90 % der Patienten benötigen im Alltag gar keine unterstützende Sehhilfe mehr [6]. Entsprechend hoch ist auch die Patientenzufriedenheit – die meisten würden sich wieder für die gleiche Linse entscheiden. Aufgrund der beschriebenen Lichtverteilung auf die verschiedenen Brennpunkte können Trifokallinsen unter schlechten Lichtbedingungen mit bestimmten Sehstörungen (Lichthöfe (Halos) um Lichtquellen und einer erhöhten Blendempfindlichkeit) verbunden sein. Die meisten Patienten nehmen diese visuellen Nebeneffekte vermehrt in der Zeit nach dem Eingriff wahr. In der Regel lassen diese Nebeneffekte mit der Zeit nach bzw. werden nicht mehr als störend empfunden. Ohnehin sollten sich Patienten bei der Wahl einer Trifokallinse auf eine gewisse Gewöhnungsphase einstellen. Viele Patienten mit Trifokallinsen berichten, dass sich ihr Sehvermögen noch bis zu einem halben Jahr nach dem Eingriff verbessert habe. Wie EDOF-IOL sind auch Trifokallinsen in einer torischen Variante verfügbar, so dass auch Menschen mit vorbestehendem Astigmatismus zu einem guten Sehvermögen von nah bis fern und einem Leben ohne Brille verholfen werden kann.

### Welche Linse für welchen Patienten?

Der erste wesentliche Schritt bei der Wahl der Kunstlinse besteht darin, die Sehgewohnheiten und -präferenzen mit dem behandelnden Arzt zu besprechen. Für Patienten, die häufig Aktivitäten im Freien wie z. B. Sport betreiben und keine Probleme damit haben, gelegentlich auf eine Lesebrille zurückgreifen zu müssen, ist eine EDOF-IOL eine gute Wahl. Auch für Menschen, die nachts und bei schlechten Lichtverhältnissen Auto fahren (müssen), kann eine EDOF-IOL empfehlenswert sein, da diese Linse auch unter schlechten Lichtbedingungen eine hohe Sehqualität mit nur minimalen visuellen Nebeneffekten ermöglicht.

Besteht jedoch der Patientenwunsch über den gesamten Sehbereich von nah bis fern möglichst ohne eine Brille auszukommen und werden mögliche Lichtphänomene wie Lichthöfe oder eine er-

höhte Blendempfindlichkeit akzeptiert, so kann eine Trifokallinse empfohlen werden.

Grundsätzlich ist vor Implantation einer Kunstlinse zunächst eine umfassende Untersuchung der Augengesundheit erforderlich, Hornhaut und Netzhaut sollten sorgfältig geprüft werden. Insbesondere für Trifokallinsen ist eine gute Augengesundheit unerlässlich, damit mit diesen Linsen ein gutes Sehvermögen erzielt werden kann. Eine Versorgung mit EDOF-IOL kann auch bei leichten Veränderungen der Netzhaut oder der Hornhaut erwogen werden. Dies ist individuell nach augenärztlicher Untersuchung zu entscheiden. Die unterschiedlichen Optionen, Technologien und mögliche Risiken sollten gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden.

### Fazit

Die Katarakoperation mit Implantation einer Kunstlinse zählt zu den häufigsten und effektivsten Routineoperationen in Deutschland. Die Versorgung mit modernen Kunstlinsen ermöglicht Patienten ein hohes Maß an Sehkomfort und mehr Unabhängigkeit von der Brille – und damit eine deutliche Steigerung der Lebensqualität. Die Wahl der Linse sollte nach ausführlicher Untersuchung der Augen je nach Augengesundheit und Sehpräferenzen gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden [2].

### Literatur:

1. <https://www.gesundheitsinformation.de/alterssichtigkeit-presbyopie.html> (Zugriff: März 2023)
2. [https://www.dog.org/wp-content/uploads/2021/02/PM-DOG-2021-Sonderlinsen\\_September-2021\\_GS\\_F.pdf](https://www.dog.org/wp-content/uploads/2021/02/PM-DOG-2021-Sonderlinsen_September-2021_GS_F.pdf) (Zugriff: März 2023)
3. Lemp-Hull J, et al., A Prospective, Randomized, Controlled, Multi-Center Clinical Study of the AcrySof® IQ Extended Depth of Focus (EDF) IOL, unveröffentlichte interne Alcon Studie, TDOC-0055576, 29-Mar-2019.
4. Bala C, et al. Multi-country clinical outcomes of a new nondiffractive presbyopia-correcting intraocular lens. J Cataract Refract Surg. 2022;48:136-143.
5. Modi S, et al. Visual and patient-reported outcomes of a diffractive trifocal intraocular lens compared with those of a monofocal intraocular lens. Ophthalmology. 2021;128:197-207.
6. Bohm M, et al. Defocus curves of 4 presbyopia-correcting IOL designs: Diffractive panfocal, diffractive trifocal, segmental refractive, and extended-depth-of-focus. J Cataract Refract Surg. 2019;45:1625-1636.
7. Kohnen T, Herzog M, Hemkepler E, et al. Visual performance of a quadrifocal (trifocal) intraocular lens following removal of the crystalline lens. Am J Ophthalmol. 2017;184:52-62.
8. Lwowski C, et al. Visual and patient-reported factors leading to satisfaction after implantation of diffractive EDOF and trifocal intraocular lenses. J Cataract Refract Surg. 2022;48:421-428.

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Ramin Khoramnia, F.E.B.O.

Stellvertretender Ärztlicher Direktor und Leitender Oberarzt Augenklinik Universitätsklinikum Heidelberg  
Im Neuenheimer Feld 400  
69120 Heidelberg  
[www.klinikum.uni-heidelberg.de](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de)  
[www.lasik-hd.de](http://www.lasik-hd.de)

■ Weitere Informationen:  
[www.myalcon.com/de/cataract/](http://www.myalcon.com/de/cataract/)



# Die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie

Die X-chromosomale Adrenoleukodystrophie (X-ALD) ist die häufigste genetische Ursache für Erkrankungen der weißen Gehirnschicht (Leukodystrophien). Der Erkrankung liegt eine Störung im Stoffwechsel sehr langkettiger, gesättigter Fettsäuren zugrunde, deren pathogene Anreicherung in allen Organen und Körperflüssigkeiten zu schweren Funktionsstörungen, vor allem des zentralen und peripheren Nervensystems, der Nebennieren und der Gonaden führt. Internationale Studien deuten darauf hin, dass mit dem Wirkstoff Leriglitazon in absehbarer Zeit eine erste medikamentöse Therapieoption für betroffene Patienten zur Verfügung steht.



Prof. Wolfgang Köhler (li.) und Privatdozent Dr. Jörn-Sven Köhl, Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, Leitung pädiatrische Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Leipzig. (Foto: Stefan Straube UKL)

## Einleitung

Bei der X-ALD handelt es sich um eine peroxisomale Stoffwechselerkrankung, die insbesondere zu einer neurologischen und endokrinologischen Symptomatik führt. Die Erkrankung tritt mit einer Häufigkeit von 1 zu 5.000 bis 1 zu 15.000 auf und wird X-chromosomal-rezessiv vererbt. Betroffene Patienten zeigen Mutationen im ABCD1-Gen. Das Gen ist dafür verantwortlich, Fettsäuren mit einer sehr langer Kohlenwasserstoffkette in die Peroxisomen zu transportieren, wo sie anschließend abgebaut werden. Ist dieser Transport gestört, akkumulieren die überlangkettigen Fettsäuren und führen zu neurotoxischen Effekten. Bedingt durch die entzündlichen Demyelinisierungen präsentiert sich die Erkrankung hauptsächlich mit neurologischen Symptomen wie beispielsweise Ataxie, Paresen, Krampfanfällen, kognitiven Einschränkungen sowie Seh-, Hör- und Sprachstörungen. Bislang standen keine medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten für betroffene Patienten zur Verfügung. In einer weltweit kontrollierten Studie konnten jetzt erstmals positive Effekte von Leriglitazon auf die Krankheitsprogression und die Entwicklung der meist tödlich verlaufenden zerebralen Variante der Erkrankung gezeigt werden. Damit könnte neben einer bilanzierten Diät und der Stammzelltransplantation bei frühen zerebralen Formen erstmals auch eine pharmakologische Behandlungsoption für die X-ALD verfügbar sein.

## Klinische Verlaufsformen

Die klinische Symptomatik der X-ALD reicht von einer gutartigen spinalen Verlaufsform (Adrenomy-

eloneuropathie, AMN) mit spastischer Paraparese, distal symmetrischen sensiblen Störungen und Blasendysfunktion bis hin zu rasch progredienten zerebralen Verläufen mit entzündlichen Demyelinisierungen und schweren neurologisch-psychiatrischen Syndromen (siehe Tabelle). Die Erkrankung betrifft bevorzugt Männer aller Altersgruppen, aber auch etwa 50–70 % der heterozygoten weiblichen Genträger weisen klinisch relevante Symptome auf. Die Affektion der Nebennierenrinde führt bei ca. 70 % der Patienten zur Ausbildung eines Morbus Addison. Die Erstmanifestation kann krisenhaft sein und stellt daher insbesondere bei Indexpatienten oft eine lebensbedrohliche Komplikation der Erkrankung dar. Eine Nebenniereninsuffizienz oder zerebrale Entzündung kommt bei weiblichen Patienten nur extrem selten vor. Die Polyneuropathie kann sich bei männlichen wie weiblichen Patienten in brennenden Schmerzen in den Extremitäten oder einem Restless-Legs-Syndrom äußern. Im jungen Erwachsenenalter ist die Erkrankung eine der wichtigsten Differentialdiagnosen paraspastisch-ataktischer Syndrome in Abgrenzung zu chronisch-progredienten Verlaufsformen der multiplen Sklerose, spastischer Spinalparalyse oder Heredoataxien.

## Diagnostik

Auch vor dem Hintergrund neuer Therapieoptionen ist eine möglichst frühe Diagnosestellung für den weiteren Verlauf der Erkrankung entscheidend. In einigen Ländern ist die X-ALD bereits mit in das Neugeborenen-Screening aufgenommen worden. Die Diagnosestellung erfolgt bei bestehendem kli-



Prof. Dr. med. Wolfgang Köhler



Dr. med. Caroline Bergner

X-ALD Phänotyp	Beschreibung
Präsymptomatische Jungen	Biochemischer und/oder genetischer Diagnosenachweis ohne Hinweise für endokrine oder neurologische Auffälligkeiten; Entwicklung aller klinischen Phänotypen im weiteren Verlauf möglich. Häufig < 4. Lebensjahr, selten >40. Lebensjahr.
Nur Addison Syndrom	Nebenniereninsuffizienz ohne neurologische Symptome; regelmäßig spätere Entwicklung klinisch-neurologischer Phänotypen (meist AMN)
Kindlich-zerebrale ALD	Beginn 3.- 10. Lebensjahr mit Verhaltensauffälligkeiten, dann kognitive Defizite und rasch progrediente neurologische Symptome (Tetraparese, HN- Ausfälle, Erblindung, Ertaubung, Dysarthrie, Dysphagie): Lebenserwartung ca. 3 Jahre, arretierte Verläufe möglich (selten)
Adulte zerebrale ALD	Beginn 25.- 30. Lebensjahr mit Verhaltensauffälligkeiten, Psychosen, demenzielle Syndrome, später neurologische Defizite, Verlauf wie bei kindlicher ALD
Adrenomyeloneuropathie	Beginn 20.- 30. Lebensjahr mit langsam progredienter spastischer Paraparese, querschnittartige sensible Störungen auf thorakalem Niveau, Blasenstörungen, sexuelle Funktionsstörungen, polyneuropathische Symptome, rollstuhlpflichtig nach durchschnittlich 10 Jahren (mit deutlicher Prognoseverschlechterung); bei 50–70% zusätzlich Nebennierenrindeninsuffizienz
Symptomatische heterozygote Genträger	Klinische Symptomatik wie bei AMN, jedoch mit späterem Beginn (35.-40. Lebensjahr) und deutlich langsameren Verlauf über Jahrzehnte

nischem Verdacht über den biochemischen Nachweis der erhöhten überlangkettigen Fettsäuren im Plasma. Bei weiblichen Genträgern kann der Nachweis in bis zu 20 % falsch negative Befunde ergeben, sodass bei Frauen und zur Bestätigung des biochemischen Befundes eine genetische Testung zum Nachweis von Genveränderungen im ABCD1-Gen erforderlich ist.

Die MRT-Bildgebung zeigt bei Patienten mit Myeloneuropathie typischerweise eine thorakal betonte Atrophie des Rückenmarks sowie bilaterale Signalveränderungen entlang der Pyramidenbahnen (siehe Abb.). Bei der kindlichen Form und mindestens 50 % der erwachsenen Männer kommt es zur Ausbildung einer zerebral entzündlichen Form mit Kontrastmittel-aufnehmenden Signalalterationen der zerebralen Marklager oder zerebellär. Elektrophysiologisch findet sich bei den Patienten häufig eine peripher symmetrische sensomotorische Polyneuropathie sowie bilateral symmetrisch verzögerte evozierte Potentiale.

### Therapie der X-ALD

Die Therapie der Erkrankung richtet sich nach der vorliegenden klinischen Verlaufsform. Eine Neben-

niereninsuffizienz erfordert eine Substitutionsbehandlung mit Glukokortikoiden und ggf. Mineralokortikoiden. Die Behandlung der Adrenomyeloneuropathie erfolgt aktuell noch vorwiegend symptomatisch und diätetisch. Die Patienten sollten regelmäßig physiotherapeutischen Übungen und gezielter Krankengymnastik zugeführt werden. Mit fortschreitender Behinderung ist eine angemessene Hilfsmittelversorgung obligat. Antispastische Medikamente können die schmerzhafteste Steigerung des Muskeltonus verbessern, lokale Injektionen von Botulinumtoxin erleichtern in einigen Fällen die Gehfähigkeit oder die Nutzung von Hilfsmitteln. Die symptomatische Therapie neuropathischer Schmerzen, einer häufig besonders bei Frauen bestehenden Restless-Legs-Symptomatik, sowie eine urologische Mitbehandlung der Blasen-Mastdarm-Störungen kann entscheidend dazu beitragen, die Lebensqualität betroffener Patienten zu verbessern.

Mit Hilfe einer balanzierten Diät kann eine partielle Korrektur des genetischen Stoffwechsedefektes und eine Normalisierung neurotoxischer Plasmaspiegel sehr langkettiger, gesättigter Fettsäuren erreicht werden. Dies gelingt einerseits durch die Reduktion der Aufnahme sehr langkettiger, gesättigter Fettsäuren über die Nahrung sowie über die bilanzierte Einnahme kürzerkettiger, einfach ungesättigter Fettsäuren z. B. als „Lorenzos Öl“ (4:1-Mischung aus Glycerinestern der Ölsäure und Erucasäure) zur endogenen Blockade der endoplasmatischen de-novo Synthese überlangkettiger Fettsäuren. Ca. 60 % der männlichen Patienten mit X-ALD entwickeln im Laufe ihres Lebens eine zerebral entzündliche Verlaufsform der Erkrankung. Diese ist regelmäßig mit einer infausten Prognose und einer Lebenserwartung von 2-3 Jahren verbunden. Einzige bisher effektive Therapieoption ist eine hämatopoetische Stammzelltransplantation, für die im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter gezeigt werden konnte, dass sie den Progress der Entzündung aufhalten kann. Für den Erfolg der Behandlung ist jedoch ein frühzeitiger Behandlungsbeginn entscheidend.

### Humangenetische Beratung

Die sorgfältige humangenetische Beratung von Angehörigen von Patienten mit X-ALD ist unverzichtbar. Mögliche Genträger sollten rechtzeitig identifiziert werden, um eine informierte Familienplanung zu ermöglichen und Betroffenen frühzeitig eine Therapie anbieten zu können. Auf Grund der möglichen lebensbedrohlichen Komplikationen sollte den Eltern von männlichen minderjährigen und asymptomatischen Patienten auch vor der Volljährigkeit eine genetische Testung dringend empfohlen werden.

### Neue Therapien – neue Hoffnung

Die Durchführung kontrollierter Behandlungsstudien stellt für seltene Erkrankungen generell eine

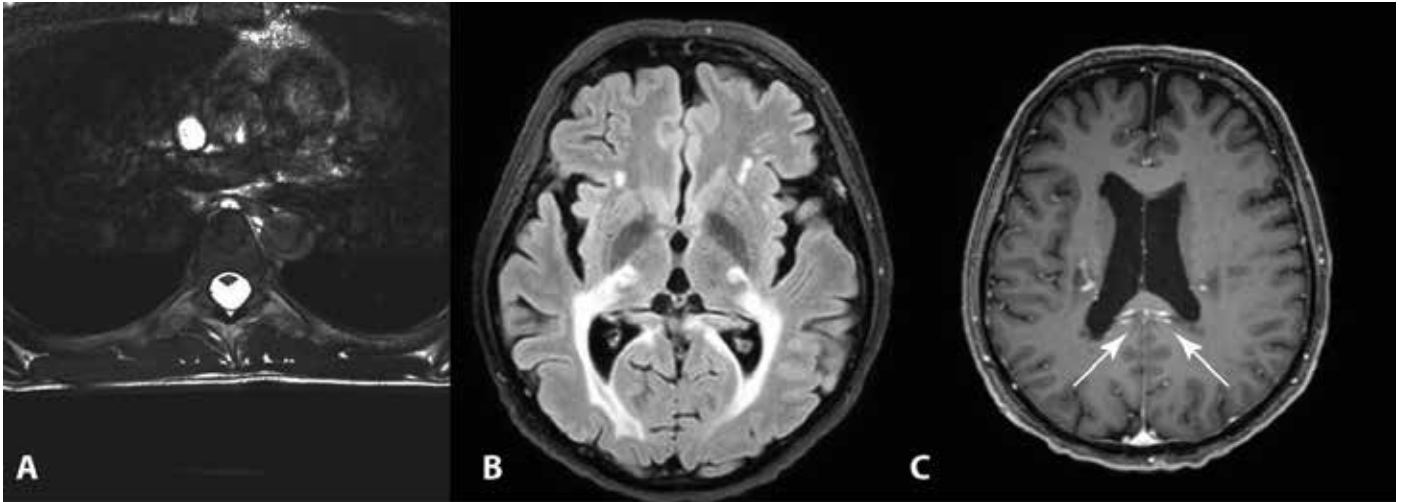


Abbildung: MRT-Befunde bei verschiedenen adulten Varianten der X-chromosomalen Adrenoleukodystrophie  
 A: Thorakal betonte Rückenmarksatrophie bei AMN (cMRT unauffällig) B: Entzündliche Demyelinisierung parieto-okzipital beidseits bei adulter zerebraler X-ALD mit Nachweis einer Blut-Hirn-Schranken-Störung nach Kontrastmittelgabe (C, Pfeile).

große Herausforderung dar. Umso erfreulicher ist es, dass dies in einer weltweiten Zusammenarbeit spezialisierter Leukodystrophiezentren unter Federführung der neurologischen Klinik der Universität Leipzig erstmals für die X-ALD gelungen ist. Der PPARgamma Agonist „Leriglitazone“ wurde in einer multizentrischen randomisierten Studie auf seine Wirksamkeit zur Verzögerung der Progression der Adrenomyeloneuropathie (AMN) in männlichen Patienten mit X-ALD getestet. Die Ergebnisse der Studie zeigen mögliche positive Wirkungen auf die Neurodegeneration, insbesondere in der Frühphase der AMN, sowie eine protektive Wirkung auf das Auftreten der lebensbedrohlichen Gehirnentzündung.

116 Patienten mit AMN aus 7 europäischen und 3 amerikanischen Studienzentren erhielten über einen Zeitraum von 2 Jahren entweder ein Placebo (n=39) oder Leriglitazon (N=77). Nach 2 Jahren fanden sich zwar keine signifikanten Unterschiede im primären Endpunkt der Studie (6-Minuten-Geh-test), allerdings zeigten sich deutliche Unterschiede zugunsten von Leriglitazon bei Beginn der Therapie in den ersten 5-10 Jahren nach Auftreten der Symptome im Vergleich zu späteren Krankheitsstadien. Ein möglichst früher Therapiebeginn scheint deshalb angebracht. Unterschiede fanden sich insbesondere beim Gleichgewicht und myelopathischen Symptomen, was letztlich auch zu verbesserten Werten in der individuellen Beurteilung der Lebensqualität geführt hatte. Ein überraschend positives Ergebnis war, dass sich unter Leriglitazon

bei keinem der Patienten Hinweise für eine zerebrale Mitbeteiligung fanden, im Vergleich zu 15 % bei Placebo-behandelter Patienten mit AMN.

Aktuell wird die Zulassung von Leriglitazon zur Behandlung der X-ALD erwartet.

Eine gentherapeutische Behandlung hämatopoetischer Stammzellen ist nach erfolgreicher Studie mittlerweile für Kinder mit zerebraler X-ALD zugelassen, wird allerdings nur in den USA und nicht im europäischen Raum angeboten. Die Therapie ermöglicht eine autologe Stammzelltransplantation in Patienten mit kindlich zerebraler Verlaufsform, indem in körpereigenen hämatopoetischen Zellen extrakorporal über einen Lentivirus-assoziierten Vektor die Korrektur des Gendefektes erreicht wird. Langzeitdaten zur Sicherheit und Effektivität dieser Behandlung stehen noch aus. In erster klinischer Erprobung befindet sich außerdem eine intrathekale Gentherapie, deren Ziel es ist, über einen Adenovirus-assoziierten-Vektor in den Nervenzellen des Rückenmarkes eine Korrektur des ABCD1-Gens zu erreichen und auf diese Weise die Adrenomyeloneuropathie positiv zu beeinflussen. Insgesamt stehen somit unterschiedliche erfolgversprechende Therapieoptionen zur Behandlung der X-ALD zur Verfügung, weitere Therapien befinden sich in der klinischen Erprobung. Von großer therapeutischer Relevanz bleibt jedoch die möglichst frühe Diagnosesicherung und eine regelmäßige medizinische Betreuung in einem spezialisierten Zentrum mit besonderer Expertise.

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Wolfgang Köhler  
 Klinik und Poliklinik für Neurologie  
 Universitätsklinikum Leipzig  
 Ärztlicher Leiter des Medizinischen  
 Behandlungszentrums für Erwachsene  
 mit komplexen Behinderungen  
 (MZEB) und der Leukodystrophie –  
 Ambulanz  
 Vorsitzender des ärztlichen Beirats  
 der European Leukodystrophy Association  
 (ELA), Deutschland ([www.elaev.de](http://www.elaev.de))  
 und des Myelin Projects Deutschland  
 ([www.myelin.project.de](http://www.myelin.project.de))

■ Dr. med. Caroline Bergner  
 Klinik und Poliklinik für Neurologie  
 Universitätsklinikum Leipzig  
 Stellv. ärztliche Leitung des Medizinischen  
 Behandlungszentrums für Erwachsene  
 mit komplexen Behinderungen  
 (MZEB) und der Leukodystrophie –  
 Ambulanz am UKL  
<https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/neurologie/Seiten/forschung-leukodystrophien.aspx>



# Multiple Sklerose – Herausforderungen in der Behandlung von älteren Patienten

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zu Entzündungsherden im Gehirn und im Rückenmark kommen kann. Die Behandlungsmöglichkeiten dieser Erkrankung haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. In Deutschland nimmt die Zahl der an Multiple Sklerose Erkrankten seit vielen Jahren zu. Der Anteil älterer Patienten wird hierbei größer und verdient besondere Aufmerksamkeit. Herausforderungen in der Behandlung älterer Menschen mit Multiple Sklerose ergeben sich zum Beispiel durch das alternde Immunsystem und eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und Tumorerkrankungen.

## Einleitung

Die Multiple Sklerose ist eine autoimmun vermittelte, chronische entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Nach Angaben der überarbeiteten Leitlinie „Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrumerkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Stand 31.03.2023) und der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG) leben Schätzungen zufolge etwa 280.000 MS-Erkrankte in Deutschland. In jedem Jahr wird bei etwa 15.000 Menschen die Diagnose einer Multiplen Sklerose gestellt. Die Erkrankung wird häufig zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr diagnostiziert. Frauen sind bei der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose zwei- bis dreimal häufiger als Männer betroffen<sup>1,2</sup>. Die Symptome der Erkrankung sind vielfältig und individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Es können Sehstörungen wie Verschwommensehen und Doppelbilder, Lähmungen, eine vermehrte Muskelsteifigkeit (Spastik), Sensibilitätsstörungen, eine vorzeitige Erschöpfbarkeit (Fatigue), kognitive Störungen wie Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeits-, Konzentrations- und Merkfähigkeit, Depressionen, Schwindel, Schmerzen, Blasenstörungen und Sexualfunktionsstörungen auftreten. Zur Diagnose einer Multiplen Sklerose sind eine detaillierte Erhebung der Krankengeschichte, eine sorgfältige klinische Untersuchung und Zusatzuntersuchungen wie eine Lumbalpunktion zur Untersuchung des Nervengewässers (Liquor), elektrophysiologische Untersuchungen (evozierte Potentiale) und Magnetresonanztomographien (MRT) des Gehirns und des Rückenmarks von Bedeutung. Andere entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems müssen durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen werden. Die Kriterien nach McDonald (letzte Revision 2017) kommen zur Anwendung, um die Diagnose ausreichend sicherstellen zu können<sup>1</sup>. Bereits erste Manifestationen einer Multiplen Sklerose, sogenannte klinisch isolierte Symptome, können medikamentös behandelt werden.

## Therapie der Multiplen Sklerose

Die medikamentöse Behandlung der Multiplen Sklerose hat drei Schwerpunkte, die Schubtherapie in der Akutphase, die langfristige Immuntherapie und die symptombezogene Therapie. Letztere soll bereits entstandene Symptome lindern und damit die Lebensqualität der Patienten verbessern. In Phasen von akuten Krankheitsschüben werden Glukokortikosteroide eingesetzt, um die Entzündungsprozesse im Zentralnervensystem einzudämmen.

Für die Prognose der Erkrankung sind die medikamentösen Immuntherapien zur Vermeidung von Schüben, einer Behinderungsprogression und von neuen Entzündungsherden im Gehirn und im Rückenmark von entscheidender Bedeutung. In den letzten Jahren sind mehrere neue Medikamente zur Immuntherapie der Multiplen Sklerose zugelassen worden, die das Therapiespektrum deutlich erweitert haben. Einen guten Überblick hierüber gibt das Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose der Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG)<sup>3</sup>. Weitere Wirkstoffe wurden zwischenzeitlich zugelassen oder befinden sich in Zulassungsstudien. Der Beginn einer Immuntherapie sollte zeitnah nach der Diagnosestellung erfolgen, um frühzeitig einen positiven Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung zu nehmen. Besteht unter einer Immuntherapie eine anhaltende Krankheitsaktivität, dann sollte auf ein wirksameres Präparat umgestellt werden.

Die Auswahl der geeigneten Immuntherapie ist abhängig von verschiedenen Faktoren. Ein entscheidender Faktor ist die Krankheitsaktivität der Multiplen Sklerose, die anhand klinischer und bildgebender Befunde beurteilt werden kann. Weitere wichtige Faktoren sind Wirksamkeit und Wirkungsweisen der Medikamente.

Die Wirksamkeit aller für die Behandlung der Multiplen Sklerose zugelassenen Medikamente wurde in Zulassungsstudien untersucht und ist somit belegt. In der oben genannten Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie sind die Immuntherapeutika für die schubförmige Multiple Sklerose in drei Wirksamkeitskategorien eingeteilt,



Dr. med. Thomas Schulten

abhängig von ihren Effekten auf die Reduktion der Schubrate in den Zulassungsstudien. Diese Einteilung ist unter Experten nicht unumstritten. Die Zulassung der Medikamente zur Behandlung der Multiplen Sklerose erfolgt in Europa durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) und bezieht sich auf die vorherrschende Verlaufsform der Multiplen Sklerose (schubförmig, sekundär progredient, primär progredient). Im Laufe eines Lebens können zu verschiedenen Zeitpunkten der Erkrankung unterschiedliche Verlaufsformen vorliegen (zum Beispiel initial schubförmig und im Verlauf sekundär progredient). Bei der schubförmigen Verlaufsform überwiegen pathophysiologisch entzündliche Prozesse (Inflammation) und durch Schübe verursachte Behinderungen (engl. relapse-associated worsening, RAW). Bei den chronisch-progredienten Verlaufsformen treten neurodegenerative Prozesse in den Vordergrund, wobei die genauen Mechanismen hierfür noch zu großen Teilen ungeklärt sind. Es kommt zunehmend zu einem schubunabhängigen Fortschreiten der Erkrankung (engl. progression independent of relapse activity, PIRA).<sup>4,5,6</sup> Diese schubunabhängige Krankheitsprogression kann bereits in frühen Krankheitsstadien beobachtet werden.

Immuntherapien haben auf unterschiedliche, sehr komplexe Art und Weise Einfluss auf das Immunsystem. Eine wichtige Rolle spielen hierbei die sogenannten T- und B-Lymphozyten, Untergruppen der weißen Blutzellen (Leukozyten), die physiologische Funktionen bei der Abwehr von Krankheitserregern haben, jedoch auch eine wesentliche Rolle bei Autoimmunerkrankungen spielen. Medikamentöse Therapien zur Behandlung der Multiplen Sklerose verändern (modulieren) oder unterdrücken (supprimieren) das Immunsystem, um die entzündlichen Prozesse zu vermindern. Manche Immuntherapien reduzieren die Anzahl der Lymphozyten im Blut oder hindern Lymphozyten daran, in das Zentralnervensystem zu wandern und dort entzündliche Prozesse zu vermitteln. Zunehmend werden frühzeitig hochwirksame Medikamente eingesetzt, um die Erkrankungsaktivität zu stoppen. Man nennt dieses Konzept „Hit hard and early“. In diesem Kontext war ein Vergleich des schwedischen und des dänischen Multiple Sklerose-Registers von Bedeutung, da gezeigt werden konnte, dass eine initial hochwirksame Therapie einer Strategie mit mildem Beginn und späterer Therapieeskalation überlegen war.<sup>7,8</sup> Andere Faktoren für die Auswahl der Therapie sind potentielle Nebenwirkungen und Komplikationen, Sicherheitsaspekte, Vorerkrankungen und dafür erforderliche Medikamente, Vortherapien, ein Schwangerschaftswunsch, die individuelle Lebenssituation und Lebensplanung sowie das Alter der Patienten.

### Behandlung von älteren Patienten

Bei der Behandlung von älteren Patienten mit Multipler Sklerose gewinnt eine ganze Reihe von zusätzlichen Aspekten an Bedeutung. Im Jahr 2021 veröffentlichte Insight Health Altersprofilaten von


### Immunseneszenz und MS-Therapien

**Altern kann die Anfälligkeit für Infektionen und Krebs erhöhen und die Wirksamkeit von Impfungen verringern<sup>1</sup>**

- # Dies ist das Ergebnis einer Abnahme der absoluten Anzahl von B-Zellen und Helfer-(CD4+) und zytotoxischen (CD8+) T-Lymphozyten mit dem Altern.<sup>1</sup> (Die Gesamtzahl der Lymphozyten bleibt unverändert, da die Zahl der natürlichen Killerzellen zunimmt)
- # Ein höheres Alter scheint auch ein Risikofaktor für Infektionen einschließlich PML oder Kryptokokken bei MS-Therapien zu sein.<sup>2,3</sup>

**Viele dieser Veränderungen können additiv oder synergistisch zu den durch MS-Therapien induzierten Veränderungen in Bezug auf das Infektionsrisiko sein<sup>2</sup>**

**Zusätzlich scheinen Patienten, die von Autoimmunerkrankungen betroffen sind, anfällig für eine vorzeitige Alterung des Immunsystems zu sein<sup>4</sup>**



Immunseneszenz (und nicht das chronologische Alter) ist der relevante Risikofaktor.<sup>4</sup>







1. McEhaney und Effros, Curr Opin Immunol. 2009;21:418-424. 2. Grebeniucova und Berger, Curr Neurol Neurosci Rep. 2017, Aug 17 (8) 61. 3. Grebeniucova et al. Mult Scler Relat Disord. 2016; 9: 158-162. 4. Mills und Mao-Draayer, Mult Scler J. 2018; 24: 1014-1022.

126.152 gesetzlich versicherten Patienten in Deutschland mit 541.804 Verordnungen. Die Datenanalyse zeigte, dass 68 % aller MS-Patienten über 40 Jahre alt waren.<sup>9</sup> In Großbritannien waren im Jahr 2021 75 % der Patienten mit Multipler Sklerose zwischen 40 und 74 Jahre alt.<sup>10</sup> Auf demECTRIMS-Kongress 2022 (Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis) wurde von Dr. Eva Strijbis dargestellt, dass das Durchschnittsalter in Zulassungsstudien für Immuntherapien für schubförmige Multiple Sklerose bei 36 Jahren liegt.<sup>11</sup> Ältere Patienten sind somit in solchen Studien nicht hinreichend repräsentiert, machen aber einen großen Anteil der Menschen mit Multipler Sklerose aus.

Die Alterung des Immunsystems von älteren Menschen (Immunseneszenz) kann die Anfälligkeit für Infektionen und Tumorerkrankungen erhöhen und die Wirksamkeit von Impfungen verringern (Abb. 1). Dies ist unter anderem das Ergebnis einer Abnahme der absoluten Anzahl von B-Lymphozyten und von speziellen T-Lymphozyten.<sup>12</sup> Zusätzlich scheinen Patienten, die von Autoimmunerkrankungen betroffen sind, anfällig für eine vorzeitige Alterung des Immunsystems zu sein.<sup>13,14</sup> Das biologische Alter spielt hierbei eine wichtigere Rolle als das chronologische Alter. Analysen von Gesundheitsdaten des Verteidigungsministeriums der Vereinigten Staaten von Amerika zufolge haben MS-Patienten

### Komorbiditäten können für Menschen mit MS eine zusätzliche Belastung darstellen<sup>1</sup>

Vergleich zwischen gleichaltrigen Nicht-MS-Kontrollen und MS-Patienten auf Basis von administrativen Gesundheitsdaten des US Verteidigungsministeriums über ein erhöhtes Risiko von Komorbiditäten bei MS-Patienten<sup>2</sup>

-  Herz-Kreislauf-Erkrankungen<sup>2</sup>
-  Infektionen<sup>2</sup>
-  Ischämischer Schlaganfall<sup>2</sup>
-  Malignome<sup>2</sup>
-  Diabetes Mellitus<sup>2</sup>
-  Psychiatrische Erkrankungen<sup>2</sup>

- # Das Altern bei MS-Patienten geht, wie in der Allgemeinbevölkerung, mit der Entwicklung von Komorbiditäten einher.<sup>1</sup>
- # Einige der Komorbiditäten, die mit dem Altern einhergehen, sind auch potenzielle Folgerscheinungen von MS.<sup>1</sup>
- # Die Daten deuten darauf hin, dass MS-Patienten eine erhöhte Rate an Malignomen, kardiovaskulären Erkrankungen, psychiatrischen Erkrankungen und Typ-2-Diabetes haben und ein verändertes Immunsystem aufweisen.<sup>1</sup>
- # Einige Komorbiditäten können bei MS-Patienten das Risiko sowohl für Behinderungen als auch für Tod erhöhen.<sup>4</sup>

1. Vaughn CB et al., Nat Rev Neurol 2019; 15(6): 329-342. 2. Czapkin G et al., Mult Scler Relat Disord 2015; 4: 546-554. 3. Herz C et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 1016-1021. 4. Murtonen A et al., Mult Scler Relat Disord 2018; 19: 109-114.

zudem ein höheres Risiko für Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen, Schlaganfälle, Tumorerkrankungen, Diabetes mellitus und psychische Erkrankungen (Abb. 2).<sup>15</sup> Diese können für Menschen mit Multipler Sklerose eine zusätzliche Belastung darstellen<sup>16</sup> und haben Einfluss auf die Auswahl der Immuntherapien. Der Einsatz von Wirkstoffen mit starker immunsuppressiver Wirkung bei MS-Patienten sollte überdacht werden, wenn diese älter und somit anfälliger werden.<sup>17,18,19</sup> Darüber hinaus überwiegen mit zunehmender Krankheitsdauer im Alter die neurodegenerativen Prozesse der Erkrankung, während die entzündliche Aktivität, die Inflammation, abnimmt. Die stark immunsuppressiven Wirkstoffe wirken in erster Linie jedoch antiinflammatorisch. Eine große Meta-Analyse klinischer Studien, die mehr als 28.000 MS-Patienten betrachtet hat, ergab Hinweise darauf, dass MS-Therapien der sogenannten zweiten Generation ihren Vorteil in Bezug auf das Fortschreiten der Behinderung jenseits des 40. Lebensjahres verlieren können.<sup>20</sup>

Ältere Patienten müssen eine altersgerechte und adäquate Behandlung erhalten. Das gilt sowohl für die Patienten, bei denen im höheren Alter die Erstdiagnose einer Multiplen Sklerose gestellt wird, als auch für die Patienten, bei denen die bisherige Immuntherapie die Krankheitsaktivität nur unzureichend eindämmen konnte. Es ist sinnvoll, für jeden Patienten eine individuelle Risiko-Nutzen-Analyse durchzuführen, bei der die Risiken durch die Multiple Sklerose gegen den Nutzen und die Risiken einer Immuntherapie abgewogen werden. Der Patient sollte durch den behandelnden Arzt ausführlich informiert und aufgeklärt werden. Anschließend sollten Arzt und Patient gemeinsam die weitere Behandlung vereinbaren (Shared Decision-Making). Hierbei ist entscheidend, dass der Patient alle Informationen kennt, die für seine persönliche Entscheidungsfindung erforderlich sind.

Bei älteren Menschen mit Multipler Sklerose, die unter einer Immuntherapie über mehrere Jahre stabile Krankheitsverläufe aufweisen, sollte eine Deeskalation der medikamentösen Therapie erwogen werden. Eine solche Therapiedeeskalation kann zum Beispiel eine Umstellung von einem Medikament für aktive Verläufe auf eine Substanz für milde oder moderate Verläufe, sogenannte Basistherapien, sein. Angesichts der zunehmenden Anzahl der Patienten, die frühzeitig mit hochaktiven Substanzen behandelt werden, wird das Thema „Deeskalation“ zukünftig wahrscheinlich einen größeren Stellenwert erhalten. Gleichzeitig werden sich neue Einsatzbereiche für Basistherapien mit einem günstigen Sicherheitsprofil wie zum Beispiel Beta-Interferone ergeben. Interferone zählen zu den Zytokinen – natürlich vorkommende Proteine, die von eukaryotischen Zellen im Rahmen der Immunantwort auf virale Infektionen und andere biologische Stimuli gebildet werden. Typ-I-Interferone wirken antiviral, antiproliferativ und immunmodulierend.<sup>1</sup>

Eine Therapiedeeskalation kann außerdem eine Beendigung der Immuntherapie bedeuten. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (Stand 31.03.2023) wird hierzu Folgendes ausgeführt: „Bei Personen, die vor Einleiten der Immuntherapie eine geringe Krankheitsaktivität aufwiesen und unter der bisherigen Therapie mit einem Medikament der Wirksamkeitskategorie 1 keine Krankheitsaktivität zeigen, kann bei entsprechendem Wunsch der oder des Behandelten nach einem Zeitraum von mindestens fünf Jah-

ren eine Therapiepause erwogen werden. Betroffene sollen darüber aufgeklärt werden, dass der Zeitraum von fünf Jahren nicht evidenzbasiert ist und es keine kontrollierten Absetzstudien gibt, mit denen das Krankheitsrisiko nach dem Absetzen zuverlässig eingeschätzt werden kann.“<sup>11</sup> Die US-Absetzstudie DISCO-MS untersuchte Patienten mit schubförmiger und sekundär chronisch-progredienter Multipler Sklerose im Alter von über 55 Jahren, die mit Basistherapien über fünf Jahre keine Schübe und über drei Jahre keine bildgebenden Aktivitätszeichen aufwiesen. Über 87 % dieser Patienten blieben nach Absetzen der Therapie stabil ohne jegliche Krankheitsaktivität.<sup>11</sup> Eine österreichische Arbeitsgruppe hat den sogenannten VIAADISC-Score (Vienna Innsbruck DMT Discontinuation Score based on Age, MRI Activity & Duration in Stable Course) entwickelt, um das Risiko einer Reaktivierung einer Multiplen Sklerose nach Absetzen von Beta-Interferonen und Glatirameracetat einzuschätzen.<sup>21</sup> Die DOT-MS-Studie aus den Niederlanden und die STOP-I-SEP-Studie aus Frankreich sind weitere aktuelle Absetzstudien, die noch nicht abgeschlossen sind.<sup>11</sup> Weitere Studien zu älteren Patienten mit Multipler Sklerose sind erforderlich und werden erwartet.

## Fazit

Die Multiple Sklerose ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems, bei der individuell unterschiedliche Symptome und Verläufe auftreten können. Herausforderungen in der Behandlung von älteren Patienten bestehen durch das Altern des Immunsystems und der damit verbundenen Anfälligkeit für Erkrankungen, aber auch durch eine Abnahme der Wirksamkeit immunsuppressiver Medikamente bei längerer Krankheitsdauer. Die Studiendaten zur Therapiedeeskalation und zur Beendigung von Immuntherapien sind gegenwärtig noch unzureichend, so dass jeder Patient individuell behandelt werden sollte.

## Literatur

1. <https://dgn.org/leitlinie/diagnose-und-therapie-der-multiplen-sklerose-neuromyelitis-optica-spektrum-erkrankungen-und-mog-igg-assoziierten-erkrankungen> (abgerufen am 14.06.2023).
2. <https://www.dmsg.de/multiple-sklerose/was-ist-ms> (abgerufen am 14.06.2023).
3. Wiendl, H., Gold, R., Berger, T. et al. Multiple Sklerose Therapie Konsensus Gruppe (MSTKG): Positionspapier zur verlaufsmodifizierenden Therapie der Multiplen Sklerose 2021 (White Paper). *Nervenarzt* 92, 773–801 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01157-2>
4. Lublin FD et al. *Neurology* 2014;83:278–86.
5. Kappos L et al. ECTRIMS 2018, poster P547.
6. Kappos L et al. *JAMA Neurology*, 2020;77(9):1132–1140.
7. Spelman T et al., *JAMA Neurol.* 2021;78(10):1197–1204.
8. Pressemitteilung DGN 3.11.2021, [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/11/211103\\_PM\\_Initiale-Therapie-der-schubfo%CC%88rmigen-Multiplen-Sklerose.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/wp-content/uploads/2021/11/211103_PM_Initiale-Therapie-der-schubfo%CC%88rmigen-Multiplen-Sklerose.pdf) (abgerufen am 15.06.2023).
9. Insight Health 2021, MAT 4/2021.
10. <https://www.gov.uk/government/publications/multiple-sclerosis-prevalence-incidence-and-smoking-status/multiple-sclerosis-prevalence-incidence-and-smoking-status-data-briefing>, accessed March 10, 2021.
11. Eva Strijbis; ECTRIMS 2022, Amsterdam; Hot topic 5: Escalating and de-escalating DMTs.
12. McElhane und Effros, *Curr Opin Immunol.* 2009; 21:418–424.
13. Mills und Mao-Draayer; *Mult Scler J.* 2018; 24: 1014–1022.
14. Habib R et al., *J Neurimmunol* 2020; 341: 577187.
15. Capkun G et al., *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4: 546–554.
16. Vaughn CB et al., *Nat Rev Neurol* 2019; 15(6): 329–342.
17. Prosperini L et al., *Mult Scler* 2020 Oct 26;1352458520964778.
18. Schweitzer F et al., *Curr Opin Neurol* 2019; 32(3): 305–312.
19. Grebenciuova E und Berger J. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017; 17(8): 61.
20. Weideman A et al., *Front Neurol* 2017; 8: 577.
21. <https://practicalneurology.com/articles/2022-feb/discontinuing-disease-modifying-therapies-in-multiple-sclerosis/pdf> (abgerufen am 15.06.2023)

## Informationen

■ Dr. med. Thomas Schulten  
Oberarzt der Klinik für Neurologie  
Klinikum Leverkusen gGmbH  
Am Gesundheitspark 11  
51375 Leverkusen  
[www.klinikum-lev.de/neurologie](http://www.klinikum-lev.de/neurologie)

■ Weitere Informationen:  
Deutsche Multiple Sklerose  
Gesellschaft (DMSG)  
[www.dmsg.de](http://www.dmsg.de)  
[serviceteam@betaplus.net](mailto:serviceteam@betaplus.net)  
[www.ms-gateway.de](http://www.ms-gateway.de)



# Embolisationsverfahren – eine Übersicht

Die Embolisation ist ein etabliertes, minimalinvasives Verfahren in der Interventionellen Radiologie und Neuroradiologie zum vorübergehenden oder dauerhaften Verschluss von Blutgefäßen. Man unterscheidet zwischen Notfallembolisationen mit einer Indikationsstellung aufgrund einer akuten, lebensbedrohlichen Blutung und einer elektiven Embolisation beispielsweise zur Behandlung einer angeborenen oder erworbenen Gefäßfehlbildung. Im Jahr 1974 wurde erstmals eine transarterielle Embolisation einer Carotis-Cavernosus-Fistel mit einem Ballon beschrieben. Durch Weiterentwicklung der minimalinvasiven Techniken und Materialien kann heute jedem Patienten eine optimale und adäquate Behandlung angeboten werden.

## Einleitung

Das minimalinvasive, kathetergestützte Verfahren der Embolisation wird im Rahmen der Notfallversorgung zur Behandlung einer akuten Blutung (z. B. bei einem Polytrauma, einer gastrointestinalen oder Bronchialarterienblutung) sowie vor geplanten Eingriffen mit erwartbarem größerem Blutverlust (z. B. Resektion von hypervaskularisierten Knochenmetastasen) genutzt. In der Neuroradiologie ist die Therapie von Subduralhämatomen oder der Verschluss von Fisteln mittels Embolisation ein bewährtes und etabliertes Verfahren. Je nach zu therapierendem Gefäß erfolgt der Zugang transarteriell, venös oder durch Direktpunktion des zu behandelnden Gefäßbetts. Die Embolisation erfolgt üblicherweise durch einen interventionell ausgebildeten Radiologen mittels digitaler Subtraktionsangiographie (DSA) in einer Angiographieeinheit. Die digitale Subtraktionsangiographie ist ein diagnostisches Verfahren zur Darstellung von Gefäßen. Der Unterschied zur konventionellen Darstellung von Blutgefäßen besteht darin, dass es bei der DSA die Möglichkeit zur Subtraktion störender Bildelemente gibt. Dadurch ist diese Methode präziser. Die Verwendung konventioneller Röntgenröhren ist möglich, sollte aber zugunsten der DSA vermieden werden. Wenn möglich, sollte der Eingriff in Allgemeinnarkose durchgeführt werden. Zum einen ist die lückenlose Überwachung des Patienten gewährleistet mit dem Vorteil der sofortigen intensivierten Therapie im Falle von systemischen Komplikationen – zum anderen sind die Eingriffe häufig schmerzhaft und von längerer Dauer, insbesondere bei der Versorgung von Gefäßmalformationen. Transarterielle Chemoembolisationen der Leber und Prostataembolisationen können gut am wachen Patienten durchgeführt werden.

Bei transarterieller Embolisation erfolgt der Zugang in der Regel über die A. femoralis, die A. brachialis oder A. radialis. Nach Punktion des Zielgefäßes werden eine Gefäßschleuse und ein Katheter in Seldingertechnik eingebracht und das Zielgefäß unter Durchleuchtung sondiert und dargestellt. Es

stehen zahlreiche unterschiedliche Führungsdrähte und Katheter in diversen Längen und Konfigurationen zur Verfügung. Dabei muss die Zielregion vollständig mit allen zu- und abführenden Gefäßen erfasst und eventuelle zu erhaltende Kollaterale und anatomische Varianten identifiziert werden, die ggf. eine Embolisation erschweren oder sogar unmöglich machen. Die Applikation des Embolisats erfolgt durch einen Mikrokatheter der durch den Führungskatheter in die Zielregion eingebracht wird (Koaxial Technik). Bei nicht röntgendichten Embolisaten muss ggf. ein röntgendichtes Kontrastmittel hinzugegeben werden. Die Embolisation selbst erfolgt unter Durchleuchtung zur Vermeidung einer Fehlembolisation. Nach Beendigung werden die Materialien entfernt, bei arterieller Punktion wird die Punktionsstelle mit einem Druckverband oder einem Gefäßverschlussystem versorgt.

Zur Auswahl stehen dabei unterschiedliche Substanzen und Materialien, die sich deutlich in ihren jeweiligen Eigenschaften unterscheiden und bei verschiedenen Indikationen zum Einsatz kommen.

## Anwendung und Indikation von Embolisaten

Unterschieden werden temporäre versus permanente sowie Flüssig- versus mechanische Embolisate. Verschiedene Embolisate können miteinander kombiniert werden. Die Auswahl des Embolisats richtet sich nach der Indikation, der zu verschließenden Gefäßregion und der Erfahrung des Interventionalisten.

Für einen vorübergehenden Gefäßverschluss werden häufig Stärkepartikel verwendet (Temporäre Embolisate). Sie bewirken eine Unterbrechung des Blutflusses für die Dauer von ca. 60 Minuten und werden oftmals zusammen mit Medikamenten zur transarteriellen Tumortherapie oder in zu schonende Gefäße vor dauerhafter Embolisation von Nachbargefäßen eingebracht. Für eine dauerhafte Blutstillung oder den permanenten Gefäßverschluss sind diese Embolisate ungeeignet.



Prof. Dr. Dr. med.  
Walter Wohlgemuth



Dr. med Christina Loberg

## Permanente Embolisate

**Coils:** Bei einem Coil handelt es sich um eine Metallspirale, die nach Freisetzen die Blutgerinnung aktiviert und eine definierte Länge und Form annimmt. Dem interventionellen Radiologen stehen Coils mit und ohne zusätzliche Beschichtung mit thrombogenen Eigenschaften zur Verfügung. Coils können durch mechanische und/oder elektrische Ablösemechanismen freigesetzt werden. Die Vorteile liegen in der Möglichkeit der Replatzierung bei ungünstiger Lage sowie einer guten Steuer- und Sichtbarkeit. Indikationen sind u. a. die Behandlung von pulmonalen arteriovenösen (AV)-Fisteln, akute Blutungen oder eine Pfortaderembolisation vor Hemihepatektomie. Coils können mit anderen Embolisaten wie z. B. Gewebeklebern kombiniert werden. Im Falle des Versagens der Blutgerinnung oder zum Verschluss des Nidus bei der Behandlung von arteriovenösen Malformationen auf Kapillarebene sind sie nicht geeignet.

**Vascular Plugs:** Vascular Plugs bestehen aus einem selbstexpandierbaren Nitinolgeflecht und werden über einen Katheter in das Gefäßsystem eingebracht. Zur Auswahl stehen unterschiedliche Größen und Formen. Dabei muss der Durchmesser des Plug im Verhältnis zum Zielgefäß um ca. 30 % überdimensioniert werden, um eine sichere Lage zu gewährleisten. Plugs eignen sich zum Verschluss von großen Arterien oder Venen bei arteriovenösen oder venovenösen Malformationen sowie zum Verschluss von Pfortaderästen oder Lebervenen vor geplanter Hemihepatektomie. Coils und Plugs sind MRT-kompatibel.

**Mikrosphären** sind kalibrierte, sphärische, biokompatible, nicht-resorbierbare Hydrogel-Partikel, die mit einem anorganischen Polymer überzogen sind.

Mikrosphären werden in der transarteriellen Therapie von Tumoren und Metastasen der Prostata und in der Myombehandlung bei akuter Blutung eingesetzt. Im Gegensatz zu Coils und Plugs wird keine intakte Blutgerinnung benötigt. Mikrosphären sind nicht röntgendicht und müssen vor Applikation mit Kontrastmittel gemischt werden. Einmal freigesetzt können sie nicht mehr geborgen oder entfernt werden. Mikrosphären können zudem mit Medikamenten wie Zytostatika beladen und direkt in das Tumorbett eingebracht werden (Transarterielle Chemoembolisation / TACE). Die Verwendung von Partikeln in der pulmonalarteriellen Strombahn ist aufgrund des Risikos der Verschleppung nach zerebral obsolet.

**Flüssigembolisate** Das Spektrum der Flüssigembolisate umfasst ein breites Angebot an Cyanoacrylaten, Lipiodolen, Ethylen-Vinyl-Alkohol-Polymeren und Ethanol.

Flüssigembolisate unterscheiden sich in ihren physikalischen Eigenschaften, wie Adhäsion zu Nachbarstrukturen, Viskosität, Permeabilität, Toxizität und Kosten. Im Gegensatz zu den mechanischen Embolisaten ermöglichen Flüssigembolisate aufgrund ihrer hohen Penetranz den Verschluss von kleinsten Blutgefäßen bis auf Kapillarebene. Sie werden ebenfalls über Mikrokatheter superselektiv in die Zielregion eingebracht und ermöglichen einen schnellen und dauerhaften Gefäßverschluss. Die Verwendung von Flüssigembolisaten erfordert Erfahrung beim Behandler und sollte nur von spezialisierten Interventionalisten durchgeführt werden. Zudem muss zügig gearbeitet werden, um ein Festkleben des Katheters im Gefäß zu vermeiden. Durch Verwendung von Mikrokathetern mit ablösbarer Spitze lässt sich dieses Risiko minimieren.

**Cyanoacrylate (Histoacryl, Glubran, Magic Glue®):** Cyanoacrylate werden insbesondere in der Therapie von akuten Blutungen, der Pfortaderembolisation oder in der Therapie von arteriovenösen Gefäßmalformationen in der zerebralen oder peripheren Strombahn eingesetzt. Sie polymerisieren sofort bei Kontakt mit ionischen Flüssigkeiten, wie Blut oder NaCl. Daher muss zuvor eine Spülung der verwendeten Katheter mit Glucose erfolgen, um eine Polymerisation im Katheter oder das Festkleben des Katheters im Gefäß zu vermeiden. Zur Auswahl stehen Cyanoacrylate mit unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften z. B. unterschiedlich langer Polymerisationszeit, unterschiedliche Adhäsion zum Mikrokatheter und unterschiedliche Viskosität. Cyanoacrylate werden mit einem nicht ionischen Kontrastmittel gemischt und mittels eines Mikrokatheters in das zu verschließende Zielgefäß unter Röntgenkontrolle appliziert. Die Applikation muss gleichmäßig und zügig erfolgen, um ein Festkleben des Katheters im Zielgefäß zu vermeiden. Durch die Entwicklung neuer Cyanoacrylate (Magic Glue®) mit niedrigerer Adhäsion zum Mikrokatheter und längeren Polymerisationszeiten wird die Anwendung und Hand-



habung deutlich vereinfacht und eine verbesserte Steuerbarkeit erzielt.

Ethylen Vinyl Alkohol Polymere (EVOH), Onyx®, Squid®: EVOH sind nicht adhäsive Flüssigembolisate, die zur Sichtbarmachung mit Tantalpulver versetzt sind und in Kontakt mit ionischen Flüssigkeiten von außen nach innen aushärten. Durch ihr lavaartiges Flussverhalten wird eine hohe Penetrationsfähigkeit erzielt. Damit sind diese Flüssigembolisate sehr gut geeignet, um kleinste Gefäße auf Kapillarebene, wie z. B. den Nidus einer arteriovenösen Malformation zu verschließen. EVOH erzeugen einen schwammartigen, kohärenten Cast („Klumpen“). Die Applikation erfolgt über DMSO-kompatible Mikrokatheter, die zuvor mit Dimethylsulfoxid (DMSO) gespült werden, um eine Polymerisation im Katheter zu vermeiden. Die Applikation erfolgt unter Röntgenkontrolle. Es stehen unterschiedliche Viskositäten zur Verfügung. Im Gegensatz zu Cyanoacrylaten kann die Injektion bis zu maximal zwei Minuten unterbrochen werden.

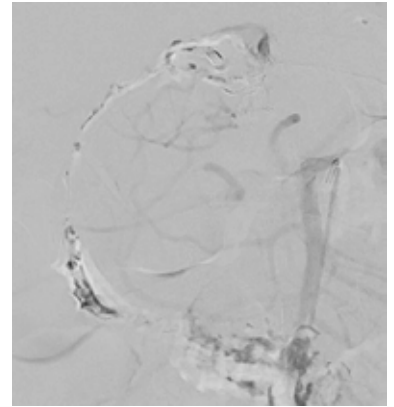
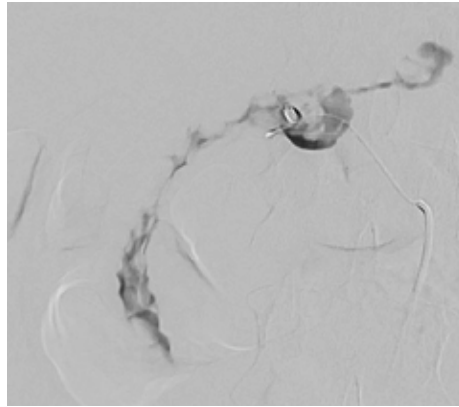
### Absoluter Alkohol

Ethanol führt zu einer sofortigen Vasokonstriktion durch Schädigung des Gefäßendothels und einem schnellen und dauerhaften Verschluss des embolisierten Gefäßes. Reiner Alkohol findet außer bei der Sklerosierung von venösen Malformationen ebenfalls Anwendung in der Embolisation von arteriovenösen Malformationen. Die gefäßverschießende und damit embolisierende Wirkung von reinem Ethanol beruht auf einer Schädigung des Endothels mit nachfolgender Thrombosierung und ist lokal sehr effektiv.

Absoluter Alkohol ist nicht röntgendicht. Daher muss eine sichere Lage des Mikrokatheters gewährleistet sein, um eine Fehlembolisation zu vermeiden.

### Vorbereitung und Planung der Embolisationstherapie

Eine erfolgreiche Embolisationstherapie ist im Wesentlichen von einer exakten, sorgfältigen und individuellen Vorbereitung abhängig. Vor einer geplanten Intervention sollte eine aktuelle Schnittbildgebung (nicht älter als 4 Wochen) der Zielregion verfügbar sein. In der akuten Notfallsituation, z. B. bei einem Polytrauma, ist in der Regel eine CT im Rahmen der Schockraumversorgung verfügbar. Bei der Therapie von akuten gastrointestinalen oder Bronchialarterienblutungen sollte zuvor eine Endoskopie mit Clipmarkierung erfolgen, um das Aufsuchen des Zielgefäßes zu erleichtern. Die Patientenaufklärung umfasst die Darstellung des geplanten Eingriffs, die Erläuterung der Dokumentation von Zielen, Risiken, Komplikationen, dem postinterventionellen Verlauf sowie die Erläuterung von Alternativen und sollte, wenn möglich, vom Interventionalisten selbst oder einem in der Intervention erfahrenen Kollegen mindestens 24h vor der Behandlung erfolgen. Grund-



sätzlich wird eine möglichst selektive Embolisation angestrebt, um das umliegende Gewebe zu schonen und Nekrosen oder Ischämien zu vermeiden. Bei der Polytraumaversorgung (z. B. bei großen Blutungen aus der arteriellen Beckenstrombahn) ist jedoch häufig eine schnelle Embolisation notwendig. Hier kann auch aufgrund der guten Kollateralisation auf eine superselektive Embolisation verzichtet werden.

Bei der Behandlung von Gefäßmalformationen sollte vor der Embolisation eine MRT-Untersuchung mit hochauflösender, Kontrastmittel-angehobener Gefäßdarstellung in arterieller, venöser und spätvenöser Phase erfolgen, um arterielle Felder, den venösen Abstrom und die Charakteristik der Malformation abzubilden.

### Nachsorge

Bei unkompliziertem Verlauf kann der Patient 2-3 Tage nach dem Eingriff entlassen werden. Postinterventionell sollte ein Informationsblatt ausgehändigt werden, in dem über Art und Umfang des Eingriffs, das verwendete Embolisat sowie die Kontroll- und Versorgungsmaßnahmen, wie Antikoagulation, Antibiose oder Schmerztherapie für den Nachbehandler aufgelistet sind. Für die postinterventionelle Schmerztherapie hat sich ein festes Schema mit unterschiedlichen Medikationen, je nach Schmerzintensität, bewährt.

Neben den allgemeinen Komplikationen wie einer Nachblutung aus dem Zugangsweg, Verschlechterung der Nierenfunktion oder Kontrastmittel-Unverträglichkeit, ist das größte Risiko die Fehlembolisation. Bei unvollständigem Verschluss muss ggf. eine Wiederholung der Embolisation stattfinden.

### Fazit

Zusammenfassend ist die gut etablierte Technik der Embolisation ein schonendes, zielgerichtetes und erfolgreiches Verfahren, das sowohl in der Vorbereitung vor geplanten Operationen als auch in der Behandlung von Gefäßanomalien einen festen Stellenwert einnimmt. Die Therapie komplexer und seltener Erkrankungen sollte in spezialisierten Zentren durch einen interventionell erfahrenen Radiologen erfolgen.

Abb.: Embolisation einer Blutung aus der A. gastroduodenalis mit Magic Glue®.

## Informationen

■ Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth  
Direktor Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie  
Oberärztin Dr. med. Christina Loberg  
Leitung Angiographie und Intervention  
Klinik und Poliklinik für Radiologie  
Universitätsklinikum Halle  
Ernst-Grube-Straße 40  
06120 Halle  
www.medizin.uni-halle.de

■ Weitere Informationen:  
Compendium Gefäßanomalien  
Das Compendium Gefäßanomalien wird durch die Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V. (DiGGefa) zur Verfügung gestellt.  
www.compgefa.de/wissen/embolisation

Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.  
Vorstand Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth  
www.diggefa.de

BALT GERMANY GmbH  
Willstätterstraße 13  
40549 Düsseldorf  
www.baltgroup.com



# Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyradikuloneuropathie

## Differentialdiagnostik und Therapieoptionen

Unter der chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyradikuloneuropathie, kurz CIDP, versteht man eine immunvermittelte Polyneuropathie mit einer Progredienz von mindestens acht Wochen. Polyneuropathien zählen insgesamt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen. Eine sorgfältige Abklärung ist notwendig, um behandelbare Ursachen einer Polyneuropathie nicht zu übersehen. Bei der CIDP richtet sich das Immunsystem gegen Bestandteile des Nervensystems. Die Diagnose ist häufig schwierig und erfordert gute Kenntnisse in der neurologischen Zusatzdiagnostik. Eine CIDP kann mit verschiedenen Immuntherapien gut behandelt werden.

### Einleitung

Polyneuropathien sind Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Periphere Nerven befinden sich überall im menschlichen Körper und vermitteln Informationen aus der Peripherie zum Rückenmark und zum Gehirn (sensible Nerven). Ein Teil der Nervenfasern ist zudem notwendig, um Signale vom Rückenmark über die Nervenwurzeln zur Muskulatur zu leiten. Diese motorischen Nervenfasern sind essentieller Bestandteil des motorischen Systems im menschlichen Körper. Das periphere Nervensystem übernimmt somit vielfältige Funktionen und ist komplex aufgebaut. Somit ist es nicht verwunderlich, dass viele Erkrankungen das periphere Nervensystem betreffen können.

Eine besondere Gruppe von Polyneuropathien sind Autoimmunerkrankungen. Hiervon ist die CIDP die häufigste chronische Form. Die Diagnose einer CIDP kann sich schwierig gestalten, da sich die Symptomatik (siehe Tabelle) wenig spezifisch präsentiert und kaum von anderen Polyneuropathien abzugrenzen ist. Den meisten Polyneuropathien ist gemeinsam, dass sie sich mit einer Muskelschwäche vor allem in den körperferneren Regionen manifestieren. Darüber hinaus bestehen häufig Sensibilitätsstörungen in Form von Taubheitsgefühlen oder auch Missempfindungen (Parästhesien) oder Kompressionsgefühle an den Extremitäten. Betroffene Patienten berichten nicht selten von einer eingeschränkten Feinmotorik und auch über eine chronische Müdigkeit. Bei der CIDP entwickeln sich die Beschwerden in der Regel über einen relativ kurzen Zeitraum von wenigen Wochen. Das ist ein wichtiges Unterscheidungskriterium zu anderen Polyneuropathieformen. Die Diagnose einer CIDP wird zusätzlich dadurch erschwert, dass keine Biomarker zur Verfügung stehen, um die Erkrankung sicher nachzuweisen oder auszuschließen. Bei der

CIDP bildet der Körper zirkulierende Antikörper gegen die Myelinschicht der Nervenfasern, was zu einer Schädigung der Nerven führt (Abb.1, 2).

### Diagnostik und Differentialdiagnostik der CIDP

Anamnese und klinische Untersuchung bilden die Basis für eine weiterführende neurologische Diagnostik. Differentialdiagnostisch sollte neben anderen Formen der Polyneuropathie auch an ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) gedacht werden.

Die wichtigste Zusatzdiagnostische Methode ist die Elektroneurographie. Dabei werden die Nerven

#### Symptomatik CIDP

- Entwicklung von motorischen und sensiblen Defiziten (Wochen bis Monate) in mindestens 1 Extremität über mind. 2 Monate
- Symmetrische proximale (und/oder distale) Paresen (>90%)
- Sensibilitätsstörungen vergleichsweise gering ausgeprägt, alle sensiblen Qualitäten betroffen, insbesondere Oberflächen- und Tiefensensibilität
- Parästhesien, Hypästhesie, Dysästhesie (>60%)
- Gel. sensible Gangataxie
- Wadenkrämpfe
- Hirnnerven (u.a. Ophthalmoplegie, faciale Parese)
- Atemmuskulatur selten betroffen
- Autonome Beteiligung möglich, aber selten (Quelle: [neurologienetz.de](http://neurologienetz.de))



Prof. Dr. med. Helmar  
C. Lehmann

mit leichten Stromimpulsen gereizt und die Leitungsgeschwindigkeit untersucht. Durch die Elektoneurographie erhält der behandelnde Neurologe einen guten Überblick wie schnell die Nervenfasern im Körper des Patienten elektrische Signale übermitteln. Beim Nervus medianus beträgt diese Geschwindigkeit etwa 45 m/s. Bei der CIDP kommt es bedingt durch entzündliche Prozesse entlang der Nervenfasern zu einer verringerten Nervenleitgeschwindigkeit mit beispielsweise nur 30 oder 35 m/s. Zur weiteren diagnostischen Abklärung wird in der Regel eine Elektromyographie durchgeführt. Dabei werden dünne Nadelelektroden in den Muskel eingebracht und die elektrische Aktivität aufgezeichnet. Mit den Untersuchungsergebnissen kann der Schweregrad der Nervenschädigung ermittelt werden. Auch hier ist zu beachten, dass diese Veränderungen zwar auf eine CIDP hinweisen, aber auch bei anderen Polyneuropathien auftreten können. Bei länger andauernder Schädigung der Nerven sind diese charakteristischen Veränderungen nicht mehr gut nachzuweisen. Oftmals sind die Nerven bereits soweit vorgeschädigt, dass kein Signal mehr abgeleitet werden kann. Um andere Ursachen einer Polyneuropathie auszuschließen werden häufig auch bildgebende Verfahren und/oder invasive Untersuchungsmethoden wie die Lumbalpunktion oder auch die Durchführung einer Nervenbiopsie notwendig. Bei den bildgebenden Verfahren hat sich in den letzten Jahren der Ultraschall peripherer Nerven als einfach durchzuführende Untersuchung mit validen Untersuchungsergebnissen etabliert. Hierbei werden Größe und Struktur von oberflächlich gelegenen Nerven untersucht. Bei der CIDP ist die Nervenquerschnittsfläche in der Regel deutlich vergrößert. Entzündete periphere Nerven lagern Wasser ein (Ödeme). Diese Schwellung kann mit einem Nervenultraschall gut nachgewiesen werden. Allerdings findet man solche Veränderungen auch bei anderen Nervenerkrankungen, beispielsweise bei bestimmten genetisch bedingten Polyneuropathien. Mit diesem Verfahren können jedoch nur oberflächlich gelegene Nerven abgebildet werden. Für körperstammnahe Nerven ist die Untersuchung nicht geeignet.

Die Kernspintomographie wird eingesetzt, um andere Ursachen einer peripheren Nervenschädigung auszuschließen. Nicht selten finden sich degenerative Wirbelsäulenveränderungen, die die Nervenwurzeln komprimieren und sehr ähnliche Symptome wie eine CIDP hervorrufen können.

Bei einigen Patienten mit nicht eindeutigen Befunden ist eine ergänzende Nervenbiopsie indiziert. Bei der Nervenbiopsie wird in lokaler Anästhesie ein Stück des N. suralis, der am Außenknöchel verläuft, chirurgisch entfernt und anschließend in einem neuropathologischen Labor untersucht. Das Gewebe wird so aufgearbeitet, dass man unter anderem Entzündungen im Nerven mittels Lichtmikroskopie detektieren kann. Auch Schädigungen der Myelinschicht werden so nachweisbar. Da nur ein sehr kleiner Teil des Nervensystems einer solchen Untersuchung zugänglich ist, schließt ein

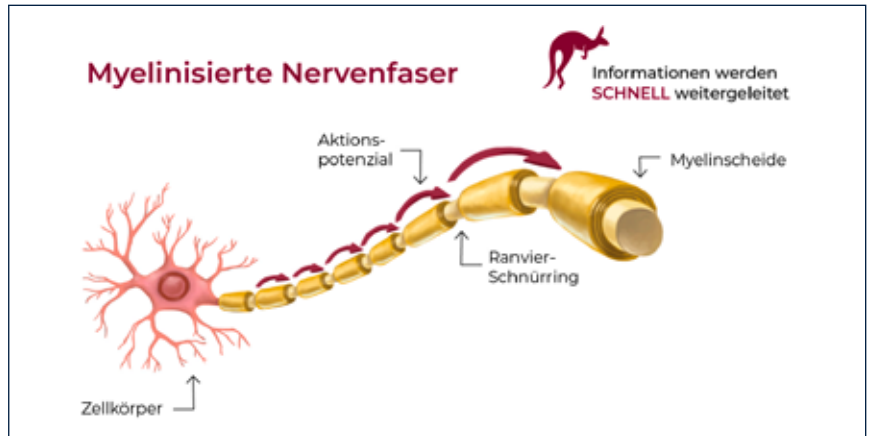


Abbildung 1

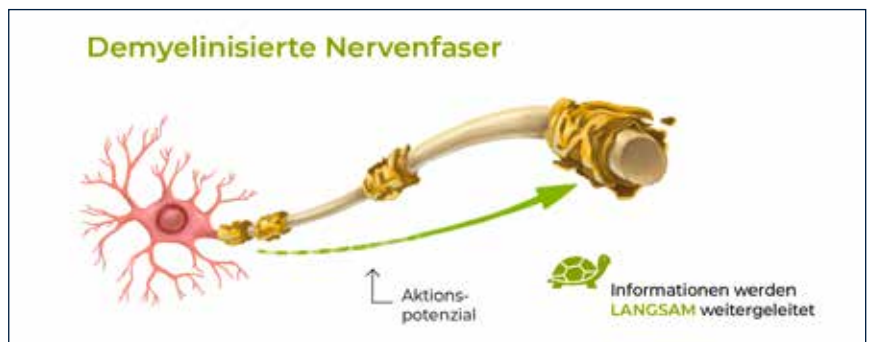
fehlender Nachweis einer Entzündung keineswegs die Diagnose einer CIDP aus. Auch andere Differentialdiagnosen einer CIDP können so nachgewiesen werden z. B. eine Amyloidose. In diesem Fall findet man Amyloidablagerungen im Biopsat.

Die Untersuchung des Liquors zeigt bei der CIDP wie auch bei anderen entzündlichen Polyneuropathien eine Erhöhung des Liquoreiweißes. Weiterhin können mit einer Lumbalpunktion relevante Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden, die ähnliche Symptome wie eine CIDP hervorrufen können z. B. eine Neuroborreliose oder rheumatologische Erkrankungen.

Einige Blutuntersuchungen müssen bei der Diagnose einer Polyneuropathie vorgenommen werden, um eine gründliche Ursachenabklärung betreiben zu können. Wichtig ist beispielsweise eine pathologische Glukosetoleranz oder gar einen manifesten Diabetes auszuschließen. Darum wird empfohlen, den Nüchternblutzucker und auch den Blutzuckerlangzeitwert (HbA1C) zu untersuchen. Weiterhin sollten die Schilddrüsenhormone, die Nieren- und die Leberwerte und auch das Muskelenzym Kreatinkinase (CK) im Blut bestimmt werden. Das Enzym ist vor allem bei Muskelerkrankungen erhöht. Die CK kann aber auch bei der CIDP leicht pathologisch erhöht sein, vor allem dann, wenn die motorischen Nervenfasern stärker betroffen sind.

Bei der Verdachtsdiagnose „CIDP“ sind spezielle Blutuntersuchungen wie die Immunelektrophorese und die Immunfixation erforderlich. Damit kann eine sog. Monoklonale Gammopathie nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich um einen Antikörper (meistens IgG oder IgM), der im Übermaß von einem einzelnen Zellklon (daher der Zusatz „monoklonal“) produziert wird.

Abbildung 2





Bei der CIDP lassen sich bei etwa jedem 10. Patienten spezifische Autoantikörper im Blut nachweisen. Hierbei handelt es sich um Autoantikörper, die gegen Bestandteile im Bereich der Nervenfasern gerichtet sind (z. B. Neurofascin oder Contactin). Diese Antikörper finden sich allerdings nicht bei jedem Patienten mit einer CIDP. Daher schließt ein negativer Befund eine CIDP keineswegs aus. Wenn diese Antikörper identifiziert werden, dann muss unter Umständen eine spezielle Therapie durchgeführt werden (siehe unten).

Auch genetisch bedingte Polyneuropathien können Symptome wie eine CIDP verursachen. Sind mehrere Familienmitglieder betroffen, ist diese Differentialdiagnose naheliegend. Aber auch eine unauffällige Familienanamnese schließt eine genetische Ursache nicht aus. Bei Verdacht wird in der Regel eine humangenetische Untersuchung angefragt.

### Therapie der CIDP

Eine CIDP ist eine gut behandelbare Polyneuropathie. Die Erkrankung entsteht aufgrund einer fehlgeleiteten Immunantwort. Das Immunsystem, das normalerweise zur Abwehr von Bakterien, Viren und anderen Infektionen zuständig ist, wendet sich gegen körpereigene Strukturen. Im Falle der CIDP ist es das periphere Nervensystem. Somit ist das Ziel der Therapie der CIDP, die Entzündungen im peripheren Nervensystem auszuschalten bzw. zu kontrollieren. Dies gelingt in der Regel durch den Einsatz von Glukokortikoiden oder Immunglobulinen. Glukokortikoide sind Hormone, die natürlicherweise in der Nebennierenrinde gebildet werden. Glukokortikoide wirken entzündungshemmend. In der Regel erfolgt die Behandlung oral oder als Infusion. Werden Glukokortikoide dauerhaft eingesetzt, sind Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen zu erwarten (z. B. gastrointestinale Beschwerden, Gewichtszunahme, Osteoporose u. a.).

Eine meistens besser verträgliche Therapieoption sind Immunglobuline. Immunglobuline sind Antikörper, die aus Spenderblut gewonnen werden. Diese werden in einem aufwändigen Verfahren aus dem Blut des Spenders aufgereinigt und stehen in hochkonzentrierter Form für die Behandlung einer CIDP (und auch anderer Autoimmunerkrankungen) zur Verfügung. Immunglobuline wirken nicht wie

Kortikosteroide, die das Immunsystem unterdrücken, sondern vielmehr als Immunmodulatoren, das heißt, sie wirken korrigierend auf das Immunsystem ein.

Bei der CIDP werden die Immunglobuline über regelmäßige intravenöse Infusionen in drei- bis vierwöchigen Abständen verabreicht. Häufig bemerken Patienten, dass die Symptome zum Intervalle wieder zunehmen. Das liegt an den Schwankungen der IgG-Konzentration im Blut. Eine Alternative ist eine subkutane Behandlung mit Immunglobulinen. Dieses Verfahren hat den Vorteil, dass Patienten sich die Therapie selbst verabreichen können. Darüber hinaus sind die Wirkspiegel im Blut bei der subkutanen Anwendung gleichmäßiger.

In der Regel ist eine Therapie sowohl mit intravenösen als auch subkutanen Immunglobulinen über mehrere Monate, unter Umständen Jahre, erforderlich. Während der Behandlung sollte der Patient regelmäßig kontrolliert und überwacht werden, um gegebenenfalls die Therapiedosis oder auch die Infusionsintervalle anzupassen. Kontrollen erfolgen mittels klinischer und elektrophysiologischer Untersuchungen. Auch die Dokumentation von Defiziten mit Hilfe von Skalen hat sich bewährt.

Eine weitere Therapieoption für die CIDP ist die Plasmapherese. Die Plasmapherese wird insbesondere bei schubförmigen Verläufen einer CIDP eingesetzt. Hierbei wird über einen Katheter das körpereigene Blutplasma entfernt und durch Elektrolyt- und Proteinlösungen ersetzt. Durch das Entfernen des Plasmas werden schädliche Autoantikörper und verschiedene Botenstoffe entfernt. In der Regel wird diese eher invasive Behandlung im Rahmen eines stationären Krankenaufenthaltes durchgeführt. Eine Weiterentwicklung der Plasmapherese ist die Immunadsorption, die in einigen Zentren in Deutschland angeboten wird. Bei der Immunadsorption werden selektiv nur die IgG-Moleküle entfernt. Dieses Verfahren ist häufig besser verträglich als die Plasmapherese.

In den meisten Fällen kann eine CIDP mit den oben genannten Maßnahmen gut behandelt werden. Einige wenige Patienten sprechen jedoch nicht auf diese Therapien an. Bei diesen refraktären Verläufen sind beispielsweise Cyclophosphamid und monoklonale Antikörper einen Therapieversuch wert.

### Fazit

Die chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie ist eine entzündliche, autoimmunbedingte Erkrankung der peripheren Nerven, die sich mit unspezifischer Symptomatik präsentiert. Differentialdiagnostisch müssen andere neurologische Erkrankungen und Polyneuropathien bedacht werden. Die CIDP ist gut behandelbar. In der Therapie werden aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils von Glukokortikoiden intravenöse und subkutane Immunglobuline bevorzugt eingesetzt.

*Literatur beim Verfasser*

### Informationen

■ Prof. Dr. med. Helmar C. Lehmann  
Direktor der Klinik für Neurologie  
Klinikum Leverkusen gGmbH  
Am Gesundheitspark 11  
51375 Leverkusen  
www.klinikum-lev.de

■ Weitere Informationen:  
www.leben-mit-cidp.de  
www.gbs-cidp.org



# Pathogenese, Diagnostik und Therapie der Eosinophilie

Eine auffällige Erhöhung der eosinophilen Granulozyten wird abhängig vom Befund als Eosinophilie oder Hypereosinophilie bezeichnet. Es wird zwischen reaktiver, klonaler und hereditärer Eosinophilie unterschieden. Am häufigsten ist die reaktive Eosinophilie/Hypereosinophilie als Folge parasitärer oder allergologischer Erkrankungen, auch Medikamentennebenwirkungen sind möglich. Hypereosinophile Syndrome müssen schnellstmöglich diagnostiziert und behandelt werden. Die Therapie hat das vordringliche Ziel die Progression von Organschäden aufzuhalten bzw. bei frühzeitiger Diagnose Schäden zu verhindern.

## Einleitung

Eosinophile haben mannigfaltige Aufgaben in der Regulierung des Immunsystems und bei der Abwehr von Pathogenen (Viren, Bakterien, Pilze und auch Allergenen). Weiterhin kennzeichnen Eosinophile eine Entzündung beispielsweise bei allergischem Asthma, atopischer Dermatitis und chronischer Rhinosinusitis aber auch bei eosinophilen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie der eosinophilen Ösophagitis.

Eosinophile Granulozyten stammen von CD34-positiven hämatopoetischen Stamm- und Vorläuferzellen ab und werden im Knochenmark unter dem Einfluss von Il-5 (Interleukin-5), GM-CSF (Granulozyten-Monozyten-Kolonien-stimulierende Faktor) und Il-3 (Interleukin-3) gebildet.

Normalerweise finden sich im peripheren Blut  $0,05\text{--}0,5 \times 10^9$  Eosinophile/l, bei einer Eosinophilie  $>0,5 \times 10^9$  (Tab. 1); die Anzahl ist von der Produktion im Knochenmark und von Abbauprozessen abhän-

gig. In unterschiedlichen Konzentrationen finden sich Eosinophile auch in verschiedenen Organen, so im Thymus, in der Milz, in Lymphknoten, im Gastrointestinaltrakt und im Uterus. Von Gewebshypereosinophilie wird gesprochen, wenn im Knochenmark  $>20\%$  der nukleären Zellen Eosinophile sind und/oder ein Pathologe eine ausgeprägte Eosinophilie in Gewebefiltraten feststellt und/oder eine beträchtliche Deposition eosinophiler, granulärer Proteine (in Abwesenheit oder Anwesenheit einer Gewebsinfiltration durch Eosinophile) festgestellt werden kann.

Durch Rekrutierung und Aktivierung anderer Immunzellen fördern Eosinophilie entzündliche Prozesse und können durch direkte zytotoxische Effekte Gewebeschäden verursachen. Bei einer länger bestehenden Eosinophilie sind ausführliche Untersuchungen dringend indiziert, um die Prognose der Erkrankung einordnen zu können und die Therapie festzulegen.

Einer Eosinophilie (im Differentialblutbild) liegt am häufigsten eine reaktive Eosinophilie im Rahmen von insbesondere parasitären Infektionen, Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis, Medikamentenüberempfindlichkeit (DRESS), aber auch von Autoimmunerkrankungen und Neoplasien zugrunde. Persistierend ist die klonale Eosinophilie (bei weniger als  $10\%$  der Patienten) aufgrund einer Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen; assoziiert finden sich bei diesen neoplastischen Erkrankungen häufig Organbeteiligungen und Organdysfunktionen. Hypereosinophile Syndrome (HES) sind seltene eigenständige Systemerkrankungen. Die Diagnose wird gestellt, wenn bei zumindest 2-maliger Untersuchung im Abstand von 4 Wochen (nach neuem Vorschlag 2 Wochen) eine Hypereosinophilie mit  $>1,5 \times 10^9$  Eosinophilen/l nachgewiesen werden kann und bei der neben der Bluteosinophilie eine Gewebeeosinophilie für Organschäden und/oder Dysfunktion verantwortlich ist.

Eosinophile Granulozyten, kurz Eosinophile, werden im Knochenmark aus Vorläuferzellen gebildet, Vermehrung und Reifung werden durch die Zytokine Il-5, Il-3 und GM-CSF reguliert. Diese sogenannten eosinopetischen Zytokine werden insbesondere von aktivierten T-Zellen, Mastzellen, Typ II lymphoiden Zellen und Stromazellen gebildet und triggern Wachstum, Überleben, Aktivierung, Adhäsion und Migration normaler, reaktiver wie auch neoplastischer Eosinophilen. Im Knochenmark finden sich normalerweise  $<1\text{--}6\%$  Eosinophile. Unter physiologischen Bedingungen finden sich Eosinophile nur für 3–24 Stunden im Blut, dann wandern sie in verschie-



Prof. Dr. med. Randolph Brehler

Bezeichnung	Definition/Kriterien
Bluteosinophile (norm)	$0,05\text{--}0,5 \times 10^9/l$
Bluteosinophilie (im dif. BB)	$>0,5 \times 10^9/l$
Hypereosinophilie (HE)	$>1,5 \times 10^9/l$ (2 x Intervall $>2$ Wo.) mit oder ohne Gewebs-HE
Gewebeeosinophilie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <math>20\%</math> Eos im KM</li> <li>und/oder</li> <li>■ Pathologische Einschätzung einer exzessiven Infiltration des KM durch Eosinophile</li> <li>oder</li> <li>■ Deposition eosinophiler granulärer Proteine (MBP1 oder EPX)</li> </ul>
Hypereosinophile Syndrome (HES)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Blut-HE</li> <li>und</li> <li>2. Organschaden und/oder Dysfunktion durch Gewebs-HE</li> <li>und</li> <li>3. Ausschluss anderer Erkrankungen/Ursachen für den Organschaden</li> </ol>
Auf Gewebe beschränktes HES	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kriterien für Gewebs-HE ohne Blut-HE</li> <li>und</li> <li>2. Organschaden und/oder Dysfunktion durch Gewebs-HE</li> <li>und</li> <li>3. Ausschluss anderer Erkrankungen/Ursachen für den Gewebeschaden</li> </ol>

Tab 1: Definitionen zu Eosinophilie und HES nach P. Valent

Kardiovaskuläres System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombosen</li> <li>• arterielle Verschlusskrankheit</li> <li>• Myokardinfarkt</li> <li>• kardiale Thromboembolie</li> <li>• Endo myokardiale Fibrose</li> <li>• pulmonale Thromboembolie</li> <li>• Vaskulitis einschl. Polyangiitis</li> <li>• Schlaganfall</li> </ul>
Lunge	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Pulmonalinfiltate</li> <li>• schwere bronchiale Symptome (Asthma)</li> <li>• pleurale Ergüsse</li> </ul>
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• abdominale Schmerzen</li> <li>• Schwere, chronische Diarrhöe</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Dyspepsie/Reflux</li> </ul>
Haut/Schleimhaut	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rezidivierende Blasenbildung</li> <li>• persistierende oder rezidivierende Ulzerationen</li> <li>• Schwere chronische Ekzeme</li> <li>• schwere rezidivierende Erytheme</li> <li>• schwere rezidivierende Ödeme und Angio-ödem</li> </ul>
Nervensystem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• persistierende oder rezidivierende neurologische Erkrankungen</li> <li>• Paresen</li> <li>• persistierende oder rezidivierende mentale Einschränkung</li> <li>• schwere Gedächtnisstörungen</li> <li>• lokale oder multiple ischämische Läsionen</li> <li>• Hirninfarkt</li> </ul>

Tab 2: Hypereosinophilie induzierte/assoziierte Symptome nach P. Valent

dene Gewebe ein, wo sie sich in nicht-entzündlichem Gewebe in der Regel in geringer Konzentration finden, so in der Lunge, im Thymus, im Fettgewebe, im Uterus und im Brustdrüsen-gewebe. Eine prädominante Population findet sich in der Schleimhaut des Gastrointestinaltrakts (distal vom Ösophagus). Hier machen Eosinophile 5–25% der gesamten Leukozytenfraktion aus. Während reaktive Eosinophile durch die o. g. eosinopetischen Zytokine induziert werden, basiert eine klonale Eosinophilie auf Mutationen in Onkogenen (PDGFRA, PDGFRB, Fibroblastenwachstumsfaktorrezeptor -1 (FGFR1), JAK2, ABL1, ETV6). Eosinophile produzieren verschiedene biologisch-aktive Moleküle wie EPX (eosinophile Peroxidase), ECP (Eosinophile cationisches Protein), eMBP1 (eosinophiles Major basisches Protein 1) und 2, die in Granula gespeichert werden. Eosinophile akkumulieren bei einem Gewebeschaden durch Infektion oder Allergenexposition und führen durch die massive Freisetzung zytotoxischer Moleküle im Gewebe zu Gewebeschäden. Eine abnormale Anreicherung von Eosinophilen in peripheren Organen (Gewebeeosinophilie) findet sich bei verschiedenen Erkrankungen wie Asthma, chronisch eosinophiler Pneumonie (CEP), entzündlichen Darmerkrankungen u.a.

### Bluteosinophilie und Hypereosinophilie

Im Differenzialblutbild finden sich üblicherweise  $0,05-0,5 \times 10^9$  Eosinophile/L; von Eosinophilie wird ab einem Wert  $>0,5 \times 10^9$  gesprochen, wobei es sich bei Eosinophilen im Bereich von  $0,5-1,49 \times 10^9$ /L um eine milde Eosinophilie handelt, im Bereich von  $1,5-5,0 \times 10^9$ /L um eine moderate Hypereosinophilie und bei mehr als  $>1,5 \times 10^9$ /L um eine schwere Hypereosinophilie. Eine Hypereosinophilie kann transient, episodisch oder persistent sein, wobei persistent ursprünglich als 2-malige Erhöhung im Abstand von zumindest 4 Wochen definiert wurde. Vorgeschlagen wird von Hypereosinophilie zu sprechen, wenn

diese im Abstand auf mindestens 2 Wochen nachgewiesen werden kann.

Eine Hypereosinophilie kann unterschiedliche Ursachen haben:

Bei **hereditären Formen** der Hypereosinophilie handelt es sich um Syndrome, die meist in der Kindheit manifest werden, häufig in Assoziation mit Immundefizienz. Zu nennen sind hier beispielsweise Omenn Syndrom, Wiskott-Aldrich Syndrome, Netherton Syndrom wie auch das Hyper-IgE Syndrom.

Bei der **Hypereosinophilie unklarer Signifikanz** finden sich keine positive Familienanamnese, keine reaktive und keine neoplastische Erkrankung als Ursache und keine Symptome, die für ein hypereosinophiles Syndrom sprechen.

Einer **sekundären reaktiven Hypereosinophilie** liegen andere Erkrankungen zugrunde, die die Hypereosinophilie erklären können (siehe weiter unten).

Abgegrenzt werden muss die **klonale (neoplastische) Hypereosinophilie** aufgrund genetischer Veränderungen der Stammzellen.

Bei einer länger bestehenden Bluteosinophilie und insbesondere Hypereosinophilie sind weitere Untersuchungen zur Einordnung der Pathogenese und Festlegung der Behandlung dringend angezeigt.

### Reaktive Eosinophilie

In bis zu 90% der Fälle ist eine Eosinophilie „reaktiv“; die Eosinophilie ist durch eosinopetische Zytokine getriggert und ist Begleiterscheinung bei beispielsweise Wurminfektionen aber auch Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis wie Allergien, Neurodermitis, allergisches Asthma, und chronische Rhinosinusitis. Oft übersehen werden Reaktionen auf Medikamente. Das DRESS ist gekennzeichnet durch Eosinophilie, Organbeteiligung und Hautsymptome. Im Weiteren kann eine Eosinophilie auch bei Autoimmunerkrankungen, Tumoren und Lymphomen beobachtet werden. Damit ist die reaktive Eosinophilie keine finale Diagnose. Durch weiterführende Untersuchungen (Tab. 2) muss die der Hypereosinophilie zugrunde liegende Erkrankung abgeklärt werden.

Differenzialblutbild	Eosinophile, Lymphozyten, Blasten, Monozytose, Basophile
Stuhluntersuchung	Wurmeier, Parasiten
Serumparameter	LDH, CRP, IgE Autoantikörper (ANA, ANCA, RF, CCP) pro-BNP, Troponin (Herzbeteiligung) Tryptase (klonal) Vitamin B12 (unspezifisch, oft erhöht bei klonaler Hypereosinophilie) Antikörper gegen Helminthen Nachweis
KM/Genetik	Zytogenetik aus KM, Molekulargenetik aus peripherem Blut (FIP1L1:PDGFRA, KIT, JAK, BCR:ABL1, ETV6:ABL1)
Organbeteiligung	Haut Milz Lymphknoten NNH Lunge Herz Gastrointestinaltrakt
Apparative Untersuchungen	CCT (NNH), gegebenenfalls auch MRT, CT Hals; Becken, Echokardiografie, gegebenenfalls Kardio-MRT, Endoskopie zur Gewinnung von Gewebeproben für die Histologie, Bronchoskopie

Tab. 3: Empfohlene Untersuchungen bei Hypereosinophilie nach P. Valent und Schwaab J, Lübke J, Reiter A.

Finden sich bei Hypereosinophilie Organschäden oder Organdysfunktion, die nicht durch andere Erkrankungen erklärt werden können, liegt definitionsgemäß ein hypereosinophiles Syndrom (HES) vor.

### **Idiopathisches hypereosinophiles Syndrom (HES)**

Hypereosinophile Syndrome sind seltene Erkrankungen. Häufig finden sich eosinophiles Asthma, chronische Rhinosinusitis, eosinophile Ösophagitis / Gastritis / Enteritis, atopische Dermatitis, Urtikaria aber auch eosinophile Myokarditis, koronare Periarteriitis, Nephritis, Zystitis, Prostatitis, Endometritis und Mastitis. In der Literatur beschriebene Symptome sind in Tab. 2 zusammengefasst.

Um Organschäden zu verhindern bzw. diagnostizieren zu können, ist eine intensive Untersuchung der Patienten notwendig.

### **Spezielle Varianten definierter sekundärer Hypereosinophilie-Syndrome**

#### **Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA):**

Bei Hypereosinophilie insbesondere in Verbindung mit Asthma und Sinusitis kann die Abgrenzung einer ANCA (Anti-Neutrophile zytoplasmatische Antikörper) negativen eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA - früher als Churg-Strauss-Syndrom bezeichnet) schwierig bis unmöglich sein. Auch die EGPA ist durch eine signifikante Blut- und Gewebeeosinophilie gekennzeichnet. Die Erkrankung ist selten, die Inzidenz wird mit 1,07 Neuerkrankungen pro Millionen Einwohner und Jahr angegeben. Kennzeichnend ist eine Vaskulitis, die im Anfangsstadium aber fehlen kann und heute nicht mehr obligater Teil der Krankheitsdefinition ist. Bei etwa 1/3 der Patienten mit EGPA sind ANCA nachweisbar, die überwiegend gegen Myeloperoxidase gerichtet sind. Genetisch unterscheiden sich ANCA-positive und ANCA-negative EGPA, die beide polygen sind. Klinisch werden bei ANCA-positiver EGPA häufiger Glomerulonephritis, alveoläre Hämorrhagien und periphere Neuropathien gefunden. Bei ANCA-negativer EGPA ist die Herzbeteiligung häufiger.

#### **Gleichsyndrom (Episodisches Angioödem mit Hypereosinophilie):**

Auch das seltene episodische Angioödem mit Hypereosinophilie (Gleichsyndrom) zählt zu den hypereosinophilen Syndromen. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine ausgeprägte, periodische Hypereosinophilie, wiederkehrende Angioödeme, Urtikaria, Gewichtsschwankungen und Fieber. Symptome treten periodisch - meist alle 3-4 Wochen auf. Beschrieben sind weniger als 100 Patienten.

#### **Klonale neoplastische Eosinophilie:**

Eine klonale Eosinophilie, die in bis zu 10% der Patienten nachgewiesen werden kann, stellt eine neoplastische (hämato-onkologische) Erkrankung dar. Zur Diagnostik sind molekulargenetische Analysen aus peripherem Blut und/oder Untersuchungen des Knochenmarks einschl. zygotischer Untersuchung notwendig. Zugrunde liegen genetische Mutationen der hämatopoetischen Stammzellen. Assoziiert ist häufig eine Splenomegalie neben der Beteiligung anderer Organe, insbesondere eine Beteiligung des Herzens.

### **Notwendige Untersuchungen bei Patienten mit Hypereosinophilie**

Jede länger bestehende Bluteosinophilie/Hypereosinophilie bedarf der weiteren Abklärung, um die Genese der Erkrankung aufzudecken und möglichst gezielt behandeln zu können. Für die Diagnostik werden die in Tabelle 3 genannten Untersuchungen vorgeschlagen.

### **Therapie der Hypereosinophilie**

Bei reaktiver Eosinophilie/Hypereosinophilie steht zunächst die Behandlung der ursächlichen Erkrankung im Vordergrund. Eosinophile Entzündungen sprechen in der Regel sehr gut auf Glukokortikoide an. Dies ist auch im Rahmen der Diagnostik zu beachten: auch kurzfristige systemische Glukokortikoidgaben führen zu einer unmittelbaren Suppression der Eosinophilen im Blut. Auch beim Hypereosinophilie-Syndrom hat sich die Gabe von oralen Kortikosteroiden bewährt. Gestartet wird mit 0,5-1 mg/kg Prednisolonäquivalent mit anschließender Reduktion in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität. Um Glukokortikoid einzusparen, können verschiedene Immunsuppressiva verwendet werden, die aber sämtlich für diese Erkrankung nicht zugelassen sind - die Therapie stellt einen Off-Label-Use dar. Zugelassen ist der Anti-IL-5-Antikörper Mepolizumab als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne eine erkennbare, nicht-hämatologische sekundäre Ursache. Die Dosierung beträgt 300 mg alle 4 Wochen. Gezeigt werden konnte, dass durch Therapie mit Mepolizumab orale Glukokortikoide und Immunsuppressiva reduziert werden können, die Häufigkeit von Exazerbationen der Erkrankung war deutlich verringert. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Bewertung Mepolizumab gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bescheinigt.

Bei einer EGPA mit schwerer Organbeteiligung stellen Glukokortikoide und Cyclophosphamid die Therapie der ersten Wahl dar; zweite Wahl sind Glukokortikoide und Rituximab. Bei Patienten ohne schwere Organbeteiligung sind Glukokortikoide ebenfalls Therapie der ersten Wahl, bei Rezidiv auch Mepolizumab, das zur Behandlung der EGPA bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer EGPA zugelassen ist. Besondere Bedeutung hat Mepolizumab in der Dauerbehandlung zum Erhalt der Remission der Erkrankung.

Therapeutisch werden bei Gleichsyndrom in der akuten Phase der Erkrankung häufig orale Kortikosteroide eingesetzt. Zur Dauertherapie werden niedrigdosiert orale Kortikosteroide und häufig ebenfalls nicht für diese Erkrankung zugelassene Immunsuppressiva verwendet. Aufgrund seines besonderen Wirkungsmechanismus stellt Mepolizumab eine vielversprechende Therapieoption dar.

Bei Patienten mit klonaler Hypereosinophilie (typischerweise spricht hier die Hypereosinophilie auf orale Kortikosteroide nicht adäquat an) kommen insbesondere Chemotherapie und gegebenenfalls auch Stammzelltransplantation nach Maßgabe der Hämato-Onkologie infrage.

### **Fazit**

Insbesondere bei persistierender Hypereosinophilie muss hinsichtlich primärer und sekundärer Ursachen untersucht werden. Bei Ausschluss solcher Ursachen muss von einer idiopathischen Hypereosinophilie ausgegangen werden. Da Hypereosinophilie Organschäden verursacht, ist die frühzeitige Diagnosestellung und Behandlung unabdingbar.

Für reaktive und insbesondere Hypereosinophile Syndrome, Eosinophilie bzw. Hypereosinophilie sind eosinopoetische Zytokine verantwortlich. Mit dem IL-5-Antikörper Mepolizumab steht eine hochwirksame Therapie zur Verfügung, mit der insbesondere orale Kortikosteroide aber auch Immunsuppressiva, die im Off-Label-Use eingesetzt werden, eingespart werden können.

*Literatur beim Verfasser*

### **Informationen**

■ Prof. Dr. med. **Randolf Brehler**  
Universitätsklinikum Münster  
Klinik für Hautkrankheiten  
Ambulanz für Allergologie, Berufs-  
dermatologie und Umweltmedizin  
Von-Esmarch-Straße 58  
D-48149 Münster  
<https://web.ukm.de/>



# Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren:

## Eine Therapieoption bei indolenten Lymphomen

Lymphome sind maligne Tumoren der Lymphozyten, die sich bevorzugt im Lymphsystem und den blutbildenden Organen ansiedeln. Maligne Lymphome sind keine einheitliche Gruppe von Erkrankungen. Die chronische lymphatische Leukämie (CLL) ist ein Non-Hodgkin-Lymphom und die häufigste Leukämieform in Industrieländern. Die Krankheit tritt meistens im mittleren bis höheren Alter auf, wobei der Häufigkeitsspitzen zwischen dem 70. und 75. Lebensjahr liegt. Insbesondere bei der CLL gewinnen Anti-CD20 Antikörper, BCL2 (B-Cell-Lymphoma-2-Protein) - Inhibitoren und Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi) immer mehr an Bedeutung. Derzeit stehen drei BTKis zur Verfügung.

Auf den BTKi der ersten Generation (Ibrutinib) folgten in Europa die Zulassungen von Acalabrutinib und Zanubrutinib.<sup>1,2,3</sup> Da das Signalmolekül BTK kontinuierlich nachgebildet wird, führt dessen Inhibition durch eine kovalente Bindung zu einer Blockierung der Proliferation und Differenzierung maligner B-Zellen.<sup>4</sup> Neben dem gleichen Wirkmechanismus und dem Einsatz bei indolenten B-Zell-Lymphomen unterscheiden sich die drei BTKis z. B. in den zugelassenen Indikationen, der Selektivität, sowie der Pharmakokinetik und -dynamik. Während Ibrutinib in Europa für Morbus Waldenström (MW), das Mantelzell-Lymphom (MCL) und die CLL u. a. in Kombination mit Obinutuzumab oder Venetoclax zugelassen ist, ist Acalabrutinib ausschließlich für die CLL zugelassen.<sup>2,3</sup> Zanubrutinib ist seit 2021 als Monotherapie für MW und seit 2022 für das Marginalzonenlymphom (MZL) und die CLL zugelassen.<sup>1</sup>

Im indirekten Vergleich zu Ibrutinib (ca. 17 Stunden unter der inhibitorischen Konzentration (IC50)) und Acalabrutinib (ca. 19 Stunden unter der IC50) ist Zanubrutinib der einzige BTKi, bei dem das Konzentrationslevel 24 Stunden lang über der mittleren inhibitorischen Konzentration (IC50) liegt.<sup>5,6</sup> Auch hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit gibt es Unterschiede.

In der Phase-III-Studie ALPINE konnte an rezidierten/refraktären CLL-Patienten gezeigt werden, dass Zanubrutinib im Hinblick auf das Gesamtansprechen (primärer Endpunkt) Ibrutinib überlegen war.<sup>7</sup> Als Late-breaking abstract beim ASH Kongress 2022 (American Society of Hematology) wurden die Daten des 24-Monats-Follow-up der ALPINE mit einem signifikant überlegenen PFS (progression free survival) von Zanubrutinib mit 79,5 % im Vergleich zu Ibrutinib mit 67,3 % vorgestellt.<sup>7,8</sup> Auch die Inzidenz an Vorhofflimmern oder -flattern war unter Zanubrutinib signifikant niedriger als unter Ibrutinib (5,2 % vs. 13,3 %, 2-seitiger p-Wert = 0,0004).<sup>7,8</sup>

In der Phase-III-Studie ELEVATE R/R bei rezidierten/refraktären CLL-Patienten wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Acalabrutinib im Vergleich zu Ibrutinib untersucht.<sup>9</sup> Hier wurde in beiden Armen eine nicht unterlegene Wirksamkeit mit einem medianen PFS von 38,4 Monaten erzielt (medianes Follow-up von 40,9 Monaten, hazard ratio (HR): 1,00). In Bezug auf die Sicherheit und Vorhofflimmern oder -flattern zeigte Acalabrutinib eine signifikant niedrigere Inzidenz als Ibrutinib (9,4 % vs. 16,0 %, p-Wert = 0,02).<sup>9</sup>

### Zanubrutinib bei der chronischen lymphatischen Leukämie

Seit dem 15.11.2022 ist Brukinsa (Zanubrutinib) in Europa für erwachsene Patienten mit CLL zugelassen.<sup>1</sup> Grundlage für die Zulassung bilden die beiden Phase-III-Studien SEQUOIA bei therapie-naiven und ALPINE bei rezidierten/refraktären Patienten.<sup>7,10</sup>

In der randomisierten, offenen Phase-III-Studie (N = 479) SEQUOIA wurde Zanubrutinib mit Bendamustin und Rituximab (BR), dem Standardregime zum Zeitpunkt des Studienbeginns (2017), verglichen.<sup>10</sup> Hier konnte sowohl bei therapie-naiven Patienten mit und ohne 17p-Deletion (del(17p)) ein gutes Ansprechen sowie ein gut kontrollierbares Nebenwirkungsprofil gezeigt werden.<sup>10</sup> In Kohorte 1 der Studie (N = 479, ohne del(17p)) wurde der primäre Endpunkt mit einem signifikanten PFS-Vorteil von 85,5 % unter Zanubrutinib vs. 69,5 % unter BR (medianes Follow-Up 26,2 Monate, HR: 0,42, 2-seitiger p<0,0001) erreicht.<sup>10</sup> Auch bei Patienten mit einer ungünstigen Prognose (IGHV unmutiert) war Zanubrutinib der Standardtherapie signifikant überlegen (HR: 0,24).<sup>10</sup>

Außerdem konnte ein überlegenes Gesamtansprechen nach 29,2 Monaten Follow-up mit einer Gesamtansprechrate (ORR) von 86,2 % unter



Prof. Dr. med.  
Mathias J. Rummel

Zanubrutinib vs. 75,7 % unter Ibrutinib gezeigt werden. Auch für Patienten mit del(17p)/ TP53-Mutation konnte eine numerisch höhere ORR unter Zanubrutinib erreicht werden (85,3 % vs. 70,7 %).<sup>7,8</sup>

Darüber hinaus ereigneten sich unter Zanubrutinib weniger unerwünschte Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten (15,4 % unter Zanubrutinib vs. 22,2 % unter Ibrutinib) und die Inzidenz von Vorhofflimmern oder -flattern war unter Zanubrutinib signifikant niedriger als unter Ibrutinib (5,2 % vs. 13,3 %, 2-seitiger p-Wert = 0,0004).<sup>8</sup>

Diese Ergebnisse veranlassten das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu einer Empfehlung von Zanubrutinib bei der CLL mit einem erheblicher Zusatznutzen für Patienten < 65 Jahre und einem geringeren Zusatznutzen für Patienten ≥ 65 Jahre, die noch keinen BTK- und/oder BCL2-Inhibitor erhalten haben.<sup>11</sup>

### Weitere Indikationen

Vor der Zulassung in der CLL wurde Zanubrutinib bereits im November 2021 für erwachsene Patienten mit Morbus Waldenström, die mindestens eine vorherige Therapie erhalten haben oder zur Erstlinientherapie für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, zugelassen.<sup>1</sup>

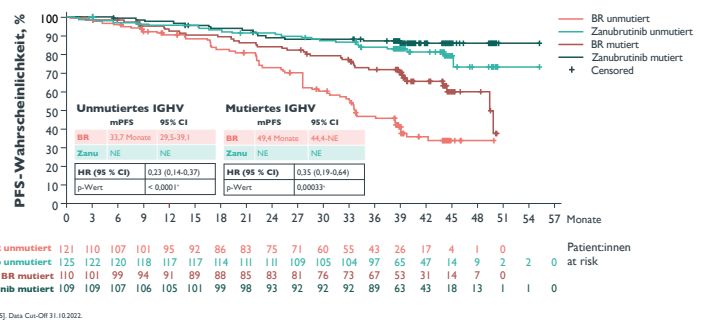
Die ASPEN-Studie ist die erste und größte randomisierte Phase-III-Studie bei Morbus Waldenström, die zwei BTKi (Zanubrutinib vs. Ibrutinib) miteinander vergleicht.<sup>12</sup> In einer randomisierten Kohorte 1 (n = 201) wurden Patienten mit MYD88-Mutation entweder mit Zanubrutinib oder mit Ibrutinib behandelt.<sup>12</sup> Hierbei führte Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib zu einem schnelleren und tieferen Ansprechen mit einer VGPR (very good partial response) von 36,3 % vs. 25,3 % und einer medianen Zeit bis zum Ansprechen (complete response (CR)+VGPR) von 6,7 Monaten vs. 16,6 Monaten.<sup>13</sup> Gleichzeitig zeigte sich eine bessere Verträglichkeit von Zanubrutinib vs. Ibrutinib durch eine niedrigere Inzidenz bestimmter unerwünschter Ereignisse Grad ≥ 3 (wie z. B. Vorhofflimmern (2,0 % vs. 8,2 %), Blutungen (8,9 % vs. 10,2 %) und Hypertonie (9,9 % vs. 20,4 %)) sowie aufgrund seltenerer Dosisreduktionen (15,8 % vs. 26,5 %) und Behandlungsabbrüche (8,9 % vs. 20,4 %).<sup>13</sup> Diese Daten wurden beim ASCO (American Society of Oncology) 2022 präsentiert und zeigen, dass die Prävalenz unerwünschter Ereignisse (z. B. Neutropenie und Infektionsrate) unter Zanubrutinib im Therapieverlauf abnimmt.<sup>13</sup>

Über den Einsatz bei MW hinaus, erhielt Zanubrutinib als erster BTKi in Europa im Oktober 2022 die Zulassung für das Marginalzonenlymphom (MZL) für erwachsene Patienten mit mindestens einer vorgegangenen Anti-CD20 basierten Therapie.<sup>1</sup> Diese Zulassung schließt die Subtypen extranodales (MALT), nodales und splenisches MZL mit ein.<sup>1</sup>

In einer einarmigen, offenen Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib

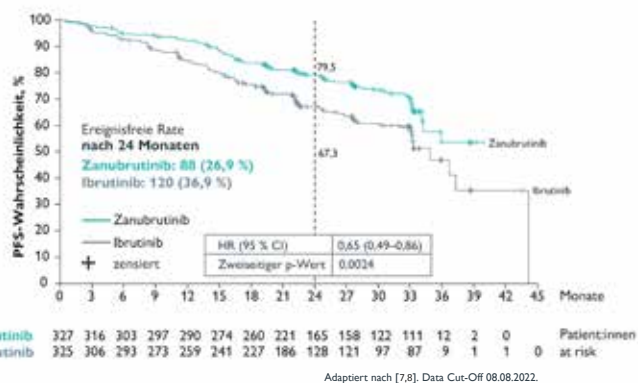
## Langzeit-Follow-up: PFS bei Patient:innen ohne del(17p) nach IGHV-Status

Medianes Follow-up: 43,7 Monate



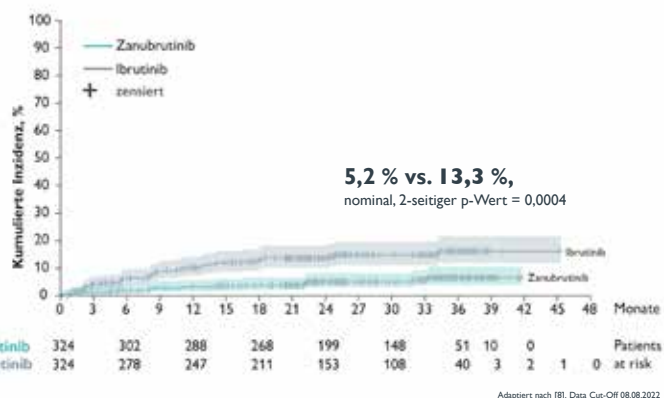
Eine Verlängerung des PFS konnte unabhängig vom IGHV-Status unter Zanubrutinib bei Erstlinienpatienten festgestellt werden.<sup>10,15</sup>

### Progressionsfreies Überleben (PFS)



In der Rezidivsituation konnte unter Zanubrutinib eine Verlängerung des PFS von 79,5 % vs. 67,3 % unter Ibrutinib gezeigt werden, was eine Risikoreduktion des Fortschreitens der Krankheit um 35% bedeutet (Follow-Up: 24 Monate).<sup>7,8</sup>

### Kumulative Ereignisrate von Vorhofflimmern/-flattern



Signifikant geringere Rate an Vorhofflimmern/-flattern im Vergleich zu Ibrutinib.<sup>8</sup>

brutinib bei Patienten mit rezidivierten/refraktären MZL (N = 68) untersucht.<sup>14</sup> Insgesamt konnte nach 28 Monaten eine hohe ORR von 68 % und eine CR-Rate von 26 % gezeigt werden. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 2,8 Monaten.<sup>17</sup> Das gute Ansprechen war über alle MZL-Subtypen erkennbar.<sup>17</sup>

MZL Subtyp	ORR	CR
extranodal (n=25)	64 %	40 %
nodal (n=25)	76 %	20 %
splenisch (n=12)	67 %	8 %
unbekannt (n=4)	50 %	25 %

Patienten, die mindestens 75 Jahre alt waren, erreichten sogar eine ORR von 94 %.<sup>16</sup>

Insgesamt betrug die PFS-Rate nach 24 Monaten 71 %. Zanubrutinib erwies sich als gut verträglich, da es wenig unerwünschte Ereignisse gab, die zum Therapieabbruch (7 %) oder zu einer Dosisreduktion führten.<sup>17</sup>

### Fazit

Zanubrutinib als BTKi der nächsten Generation stellt eine wichtige Therapieoption dar. Acalabrutinib sowie Zanubrutinib zeigen in der Verträglichkeit und Zanubrutinib auch in der Wirksamkeit (ALPINE-Studie) einen Vorteil gegenüber Ibrutinib, dem BTKi der ersten Generation.<sup>7,9</sup> Dies spiegelt sich auch in den im Januar 2023 erneuerten CLL-Onkopedia-Leitlinien wider. Hier wird Ibrutinib nur bei Kontraindikation gegen bzw. Nicht-Verfügbarkeit von Acalabrutinib oder Zanubrutinib empfohlen.<sup>18</sup>

### Literatur

- 1 Fachinformation Zanubrutinib (Brukinsa®), Stand H1/2023
- 2 Fachinformation Ibrutinib (Imbruvica®). Stand 2H/2022
- 3 Fachinformation Acalabrutinib (Calquence®). Stand Januar 2023.
- 4 Guo Y et al. J Med Chem. 2019; 62(17): 7923–7940
- 5 Tam CS et al. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2021.14(11): 1329–1344.
- 6 Kaptein A et al. Blood. 2018. 132 (supl I): 1871

- 7 Brown JR et al. N Engl J Med. 2022. December 13, 2023 (inkl. Supplement). DOI:10.1056/NEJ-Moa2211582. Data Cut-Off 08.08.2022.
- 8 Brown JR et al. Zanubrutinib demonstrates superior progression free survival compared with ibrutinib for treatment of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: Results from final analysis of ALPINE randomized phase 3 study. Oral presentation presented at ASH 2022; Abstract LBA #6.
- 9 Byrd JC, et al., Acalabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of the First Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol. 2021 Nov 1;39(31):3441–3452. doi: 10.1200/JCO.21.01210. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34310172; PMCID: PMC8547923.
- 10 Tam CS et al. Lancet Oncol. 2022; 23(8): 1031–1043. (inkl. Supplement). Data Cut-Off 27.07.2021
- 11 [A22-132] Zanubrutinib (chronische lymphatische Leukämie, rezidiert/refraktär) – Nutzenbewertung gemas § 35a SGB V (iqwig.de)
- 12 Tam CS et al. Blood. 2020; 136(18): 2038–2050. (inkl. Supplement). Data Cut-Off 31.08.2019.
- 13 Tam CS et al. ASPEN: Long-term follow-up results of a phase 3 randomized trial of zanubrutinib versus ibrutinib in patients with Waldenström macroglobulinemia. BGB-3111-302 (ASPEN) ASCO2022; Abstract & Poster #7521.
- 14 Opat S et al. Clin Cancer Res. 2021; 27: 6323–32. Data Cut-Off 18.01.2021.
- 15 Munir T et al. 2023. Zanubrutinib (Zanu) vs. Bendamustine + Rituximab (BR) in patients (pts) with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): Extended Follow-up of the SEQUOIA study. Poster Abstract #P639, Presented at EHA 2023. Data Cut-Off 31.10.2022.
- 16 Opat S et al. EHA 2022 Abstract P1162. Data Cut-Off 18.01.2021.
- 17 Opat S et al. ASH Presentation December 10, 2022; Abstract # 234. Data Cut-Off 04.05.2022.
- 18 Onkopedia-Leitlinie „Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)“ der Deutschen Gesellschaft für Hamatologie und Medizinische Onkologie e.V.; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-ctl/@@guideline/html/index.html>; zuletzt besucht im April 2023

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel  
Leitung Hämatologie  
Universitätsklinikum Gießen  
Rudolf-Buchheim-Straße 8  
35392 Gießen  
www.ukgm.de



# Dengue-Fieber: Eine globale Gesundheitsbedrohung

Dengue-Fieber (DF) ist die häufigste tropenspezifische Viruserkrankung, die nach Deutschland importiert wird (üblicherweise >1000 Fälle pro Jahr). Infektionen mit Dengue-Viren (vier verschiedene Serotypen, keine zuverlässige Kreuzimmunität) sind in den Tropen und Subtropen weitverbreitet mit endemischem und epidemischem Auftreten. Die Übertragung erfolgt durch tagaktive Tigermücken (*Aedes*). Eine spezifische Therapie steht bei Dengue-Fieber derzeit nicht zur Verfügung. Bei schweren Verläufen kann eine intensivmedizinische Behandlung erforderlich werden. Seit Februar 2023 ist in Europa eine neue Impfung gegen Dengue-Fieber verfügbar, die einen hohen Stellenwert in der reisemedizinischen Beratung einnimmt.

## Einleitung

Dengue ist die sich weltweit am schnellsten ausbreitende durch Mücken übertragene Viruserkrankung von der jährlich mehr als 300 Millionen Menschen betroffen sind. Typischerweise verläuft Dengue als fieberhafte Allgemeinerkrankung, zum Teil mit ausgeprägten Myalgien und Arthralgien. Bei Re-Infektion mit einem weiteren Serotyp kann es zu hämorrhagischem Dengue-Fieber (DHF) oder Dengue-Schocksyndrom (DSS) mit massiven Spontanblutungen bzw. Kreislaufzusammenbruch und beachtlicher Letalität kommen. Klinisch handelt es sich beim klassischen DF um eine akute, hoch fieberhafte Erkrankung mit Myalgien, Kopfschmerzen und variablem Exanthem; zum Teil ausgeprägte Muskel-, Knochen- und Gelenkschmerzen. Gelegentlich kommt es zu Petechien, Schleimhautblutungen, ZNS-Beteiligung und Myokarditis. Schwere Verläufe (DHF, DSS) sind bei Reisenden eher selten.

In den vergangenen 40 Jahren hat sich die Dengue-Inzidenz verdreißigfacht. Dengue verursacht jährlich 20.000-25.000 Todesfälle, vor allem bei Kindern, und ist in mehr als 100 Ländern verbreitet. Jedes Jahr treten vor allem in Lateinamerika und Asien Epidemien auf, jedoch verzeichnen auch Afrika und Ozeanien regelmäßig größere Ausbrüche. Aktuell ist das Dengue-Fieber in mehr als 128 Ländern insbesondere in den Tropen und Subtropen endemisch (Abb. 1). In Asien und Lateinamerika gehört Dengue zu den Haupttodes- und Hospitalisierungsursachen bei Kindern und Erwachsenen. Im Jahr 2019 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Dengue zu einer der 10 größten globalen Gesundheitsbedrohungen.

## Dengue-Infektionen bei Reiserückkehrern

Bei Reisenden, die aus Endemiegebieten zurückkehren, stellt Dengue heute eine der häufigsten Ursachen für Fieber dar. Gemäß einer aktuellen Auswertung ist mit einer Größenordnung von bis zu ca. 20-30 Dengue-Infektionen pro 100.000 Rückkehrern aus beliebigen Reiseländern in Asien zu rechnen.

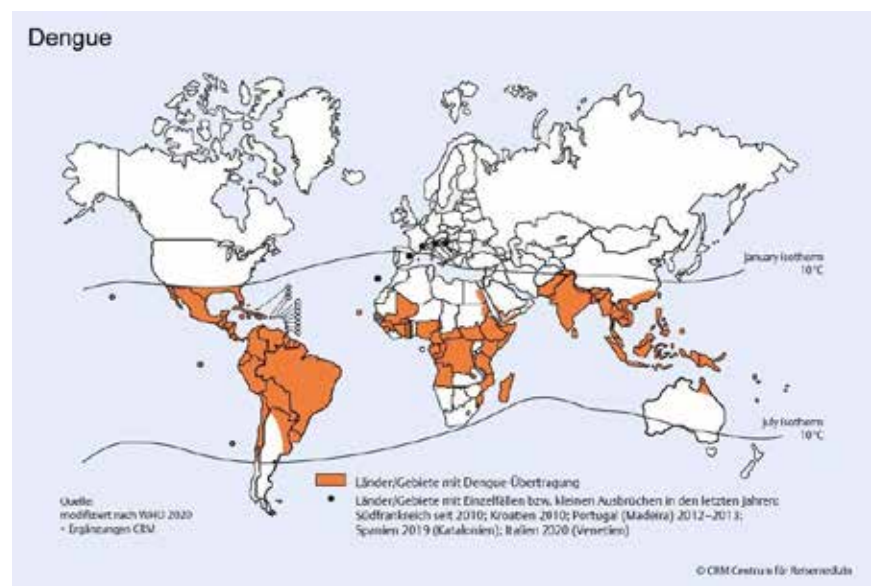


Abb. 1: Geographische Verbreitung von Dengue-Fieber

Auch wenn das Fieber meist selbst-limitierend ist, wird doch regelmäßig eine ambulante oder sogar stationäre Behandlung während oder nach der Reise notwendig. Diese geht, abgesehen von der Morbidität, mit einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Reise sowie mit Kosten für die Betroffenen und das Gesundheitswesen einher. In Europa wurden zwischen 2015 und 2019 insgesamt 11.478 Dengue-Fälle bei Reiserückkehrern aus 110 Herkunftsländern gemeldet. Davon entfielen 4.363 Fälle allein auf das Jahr 2019. 71 % der Betroffenen hatten sich in Asien (insbesondere Südostasien), 18 % in der Karibik, Südamerika und Zentralamerika, 8 % in Afrika und 3 % in Ozeanien infiziert. Im Durchschnitt traten 2,8 Dengue-Fälle pro 100.000 Reisende auf, wobei höhere Zahlen bei Rückkehrern aus Asien (6,1/100.000) und sehr hohe Zahlen bei Rückkehrern aus einzelnen beliebten Urlaubsländern wie z. B. Thailand (19,6/100.000) oder Indonesien (29/100.000) verzeichnet wurden.

## Virusträger *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus*

Die Hauptüberträger der Krankheit sind weibliche Mücken der Arten *Aedes aegypti* und *Aedes albopictus*. Obwohl *A. aegypti* mit den meisten Infekti-



Prof. Dr. med. Tomas Jelinek

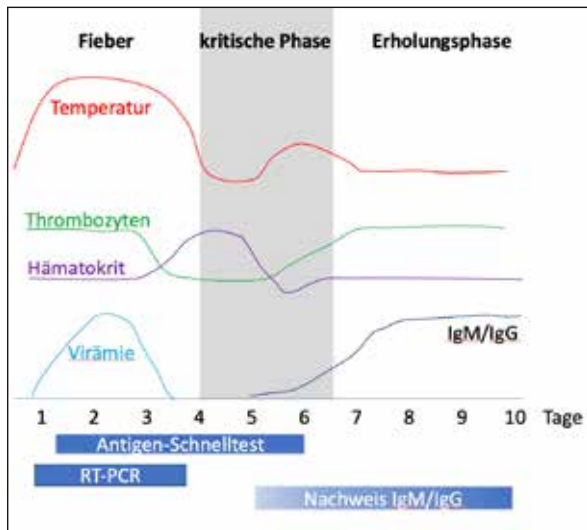


Abb. 2: Verlauf und Labor

onen in Verbindung gebracht wird, dehnt sich das Verbreitungsgebiet von *A. albopictus* aus, da diese Mücke kalte Umgebungen besser verträgt und sich aggressiv und in hohen Konzentrationen ausbreitet. Diese tagaktiven Stechmückenarten sind Kulturfollower und leben in der Regel im urbanen Umfeld. *A. aegypti* und *A. albopictus* legen ihre Eier in stehende Gewässer, wobei *A. aegypti* perfekt an die urbane Umgebung angepasst ist

und dafür z. B. Eimer, Blumentöpfe, Autoreifen oder Pfützen nutzt. *A. albopictus* kommt ebenfalls in Städten, aber auch in der Vorstadt sowie in ländlichen Gebieten vor. Heute ist *A. albopictus* auch in Süd- und Zentraleuropa (darunter auch Teile von Deutschland) heimisch. In Kroatien, Frankreich, Spanien und Italien hat es in den letzten Jahren kleinere autochthone Dengue-Ausbrüche gegeben. Ein nennenswertes Infektionsrisiko wird für Europa nicht vorausgesagt, jedoch ist vor allem im Südwesten Deutschlands die Übertragung von Dengue durch virämische Reiserückkehrer auf lokale Mückenpopulationen im Sommer realistisch. Dies könnte zu lokal begrenzten Ausbrüchen führen, wie schon in anderen europäischen Ländern geschehen. Eine endemische Situation ist jedoch auf absehbare Zeit nicht anzunehmen, da der Winter die Übertragung regelmäßig beendet.

Das Dengue-Virus ist ein RNA-Virus, das zur Familie der Flaviviren gehört. Infektionen verlaufen bei bis zu 70 % der infizierten Menschen asymptomatisch. Nach der Infektion kann ein Spektrum von Erkrankungen auftreten, das vom selbstlimitierenden Dengue-Fieber bis hin zu Blutungen und Schock reicht. Bei einem Teil der Infektionen (0,5 bis 5 %) kommt es zu einem schwer verlaufenden Dengue-Fieber. Ohne angemessene Behandlung kann die Sterblichkeitsrate 20 % übersteigen. Diese Fälle treten vor allem bei Kindern auf. Die typische Inkubationszeit der Infektionskrankheit beträgt 4 bis 7 Tage. Treten die Symptome mehr als zwei Wochen nach der Exposition auf, ist es unwahrscheinlich, dass sie auf Dengue-Fieber zurückzuführen sind. Nach einer Infektion besteht eine lebenslange Immunität gegen den durchgemachten Serotyp, aber nur eine auf 2 bis 6 Monate begrenzte Kreuzimmunität gegen die verbleibenden Serotypen.

Nach der Injektion des Dengue-Virus durch einen Mückenstich scheinen Hautmakrophagen und dendritische Zellen die ersten Ziele zu sein. Es wird angenommen, dass die infizierten Zellen dann in die Lymphknoten wandern und sich über das Lymphsystem auf andere Organe ausbreiten. Die

Virämie kann bereits 24 bis 48 Stunden vor dem Auftreten der Symptome vorhanden sein. Dann kommt es zu einem komplexen Zusammenspiel von Wirts- und Virusfaktoren, das darüber entscheidet, ob die Infektion asymptomatisch, typisch oder schwer verläuft. Es wird angenommen, dass schweres Dengue-Fieber mit erhöhter mikrovaskulärer Permeabilität und Schocksyndrom mit einer Infektion durch einen zweiten Serotyp des Dengue-Virus und der Immunreaktion des Patienten zusammenhängt. Es gibt jedoch auch Fälle von schwerem Dengue-Fieber bei einer Infektion mit nur einem einzigen Serotyp.

## Symptomatik und Krankheitsverlauf

In der febrilen Phase (Abb. 2) tritt ein plötzliches hohes Fieber von etwa 40 °C auf, das in der Regel 2 bis 7 Tage anhält. Zu den begleitenden Symptomen gehören Exanthem, Myalgien, Arthralgien, Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Bindehautinfektionen, Anorexie, Übelkeit und Erbrechen. Die kritische Phase mit einer Temperatur von etwa 37,5 bis 38 °C (oder weniger an den Tagen 3 bis 7) ist durch eine vorübergehende Entfieberung gekennzeichnet und mit einer erhöhten Kapillardurchlässigkeit verbunden. Diese Phase dauert in der Regel ein bis zwei Tage. Der Beginn der kritischen Phase ist von einem raschen Rückgang der Thrombozytenzahl und einem Anstieg des Hämatokrits (der Patient kann bis zu 24 Stunden vor dem Absinken der Thrombozytenzahl eine Leukopenie aufweisen) gekennzeichnet. Die kritische Phase kann zu Schock, Organfunktionsstörungen, disseminierter intravasaler Gerinnung oder Blutungen führen. In der Erholungsphase kommt es zu einer allmählichen Rückresorption der extravaskulären Flüssigkeit. Der Patient weist in dieser Zeit häufig eine Bradykardie auf. Zu den häufigen Laborbefunden gehören Thrombozytopenie, Leukopenie und erhöhte Transaminasen.

Das komplizierte Dengue-Syndrom bezieht sich auf ungewöhnliche oder atypische Manifestationen bei Patienten mit Dengue-Fieber mit neurologischer, hepatischer, renaler und anderer isolierter Organbeteiligung. Zu den neurologischen Manifestationen gehören Fieberkrämpfe bei Kleinkindern, Enzephalitis, aseptische Meningitis und intrakranielle Blutungen. Eine gastrointestinale Beteiligung kann sich in Form von Hepatitis, Leberversagen, Pankreatitis oder akalkulöser Cholezystitis äußern. Sie kann sich auch als Myokarditis, Perikarditis, ARDS, akute Nierenschädigung oder hämolytisch-urämisches Syndrom manifestieren.

Schwere Verläufe sind sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen möglich. Während schwere Verläufe bei Primärinfektionen sehr selten sind, treten sie in einer Größenordnung von etwa 2 bis 4 % bei Sekundärinfektionen auf. Dies beruht vermutlich auf einem Phänomen, das als antikörperabhängiges Enhancement (Antibody Dependent Enhancement, ADE) bezeichnet wird. Demnach bilden bei einer vorherigen Infektion gebildete Antikörper gegen das Hüllprotein der Viren (Envelope

Antigen) aufgrund einer immunologischen Kreuzreaktion bei einer erneuten Infektion mit einem anderen Serotyp Immunkomplexe mit dem Erreger. Diese Komplexe binden an Fc-Rezeptoren auf Monozyten, inhibieren in der Folge die angeborene antivirale Immunantwort und erlauben damit eine starke Virusreplikation. Hierbei scheint insbesondere auch eine mangelnde Immunantwort gegen das NS1-Antigen der Viren bei der Erstinfektion eine Rolle zu spielen.

Diagnostisch ist der Nachweis von Virus-spezifischem NS1-Antigen hilfreich. Hierfür sind Schnelltests verfügbar, deren Sensitivität jedoch eingeschränkt ist. Eine RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) ist ebenfalls möglich, wird jedoch nur selten durchgeführt. Der Virusnachweis selbst ist aufwendig und kann zuverlässig nur in der Frühphase der Infektion erfolgen. Im Verlauf kann ein Antikörper-Anstieg dokumentiert werden, der in der Akutphase der Erkrankung jedoch noch nicht nachweisbar ist. Dennoch ist ein Nachweis von Antikörpern gegen Dengue auch in dieser Phase hilfreich, da er auf eine frühere Infektion und somit auf mögliche Komplikationen hinweist. Auch hierfür sind Schnelltests verfügbar. Ein positiver Stauschlauchtest (Rumpel-Leede) weist früh auf eine mögliche Blutungsneigung hin (Abb. 3).

### Therapeutische Maßnahmen

Die Behandlung des Dengue-Fiebers ist symptomatisch und hängt von der Krankheitsphase des Patienten ab. Patienten, die sich früh und ohne Warnzeichen vorstellen, können ambulant mit Paracetamol und ausreichender oraler Flüssigkeitszufuhr behandelt werden. Patienten mit Warnzeichen oder schwerem Dengue-Fieber sollten stationär aufgenommen werden. Eine Bluttransfusion ist bei schweren Blutungen oder bei Verdacht auf Blutungen gerechtfertigt, wenn der Patient instabil bleibt und der Hämatokrit trotz angemessener Flüssigkeitssubstitution sinkt. Eine Thrombozytentransfusion wird in Betracht gezogen, wenn die Thrombozytenzahl auf <20.000 Zellen/Mikroliter sinkt und ein hohes Blutungsrisiko besteht. Die Gabe von Aspirin und nichtsteroidalen Antirheumatika sowie anderen Antikoagulantien ist zu vermeiden. Antivirale Medikamente stehen aktuell nicht zur Verfügung. Es gibt keine Labortests, die das Fortschreiten einer schweren Erkrankung vorhersagen können. Unbehandeltes schweres Dengue-Fieber kann mit einer Sterblichkeitsrate von 10 bis 20 % einhergehen. Eine angemessene unterstützende Behandlung senkt die Sterblichkeitsrate auf unter 1 %.

### Prävention

In betroffenen Gebieten sind Vorkehrungen zur Mückenkontrolle sinnvoll. Hierbei kommen neben chemischen Methoden wie Insektiziden zunehmend auch biologische Bekämpfungsmaßnahmen

zum Einsatz. In den letzten Jahren hat sich hier insbesondere das Ausbringen von *A. aegypti*-Mücken bewährt, die mit *Wohlbachia*-Bakterien infiziert wurden. Diese sind deutlich weniger anfällig für eine DENV-Infektion als der Wildtyp.

Zu den persönlichen prophylaktischen Maßnahmen gehören die Verwendung von Moskitonetzen (auch tagsüber), mit Insektiziden behandelte Materialien (ITM) wie Fenstervorhänge, Auftragen von Mücken-abweisenden Cremes (mit DEET, IR3535 oder Icaridin) und das Tragen von langärmeligen Hemden und langbeinigen Hosen.

### Impfschutz

In Europa sind zwei Impfstoffe gegen Dengue zugelassen:

CYD-TDV (Dengvaxia®) ist ein rekombinanter tetravalenter Dengue-Lebendimpfstoff. Hierbei handelt es sich um einen attenuierten Lebendimpfstoff basierend auf dem Gelbfieberimpfvirus. CYD-TDV ist für Personen zwischen 6 und 45 Jahren zugelassen und bei denen eine durchgemachte Dengue-Virus-Infektion dokumentiert ist. Für Reisende aus Deutschland steht dieser Impfstoff außerhalb der Verbreitungsgebiete nicht zur Verfügung. Die protektive Effektivität ist mit ca. 60 – 70 % bei Personen mit bereits durchgemachter Infektion und ca. 20 % bei immunologisch naiven Personen begrenzt. Darüber hinaus besteht bei immunologisch naiven Personen nach der Impfung das Risiko der Entwicklung eines schweren Verlaufs bei Kontakt mit einem Wildvirus.

TAK-003 (Qdenga®) ist ebenfalls ein tetravalenter Lebendimpfstoff, der jedoch auf dem DEN 2-Virus basiert. Dieser Impfstoff ist seit Februar 2023 in Deutschland verfügbar und für alle Altersgruppen ab dem vollendeten 4. Lebensjahr zugelassen. In den Zulassungsstudien wurde eine protektive Effektivität von 80,2 % gegen Dengue-Fieber und 90,4 % gegen Hospitalisierung nachgewiesen. Die Impfung wird zweimalig mit einem Mindestabstand von 3 Monaten verabreicht. Bereits nach der ersten Impfung wurde eine Protektion von 81,1 % gegen Dengue nachgewiesen. Im Gegensatz zu CYD-TDV gab es in der Nachbeobachtung über nahezu 5 Jahre kein Sicherheitssignal im Hinblick auf die Entwicklung eines schweren Verlaufs bei Kontakt mit einem Wildvirus.

### Fazit

Das Dengue-Fieber ist eine von tagaktiven Tigermücken übertragene Virusinfektion mit individuell unterschiedlich schwerem Krankheitsverlauf. Insbesondere bei Auslandsaufenthalten in gefährdeten Regionen sollte über eine Immunisierung nachgedacht werden.

Der neue tetravalente Dengue-Impfstoff bietet auch Kleinkindern Schutz vor dieser bisweilen schweren Infektionskrankheit.

Literatur beim Verfasser



Abb. 3: Petechien nach einem Rumpel-Leede-Test

### Informationen

■ Prof. Dr. med. Tomas Jelinek  
Berliner Centrum für Reise- und Tropenmedizin  
Friedrichstrasse 134  
10117 Berlin  
www.bcrct.de

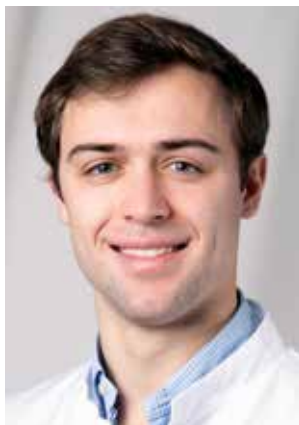
■ Weitere Informationen:  
[www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/221019-zulassung-impfstoff-dengue-fieber-empfohlen.html](http://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/221019-zulassung-impfstoff-dengue-fieber-empfohlen.html)



# Neue Therapieansätze beim Multiplen Myelom

## Ergebnisse der BOSTON-Studie

### Einleitung



Dr. med. Jan Frenking



Priv.-Doz. Dr. med. Elias K. Mai



Prof. Dr. med.  
Hartmut Goldschmidt

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste, hämatologische Krebserkrankung und gehört zur Gruppe der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome<sup>1</sup>. Das Multiple Myelom entsteht durch die monoklonale Entartung und Vermehrung von reifen Plasmazellen im Knochenmark, welche typischerweise komplette oder inkomplette Antikörper („M-Protein“) produzieren<sup>1,2</sup> und sich im Krankheitsverlauf im Körper ausbreiten können. Die Erkrankung führt zu Störungen des Knochen- und Calciumstoffwechsels, der Nierenfunktion und der Blutbildung im Knochenmark. Häufige Symptome sind daher Knochenschmerzen in Folge von lokalem Knochenabbau (Osteolysen) und Frakturen, Erhöhungen des Calciumspiegels, eine Niereninsuffizienz und eine Blutarmut. Durch die Therapie mit Kombinationen von monoklonalen Antikörpern (z. B. Daratumumab), immunmodulatorischen Substanzen (z. B. Lenalidomid), Proteasom-Inhibitoren (z. B. Bortezomib) und Dexamethason hat sich die Prognose in den letzten Jahren signifikant verbessert. Dennoch ist das Multiple Myelom im Regelfall nicht heilbar und trotz der zahlreichen, innovativen Therapiekonzepte weiterhin gekennzeichnet durch eine zunehmende Therapieresistenz und Rezidivneigung<sup>1-3</sup>. Die Behandlung des fortgeschrittenen, rezidivierten/re-fraktären Multiplen Myeloms stellt somit eine Herausforderung dar und wird zusätzlich erschwert durch patientenbezogene (z. B. zunehmendes Lebensalter, Begleiterkrankungen) und krankheitsbezogene Faktoren (z. B. genetische Risikokonstellationen, Ausbreitung der Erkrankung außerhalb des Knochenmarks). Gleichzeitig wird versucht, dem Wunsch des Patienten nach einer wenig zeitintensiven und möglichst nebenwirkungsarmen Therapie gerecht zu werden. Neuartige, immuntherapeutische Ansätze wie die CAR-T Zelltherapie oder die Therapie mit bispezifischen Antikörpern erzielen auch bei stark vortherapierten Patienten gute Ansprechraten und könnten die Behandlungslandschaft des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms revolutionieren. Doch die Suche nach alternativen, ergänzenden oder überbrückenden Therapieansätzen dauert an. Eine innovative Substanz, die in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms ihren Stellenwert hat und im Rahmen der Phase III BOSTON-Studie umfangreich untersucht wurde, ist Selinexor.

### Selinexor: Wirkmechanismus

Selinexor ist ein oral verabreichter Hemmstoff von Exportin-1 (XPO1)<sup>3</sup>, welches vermehrt in Myelom-

zellen und anderen Krebszellen produziert wird und mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert ist<sup>4,5</sup>. Tumorsuppressorproteine sind Eiweiße, die das Wachstum und den kontrollierten Tod von Zellen regulieren und somit der Krebsentstehung entgegenwirken. Der Transport dieser Proteine aus dem Zellkern in das Zellplasma wird durch Exportin-1 reguliert und geht mit einem Funktionsverlust einher. Durch die Hemmung dieses sogenannten nukleo-cytoplasmatischen Transports verbleiben die Tumorsuppressorproteine im Zellkern und können der Entstehung, Vermehrung und Therapieresistenz von Krebszellen entgegenwirken und den Zelltod einleiten<sup>4,5</sup> (Abb. 1).

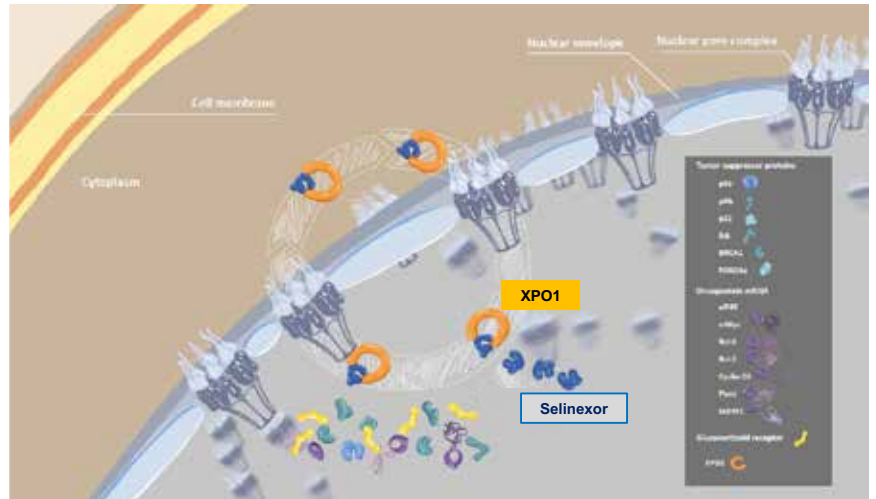
### BOSTON-Studie: Allgemein

Die BOSTON-Studie ist eine offene, randomisierte, Phase-III-Studie, welche an 123 Zentren weltweit durchgeführt wurde<sup>3</sup>. Die Studie diente dazu, den Zusatznutzen von Selinexor in der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms zu untersuchen. Hierzu wurde die wöchentliche Therapie mit Selinexor, Bortezomib und Dexamethason (SVd) mit der zweimal wöchentlich verabreichten Kombination von Bortezomib und Dexamethason (Vd) verglichen (Abb. 2). Es wurden 402 Patienten mit Multiplen Myelom und 1-3 vorangegangenen Therapielinien randomisiert und in den Selinexor-Arm (n=195; 49%) oder den Kontrollarm (n=207; 51%) eingeschlossen. Patienten, die in der Vortherapie bereits einen Proteasom-Inhibitor erhalten hatten, konnten unter der Voraussetzung eines damaligen Therapieansprechens (mind. partielle Remission), eines 6-monatigen Intervalls seit der letzten Gabe und bei fehlendem Anhalt für einen Therapieabbruch aufgrund einer höhergradigen Toxizität ebenfalls eingeschlossen werden. Zudem war es möglich, nach bestätigtem Krankheitsprogress im Vd-Arm in den anderen Behandlungsarm zu wechseln und eine Selinexor-haltige Therapie zu erhalten. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben, d. h., der Zeitabstand zwischen Randomisierung und Krankheitsprogress oder Tod, in der sogenannten Intention-to-treat-Population. Sekundäre Endpunkte waren unter anderem das Gesamtüberleben, das Therapieansprechen sowie die Verträglichkeit und Sicherheit der Therapie. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei 13,2 Monaten (Selinexor-Arm) bzw. 16,5 Monaten (Kontrollarm). Zum Zeitpunkt der Datenauswertung erhielten 37 von 195 Patienten (19%) im SVd-Arm und 36 von 207 Patienten

(17%) im Vd-Arm noch die Studientherapie. Der häufigste Grund für eine Beendigung der Therapie war eine Krankheitsprogression (67 Patienten [34%] bzw. 107 Patienten [52%]). Das mediane Alter der Studienteilnehmer lag bei 67 Jahren, wobei 20% der Patienten 75 Jahre oder älter waren. Der Anteil von Männern und Frauen lag bei 57% bzw. 43%. 192 Patienten (48%) wiesen eine Hochrisiko-Zytogenetik auf, welche mit einer Prognoseverschlechterung assoziiert ist<sup>6</sup>. Ein ebenfalls prognostisch ungünstiges R-ISS-Stadium 3<sup>6</sup> fand sich bei 28 (7%) der Patienten. 75 (19%) der Patienten hatten bereits 3 vorangegangene Therapielinien und 279 (69%) eine Behandlung mit Bortezomib erhalten. Durch das verwendete Randomisierungssystem waren die beiden Gruppen bezüglich wesentlicher Patienten- und Erkrankungscharakteristika ausgeglichen.

### BOSTON-Studie: Ergebnisse

Die BOSTON-Studie wies eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die zusätzliche Gabe von Selinexor nach. Das mediane progressionsfreie Überleben lag im Selinexor-Arm bei 13,9 Monaten und bei 9,5 Monaten im Kontrollarm. Die Überlegenheit der Selinexor-haltigen Kombinationstherapie zeigte sich auch bei der Gesamtansprechrate. Eine partielle Remission oder ein besseres Therapieansprechen wurde bei 149/195 (76,4%) der mit Selinexor-behandelten Patienten und bei 129/207 (62,3%) der Patienten im Kontrollarm erreicht. Die mediane Zeit bis zum Therapieansprechen lag bei 1,1 Monaten bzw. 1,4 Monaten, sodass ein rasch einsetzender Therapieeffekt verdeutlicht werden konnte. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mit 20,3 Monaten (Selinexor-Arm) und 12,9 Monaten (Kontrollarm) angegeben. Die aufgeführten Ergebnisse veranschaulichen die Wirksamkeit von Selinexor in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Die Ergebnisse waren auch in Subgruppenanalysen konsistent. So zeigte die Selinexor-haltige Kombinationstherapie beispielsweise auch bei Patienten mit erhöhtem Lebensalter, eingeschränkter Nierenfunktion, Hochrisiko-Zytogenetik oder Lenalidomid-Vortherapie eine vorteilhafte Wirksamkeit. Das mediane Gesamtüberleben im SVD-Arm war zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht, im Vd-Arm lag es bei 25 Monaten.



### BOSTON-Studie: Nebenwirkungen und Sicherheitsprofil

Zu den häufigen Nebenwirkungen beider Therapien gehörten Veränderungen in der Blutbildung, wie beispielsweise eine Abnahme der Thrombozyten. Diese waren insgesamt und auch in der höhergradigen Ausprägung häufiger im Selinexor-Arm zu verzeichnen. Besonders deutlich wurden die Unterschiede bei einem Vergleich der Thrombozytenzahlen. Eine Thrombopenie wurde bei 60% der mit Selinexor behandelten Patienten festgestellt, 39% hatten Thrombozytenwerte unter 50/nl (Grad 3-4) und bei 18% der Patienten kamen Medikamente zur Stimulation der Thrombozytenbildung zum Einsatz. Im Kontrollarm betragen die entsprechenden Häufigkeiten 27%, 17% und 1%. Weitere Nebenwirkungen, die gehäuft im Selinexor-Arm im Vergleich zum Kontrollarm auftraten, sind Fatigue (42% vs. 18%), Übelkeit (50% vs. 10%), Erbrechen (21% vs. 4%), Appetitlosigkeit (35% vs. 5%) und Gewichtsverlust (26% vs. 12%). Diese Nebenwirkungen können durch unterstützende, medikamentöse Maßnahmen gelindert werden, stellen jedoch einen limitierenden Faktor bei der Verträglichkeit im klinischen Alltag dar. Eine Therapie-assoziierte Polyneuropathie, welche sich zum Beispiel mit Kribbelparästhesien, Taubheit oder neuropathischen Schmerzen bemerkbar machen kann, ist ein häufiges Problem bei Patienten mit Multiplem Myelom und muss bei der Therapieauswahl berücksichtigt werden. Im Selinexor-Arm zeigte sich eine signifikant geringere Polyneuropathie.

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Selinexor  
Selinexor hemmt das sog. Export-Shuttle-Protein Exportin-1 (XPO1), wodurch Tumorsuppressorproteine im Zellkern angereichert werden und funktionell aktiv bleiben. Hierdurch wird das Wachstum der Krebszellen gehemmt und der kontrollierte Zelltod gefördert.  
(Quelle: Stemline Therapeutics)

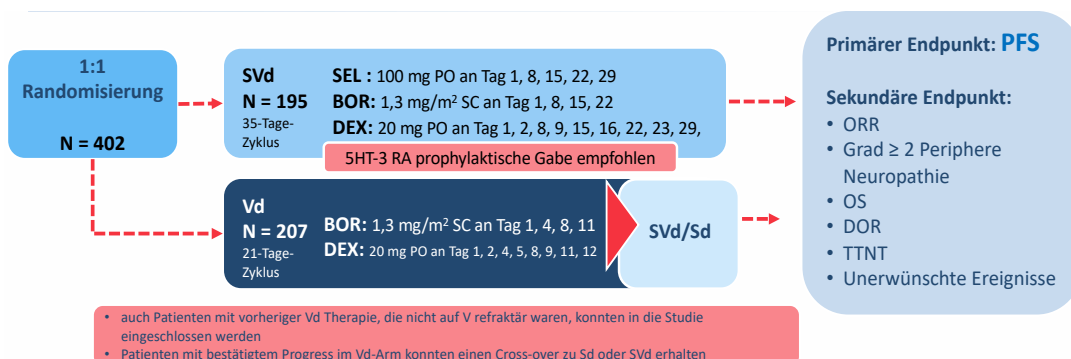


Abbildung 2: Aufbau der BOSTON-Studie  
Verglichen wurde die Dreifachkombination aus Selinexor, Bortezomib und Dexamethason (SVD) mit der Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason (Vd).  
(Quelle: Stemline Therapeutics).

thie-Rate (32%) als im Kontrollarm (47%). Zudem fanden sich seltener höhergradige Polyneuropathie-Beschwerden (5% vs. 9%). Dies ist vor allem durch die reduzierte Frequenz der Bortezomib-Gaben im Selinexor-Arm zu erklären. Die Reduktion der neurotoxischen Nebenwirkungen ist somit ein wesentlicher Vorteil der Dreifachkombination, der sich insbesondere durch die geringere Ausprägung von subjektiv empfundenen, sensiblen Missemphindungen positiv auf die Lebensqualität der Studienteilnehmer auswirkte. Die Rate an Lungentzündungen, dem häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, betrug im SvD-Arm 18% (12% Grad 3-4) und im Vd-Arm 17% (10% Grad 3-4) und war somit ausgeglichen. Fieber in der Neutropenie stellt durch den Mangel an Immunzellen, die den meist zugrundeliegenden Infekt bekämpfen können, einen hämatologischen Notfall dar. Diese Komplikation ist lediglich bei einem Patienten pro Behandlungsgruppe aufgetreten. Bezüglich der meisten anderen, schwerwiegenden Komplikationen zeigte sich eine ähnliche Verteilung zwischen dem Selinexor- und dem Kontrollarm.

### Management von Selinexor-assoziierten Nebenwirkungen im klinischen Alltag

Zur Vermeidung oder Linderung einer Therapie-assoziierten Übelkeit werden insbesondere zu Beginn der Behandlung begleitende Gaben von 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (Setrone) empfohlen. Zusätzlich sollten Neurokinin-1-Rezeptorantagonisten oder bei unzureichender Symptomkontrolle atypische Neuroleptika zum Einsatz kommen. Es sind auch Kombinationspräparate (Netupitant/Palonosetron) verfügbar. Die im Rahmen der Therapie vorgesehenen Dexamethason-Gaben haben ebenfalls einen antiemetischen und Appetit-anregenden Effekt, müssen jedoch unter Berücksichtigung der verwendeten Begleitmedikation in der Dosis angepasst werden. Bei Auftreten von ausgeprägteren Therapie-assoziierten Zytopenien können Substanzen zur Anregung der Blutbildung sinnvoll sein, um das Risiko für Infekt- oder Blutungskomplikationen frühzeitig zu verringern. Bei Neutropenien können beispielsweise G-CSF-Präparate und bei Thrombozytopenien Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten zur Stimulation verwendet werden. Im Falle einer Fatigue ist es besonders wichtig, auf eine regelmäßige körperliche Aktivität und gesunde Ernährung zu achten. Bei schwerer Ausprägung kann Methylphenidat als symptomatische Behandlungsoption in Erwägung gezogen werden.

ren Multiplen Myelom mit einer oder mehreren vorangegangenen Therapielinien dar. Patienten mit bestimmten genetischen Hochrisiko-Merkmalen oder ohne vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor könnten besonders von dieser Behandlung profitieren. Darüber hinaus ermöglicht die Kombinationstherapie eine Dosisreduktion von Bortezomib und Dexamethason, was sich positiv auf die Lebensqualität der Patienten auswirken könnte. Es besteht hierdurch beispielsweise ein geringeres Risiko für schwere Polyneuropathie-Beschwerden. Im klinischen Alltag stellt Selinexor aktuell insbesondere eine Therapieoption bei stark vorbehandelten Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien dar, die gegenüber herkömmlichen Rezidivtherapien resistent geworden sind. In diesem Kontext könnte Selinexor auch als Überbrückungstherapie genutzt werden, um zum Beispiel eine nachfolgende Behandlung mit CAR-T Zellen zu ermöglichen. Der Einsatz in früheren Therapielinien, beispielsweise als Zweitlinientherapie nach initialer Behandlung mit Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason (DRD), ist jedoch ausgehend von den vorliegenden Studiendaten ebenfalls möglich. Diese Option sollte nach Beurteilung der individuellen Erkrankungssituation gemeinsam mit dem Patienten besprochen werden.

### Zusammenfassung

Der orale XPO1-Hemmstoff Selinexor in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zeigte in der Phase III BOSTON-Studie eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 4,5 Monate gegenüber der alleinigen Therapie mit Bortezomib und Dexamethason. Das Risiko für eine Krankheitsprogression oder ein Versterben konnte durch die zusätzliche Gabe von Selinexor um 30% gesenkt werden. Typische und anwendungslimitierende Nebenwirkungen der Dreifachkombination sind Thrombozytopenien, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen. Engmaschige Verlaufskontrollen und eine Optimierung der Supportivmedikation sollen dazu dienen, diese Nebenwirkungen frühzeitig und effektiv behandeln zu können. Die Rate von schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen war zwischen beiden Therapiearmen vergleichbar. In der Rezidivtherapie gilt es die Patienten zu identifizieren, die aufgrund ihrer Erkrankungscharakteristika und aufgrund von vorbestehenden, Therapie-assoziierten Nebenwirkungen (wie Polyneuropathie-Beschwerden) besonders von Selinexor profitieren könnten. Selinexor sollte vor allem auch bei Patienten mit multiplen Vortherapien und Resistenzen in Betracht gezogen werden und kann in fortgeschrittenen Stadien beispielsweise als Überbrückungstherapie fungieren. Weitere Studien sind notwendig, um das Potential des neuartigen Wirkmechanismus auszuschöpfen und synergistische Effekte von Wirkstoffkombinationen aufzudecken.

### Literatur

1. Kumar, S. K. *et al.* Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17046 (2017).
2. Cowan, A. J. *et al.* Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA* 327, 464-477 (2022).
3. Grosicki, S. *et al.* Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 396, 1563-1573 (2020).
4. Tai, Y.-T. *et al.* CRM1 inhibition induces tumor cell cytotoxicity and impairs osteoclastogenesis in multiple myeloma: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Leukemia* 28, 155-165 (2014).
5. Yoshimura, M. *et al.* Induction of p53-mediated transcription and apoptosis by exportin-1 (XPO1) inhibition in mantle cell lymphoma. *Cancer Science* 105, 795-801 (2014).
6. Hanamura, I. Multiple myeloma with high-risk cytogenetics and its treatment approach. *Int J Hematol* 115, 762-777 (2022).

### Bedeutung von Selinexor in der Rezidivtherapie

Die BOSTON-Studie belegt den Nutzen und das adäquate Sicherheitsprofil von Selinexor in der Dreifachkombination mit Bortezomib und Dexamethason und stellt somit eine Therapieoption beim rezidivierten/refraktä-

## Informationen

### ■ Dr. med. Jan Frenking

Innere Medizin V  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Priv.-Doz. Dr. med. Elias K. Mai  
Innere Medizin V  
Universitätsklinikum Heidelberg  
Germanspeaking Myeloma Multi-center Group (GMMG)

### Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Innere Medizin V  
Im Neuenheimer Feld 672  
69120 Heidelberg  
www.klinikum.uni-heidelberg.de

### ■ Weitere Informationen:

German-speaking Myeloma  
Multicenter Group (GMMG)  
<https://gmmg.info/>

International Myeloma Working  
Group (IMWG)  
[www.myeloma.org](http://www.myeloma.org)

European Hematology  
Association (EHA)  
<https://ehaweb.org>



# Stellenwert der renalen Denervation in der Bluthochdrucktherapie

Die renale Denervation ist eine interventionelle Technik zur Behandlung der therapieresistenten arteriellen Hypertonie. Durch weltweite Studienergebnisse belegt, hat sich dieses minimalinvasive, kathetergestützte Verfahren in den letzten Jahren als wirksame und sichere Therapiemöglichkeit der arteriellen Hypertonie etabliert. In den im Juni 2023 veröffentlichten Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) wird die renale Denervation für Patienten mit einer eGFR >40 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und unkontrollierter, insbesondere therapieresistenter, arterieller Hypertonie oder bei Medikamentenunverträglichkeiten (Klasse II, Evidenzgrad B) empfohlen.

## Einleitung

Mit der renalen Denervation ergibt sich eine neue Behandlungsoption für Patienten mit therapieresistenter Hypertonie sowie für Patienten mit unkontrollierter Hypertonie und bei multiplen Medikamentenunverträglichkeiten. Die Niere ist bei der Regulierung des Blutdrucks von zentraler Bedeutung. Eine gesteigerte Sympathikusaktivität führt an der Niere zu einer erhöhten Reninsekretion, einer Retention von NaCl und in Folge zu einer vermehrten Ausschüttung von Noradrenalin. Durch die Denervation (Durchtrennung der sympathischen Nervenfasern an den Nierenarterien) wird dieser Blutdruck-steigernde Prozess unterbrochen (Abb. 1). Dem Behandler stehen unterschiedliche Systeme für die Denervation zur Verfügung. Alle Systeme arbeiten mit sehr hohen Temperaturen, um die Trennung der Nervenbahnen sicherzustellen. Die Energieabgabe kann per Radiofrequenz oder Ultraschall erfolgen.

## Optimiertes Studiendesign

Die renale Denervation ist heutzutage ein bewiesenes Verfahren, was zu einer effektiven Blutdrucksenkung führt. Aufgrund einer nicht optimal durchgeführten Studie aus dem Jahr 2014 (Symplicity-HTN-3-Studie) wurde diese wirksame Therapieoption lange kontrovers diskutiert. In der Symplicity-HTN-3-Studie konnte der primäre End-

punkt – eine signifikante Blutdrucksenkung bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie durch die renale Denervation – nicht erreicht werden. Inzwischen wurde die Symplicity-HTN-3-Studie ausführlich von Experten analysiert und Probleme identifiziert. In einer Konsensuskonferenz wurde anschließend ein standardisiertes Vorgehen zur Durchführung zukünftiger Studien festgelegt. Optimierungen erfolgten vor allem im Hinblick auf das Studiendesign, auf die Patientenselektion und auf die Kathetertechnik. Für alle zukünftigen Studien wurde eine ausschließlich Sham-kontrollierte (scheinbehandelte) Durchführung festgelegt und die Adhärenz sollte in Zukunft mittels Urintest geprüft werden. Zudem wurde beschlossen, dass akzessorische Arterien – soweit möglich – mitbehandelt werden sollten.

Inzwischen wurden weltweit nach diesem standardisierten Vorgehen neue Studien bei Patienten mit arterieller Hypertonie mit und ohne Blutdruckmedikation durchgeführt (Studien der zweiten Generation). Diese Studien konnten die Wirksamkeit der renalen Denervation im Hinblick auf eine signifikante Blutdrucksenkung sowohl in der ambulanten 24h Blutdruckmessung als auch in der Praxisblutdruckmessung belegen. In folgenden Studien konnte der blutdrucksenkende Effekt der renalen Denervation bestätigt werden: SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED, SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal, SPYRAL HTN-ON MED Pooled, RADIANCE-HTN SOLO, RADIANCE-HTN TRIO und RADIANCE II (<https://journals.lww.com/jhypertension/pages/articleviewer.aspx?year=9900&tissue=00000&article=00271&type=Fulltext>).

Die Studien wurden mit einer scheinbehandelten Kontrollgruppe und randomisiert durchgeführt. Alle Studienteilnehmer litten unter einer unkontrollierten Hypertonie – mit oder auch ohne Blutdruckmedikation. Weder der Patient noch das betreuende Studienteam wussten, ob eine Scheinbehandlung oder eine renale Denervation durchgeführt worden war. Der Blutdruckabfall nach renaler Denervation war in der Behandlungsgruppe stärker ausgeprägt als in der Kontrollgruppe und betrug in der Behandlungsgruppe in der systolischen Praxisblutdruckmessung im Mittel ca. 10 mmHg und diastolisch ca. 5 mmHg. Durch diese übereinstimmenden Studienergebnisse mit hoher Qualität ist die



Abbildung 1: Angiographiebild im Rahmen einer renalen Denervation



Dr. med. Kristina Striepe



Prof. Dr. med.  
Roland Schmieder

Wirksamkeit der endovaskulären renalen Denervation unter Verwendung von Ultraschall- oder Radiofrequenzenergie gut belegt.

Eine gemeinsame Auswertung aller Studien wäre wünschenswert, ist aber bis dato noch nicht erfolgt. Es gibt jedoch eine Patienten-basierte Metaanalyse mit 506 Patienten aus 3 Sham-kontrollierten Studien mit Ultraschalltechnik (RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO und RADIANCE-HTN TRIO). Diese Metaanalyse zeigt, dass bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der arteriellen Hypertonie die renale Denervation mittels Ultraschalltechnologie zu einer signifikanten Blutdrucksenkung führt. Gegenüber der Sham-Gruppe konnte der systolische Praxisblutdruck nach 2 Monaten um 10,4 mmHg gesenkt werden (Abb. 2).

Aufgrund dieser weltweiten Studien, die die Wirksamkeit und auch die Sicherheit der renalen Denervation belegen, wurden Konsensuspapiere veröffentlicht, in denen die renale Denervation als effektiv beurteilt wurde. In den neuen ESH-Leitlinien zur arteriellen Hypertonie vom Juni 2023, wird die renale Denervation als wirksame Therapieoption aufgeführt.

### Zielblutdruckwerte und Therapiemanagement

In den aktuellen Leitlinien der ESH werden als Zielblutdruckwerte in der Altersgruppe von 18-79 Jahren mindestens <140/90 mmHg und, falls toleriert, < 130/80 mmHg empfohlen (bei >80-jährigen Patienten auch höher). Um diese Zielblutdruckwerte zu erreichen und damit hypertoniebedingte Endorganschäden – wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz, chronische Nierenerkrankung, Herzinfarkt sowie periphere arterielle Erkrankungen – zu vermeiden, stehen im Wesentlichen drei Therapiesäulen zur Verfügung. Hierzu gehören nach Empfehlung der Leitlinien lebensstilverändernde Maßnahmen wie z. B. körperliche Betätigung, Ernährungsumstellung und Gewichtsreduktion. Als zweite Säule der Bluthochdruckbehandlung stehen eine Vielzahl an medikamentösen Therapien zur Verfügung. Laut Leitlinien sollten fixe Kombinationspräparate („Sin-

gle-Pill-Combination“) zum Einsatz kommen, da diese Medikamente eine Überlegenheit gegenüber den Einzelpräparaten in der Adhärenz, Blutdrucksenkung und in der Mortalität zeigen. 80 – 90 % der Patienten erreichen mit Kombinationspräparaten einen Blutdruck von <140/90 mmHg. Das minimale Ziel kann somit erreicht werden. Als dritte Säule der Bluthochdrucktherapie hat sich die renale Denervation als interventionelle Therapieoption etabliert.

Nach Auswertung umfangreicher Daten zur renalen Denervation gibt es auch laut Konsensuspapier der ESC/EAPCI keine Sicherheitsbedenken. Es besteht lediglich das übliche Interventionsrisiko durch den femoralen Zugang in der Leiste. Der Verdacht von neu auftretenden Nierenarterienstenosen konnte nicht bestätigt werden. Auch wurde keine Verschlechterung der Nierenfunktion über das Maß der zu erwartenden Funktionsverschlechterung bei Patienten mit Hypertonie mit einer normalen oder mittel bis mäßig eingeschränkten Nierenfunktion beobachtet.

Bezüglich der Wirkdauer ist ein anhaltender blutdrucksenkender Effekt über mindestens 3 Jahre dokumentiert. Erste Erfahrungsberichte aus Australien und Deutschland zeigen jedoch eine Wirksamkeit von über 9 Jahren.

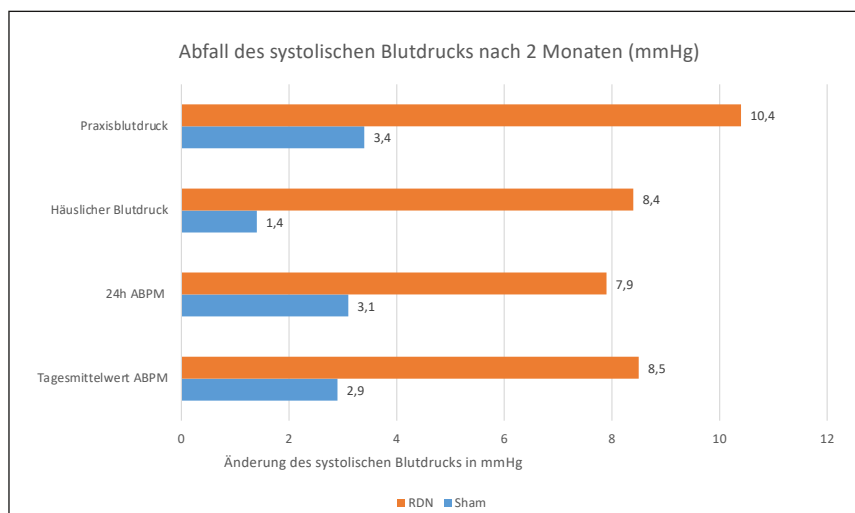
Laut Konsensuspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN) und der Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention – Deutsche Hochdruckliga e. V. (DHL) sollte die renale Denervation in dafür zertifizierten Zentren durchgeführt werden. Im Konsensuspapier ist ebenfalls festgelegt, welche Kriterien ein Zentrum erfüllen muss, um als „Renales Denervations-Zentrum“ zertifiziert zu werden. Die Kriterien umfassen personelle und räumliche Anforderungen sowie apparative Voraussetzungen. Die Zentren sollen neben einer besonderen Expertise bei interventionellen Eingriffen an den Nierenarterien auch einen klinischen Schwerpunkt in Diagnostik und Therapie der Hypertonie belegen können.

Auch in den aktuellen Leitlinien der ESH wird die Durchführung in spezialisierten Zentren empfohlen (Klasse I Empfehlung, Evidenzgrad C). Inzwischen sind in Deutschland nach diesen Qualitätskriterien 5 Zentren durch die DGK, DGfN und DHL als „Renales Denervations-Zentrum“ zertifiziert (Stand Juli 2023). Die universitären Zentren in Düsseldorf, Erlangen, Homburg, Lübeck und München bieten eine zertifizierte medizinische Versorgung für betroffene Patienten an.

Bei der U.S. Food and Drug Administration (FDA) wurde das Verfahren der renalen Denervation ebenfalls zur Zulassung eingereicht – die Zulassung wird noch in diesem Jahr erwartet.

Durch die effektive Blutdrucksenkung, die durch die renale Denervation erreicht werden kann, verbessert sich die kardiovaskuläre Prognose deutlich. In einer großen Metaanalyse mit mehr als 600.000 Patienten zeigte sich durch eine Blutdrucksenkung

Abbildung 2: Änderung des systolischen Blutdrucks nach renaler Denervation mit Ultraschalltechnologie verglichen mit einer Scheinbehandlung (Abbildung modifiziert nach Kirtane, A.J., et al., Patient-Level Pooled Analysis of Ultrasound Renal Denervation in the Sham-Controlled RADIANCE II, RADIANCE-HTN SOLO, and RADIANCE-HTN TRIO Trials. JAMA Cardiol, 2023)



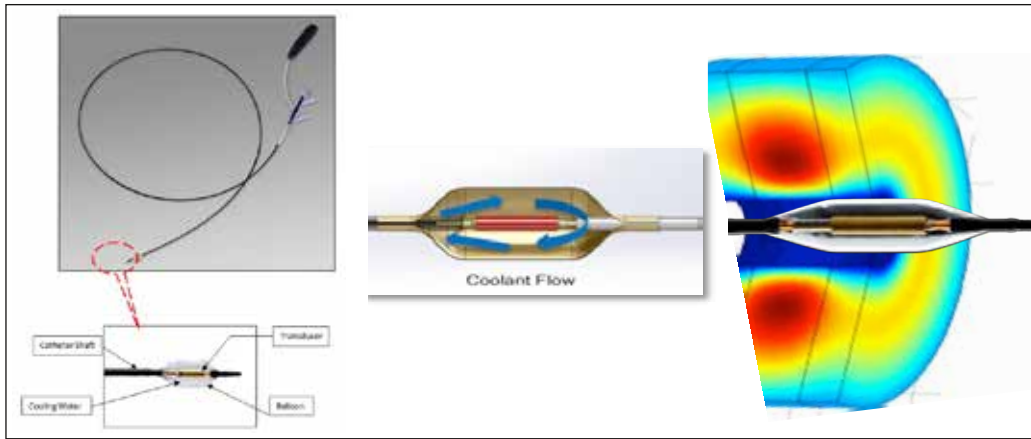


Abbildung 3: Katheter mit Ultraschalltechnologie der Firma Recor Medical (Paradise™-System) Beim Ultraschall-gestützten System wird ein endovaskulärer Ultraschall-Ballonkatheter in die Nierenarterie eingebracht. Dabei wird die Arterienwand durch eine Kühlung des Systems geschützt (blaue Farbe). Die Hitze wird ringförmig außerhalb der Nierenarterien abgegeben (rote Farbe).

von 10mmHg eine deutliche Reduktion kardiovaskulärer Erkrankungen. Das Schlaganfallrisiko konnte um 27 %, das Risiko einer Herzinsuffizienz um 28 % gesenkt werden. Die renale Denervation trägt damit auch entscheidend zur Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes der Patienten bei.

### Vorgehen in der Praxis

In der RADIANCE TRIO Studie wurden Patienten mit einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie untersucht, die alle auf eine dreifache Wirkstoffkombination (Single-Pill)- eingestellt waren. Es konnte eine signifikante Blutdruckreduktion erzielt und belegt werden. In einem internationalen, multizentrischen Register zeigte sich auch bei den unterschiedlichen Subgruppen der therapieresistenten Hypertonie (ältere Patienten >65 Jahre, Vorhofflimmern, hohes kardiovaskuläres Risiko, Diabetes mellitus, therapieresistente arterielle Hypertonie, isolierte systolische Hypertonie) eine signifikante Blutdrucksenkung durch die renale Denervation.

Die zweite Patientengruppe, bei der die renale Denervation präferiert wird, sind Patienten mit unkontrollierter Hypertonie und Unverträglichkeiten von antihypertensiven Medikamenten. Aufgrund der Unverträglichkeiten können die vorgegebenen Blutdruckziele nicht erreicht werden. Auch die jeweilige Patientenpräferenz muss bei der Therapieentscheidung bedacht werden. In einem gemeinsamen Gespräch sollte der Patient über alle zur Verfügung stehenden Therapiemöglichkeiten aufgeklärt und individuell beraten werden.

### Renale Denervation bei Nierenerkrankungen

Die renale Denervation wird aktuell auch bei besonderen Patientengruppen im Rahmen von Studien näher untersucht. Bei chronischen Nierenerkrankungen ist nicht nur der Blutdruck erhöht und oft schwierig einzustellen, sondern die erkrankten Nieren wirken aktivierend auf das zentrale Sympathikusgeschehen ein. Letzteres bedingt eine raschere Progression des Nierenfunktionsverlusts. Die renale Denervation könnte daher, so die Hypothese, über eine Blutdrucksenkung und auch über eine Reduktion der Sympathikusaktivität den Nieren-

funktionsverlust verlangsamen, was letztlich ein Hinauszögern der Dialysepflichtigkeit bedeutet. Erste Pilotstudien sind ermutigend.

In unserem Zentrum in Erlangen wird aktuell eine Pilotstudie bei Patienten mit Zystennieren (autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)) durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wird die renale Denervation Patienten mit ADPKD und erhöhten Blutdruckwerten angeboten. Gerade bei Patienten mit ADPKD ist eine intensive Blutdruckkontrolle essentiell, um das Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern. In der HALT PKD Studie wurde gezeigt, dass die Patienten am meisten von einem Blutdruck im Bereich 95-110/ 60-75 mmHg profitieren. Auch hier ist zu erwarten, dass die renale Denervation zu einer Blutdrucksenkung führt und damit einen entscheidenden Beitrag zur Prognoseverbesserung leisten kann. Darüber hinaus wird im Rahmen dieser Studie auch das Nierenvolumen und die Nierenfunktion mittels Clearance-Technik nach renaler Denervation überprüft, hier erhofft man sich eine Verzögerung des Nierengewebeumbaus und eine Stabilisierung der Nierenfunktion.

Die renale Denervation wird im Rahmen dieser Studie mittels Ultraschalltechnologie durchgeführt. Der dabei eingesetzte Katheter erscheint aufgrund seiner Kühlung besonders für Patienten mit Nierenerkrankungen geeignet. Bei verkleinerten Nieren (sog. Schrumpfnieren) ist davon auszugehen, dass die verkleinerten Arterien besonders vulnerabel sind und eine Kühlung des Gefäßendothels einen Vorteil bietet (Abb. 3).

### Fazit

Die renale Denervation hat sich aufgrund der eindeutigen Datenlage in der Praxis etabliert und stellt eine wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Patienten mit unkontrollierter und therapieresistenter Hypertonie dar. Es sollte in einem interdisziplinären Team zusammen mit dem Patienten ein individueller Entscheidungsprozess stattfinden, um geeignete Patienten für die renale Denervation zu identifizieren. Betroffene Patienten sollten sich an ein spezialisiertes und zertifiziertes Zentrum wenden.

Literatur beim Verfasser

### Informationen

- Prof. Dr. med. Roland Schmieder  
Dr. med. Kristina Striepe  
Medizinische Klinik 4 - Nephrologie und Hypertensiologie  
Universitätsklinikum Erlangen  
Ulmenweg 18  
91054 Erlangen
- [www.mezizin4.uk-erlangen.de/aktuelles/nachrichten/detail/wenn-blutdruckmedikamente-nicht-reichen-veroedung-von-nierenerven/](http://www.mezizin4.uk-erlangen.de/aktuelles/nachrichten/detail/wenn-blutdruckmedikamente-nicht-reichen-veroedung-von-nierenerven/)

CRC.M4@uk-erlangen.de



# Allergen-Immuntherapie bei Kindern mit allergischer Rhinitis

Eine allergische Reaktion ist eine überschießende Abwehrreaktion des körpereigenen Immunsystems auf bestimmte Allergene. Von einer allergischen Rhinitis (AR) sind in Deutschland circa 10 % aller Schulkinder betroffen. Mit der Allergen-Immuntherapie (AIT) können nicht nur die Symptome der allergischen Erkrankung, sondern auch die zugrundeliegende Ursache behandelt werden. Die AIT bewirkt eine Toleranz des Immunsystems gegenüber den allergieauslösenden Substanzen und verhindert so ein Fortschreiten der Erkrankung und ggf. die Entwicklung von Folgeerkrankungen.

Die allergische Rhinitis (AR) ist eine häufige Erkrankung bei Kindern. Grund ist eine immunologisch vermittelte Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Allergenen wie Baum-, Gräser- und Kräuterpollen, Hausstaubmilben oder Tierhaaren. Symptome sind Niesen, verstopfte oder laufende Nase, Juckreiz in Augen, Rachen oder Nase und oftmals auch Konjunktivitis. Sind die Augen mitbetroffen spricht man von einer allergischen Rhinokonjunktivitis (ARK). Die Verdachtsdiagnose ergibt sich aus der Krankengeschichte und der klinischen Untersuchung. Die Bestätigung erfolgt durch gezielten Nachweis der IgE-vermittelten Sensibilisierung im Haut-Pricktest oder durch die direkte Bestimmung des spezifischen IgE-Antikörpers auf natürliche Allergenextrakte. Bei speziellen Fragestellungen hat sich die spezifischere Bestimmung der IgE-Antikörper gegen definierte Proteine (molekulare Allergiediagnostik oder Komponentendiagnostik) bewährt. Die allergische Rhinitis kann die Lebensqualität der betroffenen Kinder und deren Familien massiv beeinträchtigen. Schlafstörungen und in der Folge Lern- und Leistungseinschränkungen sind beschrieben, ebenso lokale Komplikationen wie Sinusitis und/oder Otitis media. Eine AR oder ARK sind Risikofaktoren für die spätere Entwicklung eines Asthma bronchiale. Die Behandlung der allergischen Rhinitis ruht auf drei Säulen: Erstens der Identifizierung und Vermeidung auslösender Allergene (Allergenkarenz), zweitens der Anwendung von symptomatischen Medikamenten und drittens der kausalen Behandlung der Allergie durch die Allergen-Immuntherapie. Bei der AIT werden dem Patienten schrittweise steigende Dosen eines Allergenextraktes verabreicht mit dem Ziel, die Überreaktion des Immunsystems und die daraus resultierenden entzündlichen Reaktionen zu reduzieren.

Eine komplette Allergenkarenz gegen saisonale oder ganzjährige Allergene ist kaum möglich, eher gelingt eine graduelle Reduktion der Allergenbelastung. An Aktivitäten im Freien sollten Kinder und Jugendliche auch im Frühjahr und Sommer teilnehmen. Der Milbenbelastung im Schlafbereich kann

mit präventiven Maßnahmen teilweise begegnet werden; der Kontakt mit Milbenallergenen im Büro, Klassenzimmer oder öffentlichen Verkehrsmitteln ist unumgänglich. An Medikamenten stehen Antihistaminika topisch (als Nasenspray oder Augentropfen) oder systemisch als Tabletten oder Tropfen zur Verfügung. Bei systemischer Gabe muss mit systemischen Nebenwirkungen wie Müdigkeit und eingeschränkter Leistungsfähigkeit in Beruf und Schule gerechnet werden. Werden sedierende Antihistaminika zu Prüfungszeiten eingenommen, schneiden Schüler in Abschlussprüfungen in der Pollensaison sogar schlechter ab als bei vergleichbaren Prüfungen außerhalb der Saison ohne Medikation. Topisch nasale Steroide wirken effektiv insbesondere gegen die verstopfte Nase und damit auch gegen Schlafstörungen durch nasale Obstruktion. Die volle Wirkung tritt aber erst nach einigen Tagen ein. In schweren Fällen kann auch ein topisches nasales Steroid in fixer Kombination mit einem topischen nasalen Antihistaminikum eingesetzt werden. Karenz und symptomatische Therapie wirken jedoch nur vorübergehend bzw. zeitlich limitiert, eine vollständige Beschwerdefreiheit wie bei der AIT möglich, wird nur selten erreicht. Die Indikationen und Kontraindikationen für eine Allergen-Immuntherapie sowie die Modalitäten für die Durchführung und Kontrolle sind in einem internationalen Konsensuspapier festgelegt. Bei der AIT werden über einen längeren Zeitraum regelmäßig Allergene appliziert. Dadurch kommt es zu einer Modulation der T-Zell- und B-Zell-Antworten bei Allergenexposition und einer damit verbundenen Veränderung der Freisetzung von Antikörper-Subtypen. Auch die Reaktivität von Effektorzellen wie Eosinophilen, Basophilen und Mastzellen wird reduziert (Abb. 1).

**Indikationen für eine AIT bei Kindern mit allergischer Rhinitis**

- Diagnose der Erkrankung und Identifikation der verantwortlichen Allergene durch Anamnese und klinische Untersuchung



Dr. med. Michael Gerstlauer

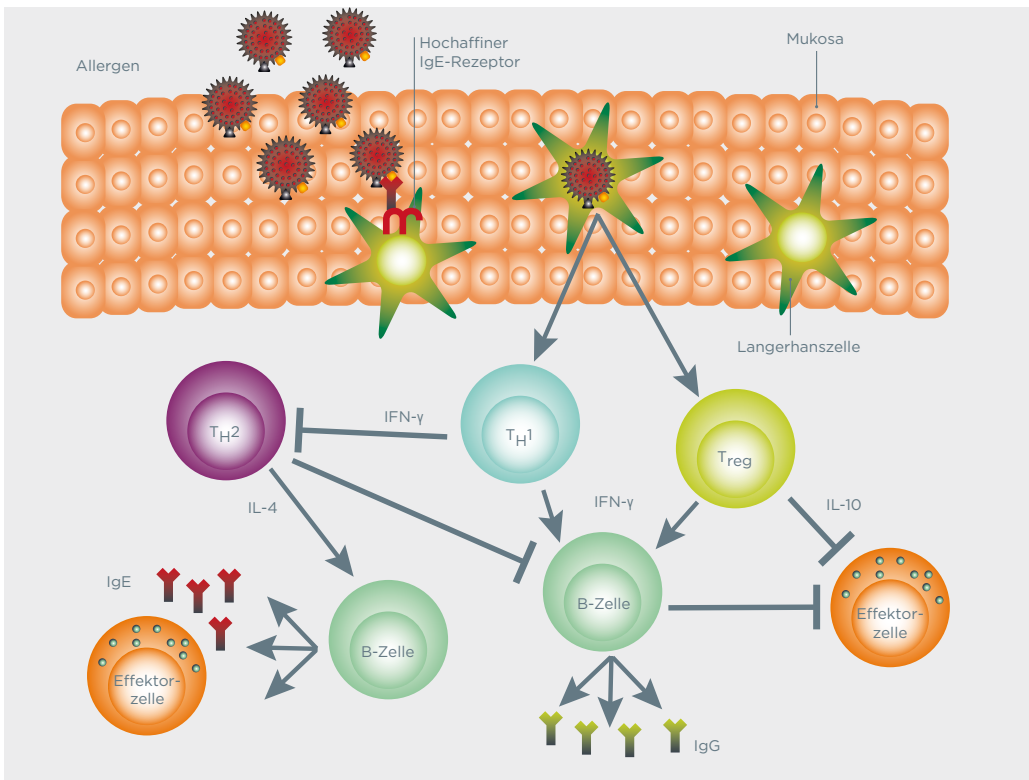


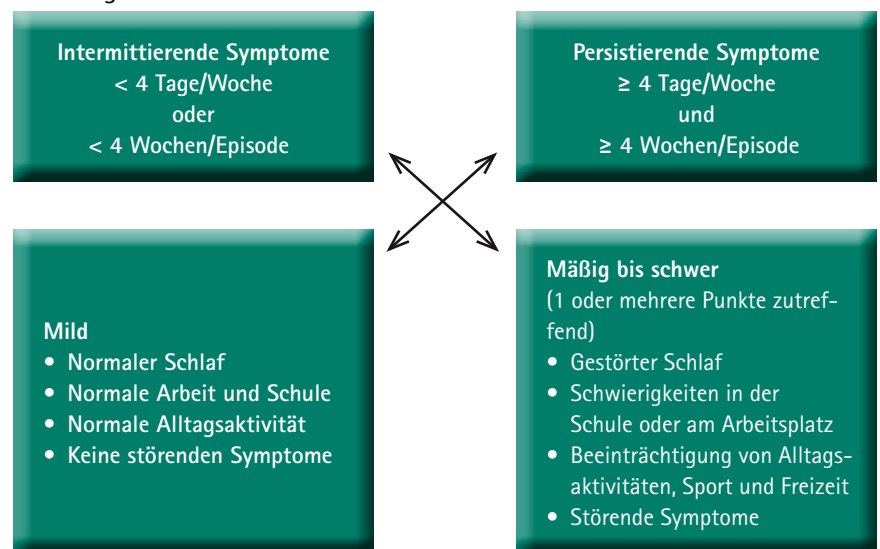
Abbildung 1:  
Wirkmechanismus der  
Allergen-Immuntherapie

- Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung gegenüber einem oder mehreren klinisch relevanten Allergenen durch Haut- oder Bluttests
- Klarer Zusammenhang zwischen der Allergenexposition und den Symptomen
- Unzureichende Kontrolle der Symptome durch Medikamente oder
- Allergenkarenz
- Reduktion des Asthmarisikos durch frühe kausale Behandlung
- Eine hohe Motivation und Therapietreue des Kindes und der Eltern

oder -lösungen wird die erste Einnahme unter ärztlicher Aufsicht vorgenommen, die weitere Behandlung erfolgt dann in Eigenverantwortung des Patienten bzw. der Familie und kann im privaten Umfeld durchgeführt werden. Für den Erfolg der Therapie wird ein klares Schema von Kontrolluntersuchungen und eine strukturierte Betreuung der Patienten empfohlen. Eine erfolgreiche SLIT erfordert Therapiemotivation und Therapietreue beim Patienten und eine konsequente Führung durch den behandelnden Arzt. Vorteile der SLIT sind die schmerzfreie Applikation durch den Verzicht auf die Injektion, der geringe Zeitaufwand im Alltag und eine geringere Rate an systemisch allergischen Reaktionen im Vergleich zur SCIT. Lokale Nebenwir-

Das 2001 verfasste ARIA-Konsensuspapier (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) gibt der AIT einen eindeutigen Stellenwert bei der Behandlung der allergischen Rhinitis (Abb. 2). Nach nationalen und internationalen Leitlinien besteht bei moderater bis schwerer Form einer intermittierenden AR und jedem Schweregrad einer persistierenden AR die Indikation zu Allergen-Immuntherapie.

Abbildung 2: Klassifikation der AR



### Subkutane und sublinguale Anwendungen

Für die AIT stehen Präparate zur subkutanen und sublingualen Therapie zur Verfügung. In der Regel wird über drei Jahre mit dem für die Beschwerden verantwortlichen Allergen behandelt und so langfristig eine über die Behandlungsdauer hinausgehende spezifische Toleranz erzielt.

Die subkutane Therapie (SCIT) muss in der Arztpraxis mit einer Injektion durchgeführt werden. Eine anschließende Überwachung über 30 Minuten ist obligat. Die SCIT ist mit regelmäßigen Arztterminen verbunden. Das entscheidende Merkmal der sublingualen AIT (SLIT) ist die orale Aufnahme des Allergens über die Mundschleimhaut. Bei der sublingualen Verabreichung von Allergentabletten

Nach ARIA Klimek L, Bachert C, Pfaar O, Becker S, Bieber T, Brehler R, et al. ARIA-Leitlinie 2019: Behandlung der allergischen Rhinitis im deutschen Gesundheitssystem. *Allergologie*. 2020;43(02):43-72. doi: 10.5414/alx0212

kungen wie Juckreiz oder Schwellung unter der Zunge klingen in der Regel nach 20 bis 30 Minuten ab. In der Patientenaufklärung zur SLIT ist es dennoch wichtig, auch auf diese lokalen Nebenwirkungen hinzuweisen. Sind die Patienten auf oralen Juckreiz und Schwellung vorbereitet werden diese Symptome als weniger belastend empfunden und leichter toleriert. Wenn die Nebenwirkungen häufiger auftreten und den Patienten belasten, kann auch eine Prämedikation mit modernen, nicht-sedierenden Antihistaminika erfolgen, die die Symptomatik erfolgreich reduzieren, ohne die Effektivität der SLIT zu beeinträchtigen. Vor Beginn einer AIT sollten Patienten und Familie ausführlich aufgeklärt und beraten werden.

Aufklärungsbögen mit einem Teil zur Dokumentation der Einwilligung finden sich unter anderem auf den Seiten der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI). Am besten untersucht ist die SLIT bei Gräserpollenallergie. Die aktuelle Leitlinie zur AIT spricht deshalb für dieses Allergen und das Krankheitsbild der AR die klarsten Empfehlungen zur AIT aus:

„Die Wirksamkeit und Sicherheit der SLIT ist bei der allergischen Rhinokonjunktivitis durch eine Gräserpollenallergie bei Erwachsenen und Kindern sehr gut belegt, allerdings finden sich auch hier produktspezifische Unterschiede bei der Bewertung der Wirksamkeit. Hinweise auf Asthma-präventive Effekte im Kindes- und Jugendalter ergaben sich aus einer kontrollierten Studie“.

Es ist von besonderer therapeutischer Relevanz, die klinischen Studien zu den jeweiligen Präparaten zu beachten. Auf den Seiten der DGAKI zur Leitlinie AIT (<https://dgaki.de/leitlinien/s2k-leitlinie-ait/>) finden sich deshalb auch tabellarische Aufstellungen zu den in Deutschland verfügbaren AIT-Präparaten mit Verweis auf die dazu publizierten und laufenden doppelblind, placebokontrollierten Studien. Diese Tabellen werden regelmäßig aktualisiert. Tabletten zur SLIT mit Gräserpollen zeigen bei Erwachsenen und Kindern eine Verbesserung der Symptomlast unter Behandlung und über das Behandlungsende hinaus. Ein erster positiver Effekt darf bereits in der ersten Saison der AIT erwartet werden, denn in Studien in Provokationskammern wurde bereits nach 4 und 8 Wochen eine Reduktion der Symptomlast nachgewiesen.

### **Prävention von Folgeerkrankungen**

Neben den Vorteilen einer Verringerung der Symptomlast und des Medikamentenbedarfs sowie einer Verbesserung der Lebensqualität insgesamt, ist eine Vorbeugung von Asthma ein wichtiger Grund eine AIT zu beginnen und auch nach ärztlicher Anweisung zu beenden. Sowohl in klinischen Studien als auch in Langzeitbeobachtungen von Versicherten, denen eine AIT regulär verschrieben wurde (Real-World-Studien), zeigte sich eine Reduktion von Asthmaneuerkrankungen nach einer AIT im Vergleich zu Patienten mit AR, die keine AIT erhalten hatten.

Auch wenn sich bereits ein Asthma bronchiale entwickelt hat, soll die Indikation für eine AIT geprüft werden. Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma und der deutschsprachigen Facharztleitlinie zur Asthmabehandlung soll die Indikation zur kausalen Behandlung einer für das Asthma verantwortlichen Aeroallergie bei jedem Schweregrad und auf jedem Therapieniveau geprüft werden. Auch eine parallele Behandlung mit Biologika ist keine Kontraindikation eine AIT zu beginnen. Als Kontraindikation gilt ein unkontrolliertes Asthma. Die Asthmasymptomkontrolle ist deshalb zu Beginn und während der AIT regelhaft zu überprüfen. Dies kann zum Beispiel mit einfachen Fragebögen wie dem Asthmakontrolltest erfolgen. Insbesondere für Asthmapatienten ist eine Hausstaubmilbenallergie von besonderer Bedeutung. Zur SLIT bei AR und Hausstaubmilbenallergie sind in Deutschland aktuell Tabletten ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Für jüngere Kinder sind spezifische Studien erst teilweise abgeschlossen und die Präparate sind noch nicht zugelassen. Ein Einsatz in dieser Altersgruppe entspräche damit einem „off-label-use“ und bedarf einer besonderen Aufklärung und Einwilligung durch die Sorgeberechtigten. Für die Behandlung einer AR bei Baumpollenallergie durch Birken-, Erlen- und Haselpollen steht aktuell nur für Erwachsene eine sublinguale Therapieoption zur Verfügung. Die Tropfen- und Tablettenpräparate sind erst ab dem 18. Lebensjahr zugelassen. Erfreulicherweise besteht im 4. Quartal 2023 die Möglichkeit Kinder ab 5 Jahren im Rahmen einer klinischen Studie mit einem Birkenpollenpräparat zu behandeln, wenn eine Birkenpollenallergie vorliegt. Geplant ist eine doppelblinde placebo-kontrollierte Studie mit 2:1 Randomisierung über 2 Jahre. Das bedeutet, dass nur eines von drei Kindern in der Studie mit einem Placebo behandelt wird. Ziel der Studie ist es, in der Behandlungsgruppe eine Verbesserung der Symptomlast und Reduktion des Medikamentenverbrauchs aufzuzeigen. Sicherheitsdaten zur guten Verträglichkeit dieser Therapie auch bei Kindern mit Asthma bronchiale liegen bereits vor.

### **Fazit**

Die Allergen-Immuntherapie reduziert signifikant die Symptome einer Allergie und die Notwendigkeit für symptomatische Behandlungen. Die AIT ist eine wirksame und sichere Behandlungsoption für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit allergischer Rhinitis. Die AIT kann Symptome lindern, die Lebensqualität verbessern und das Risiko für Folgeerkrankungen wie z. B. eine Asthmaentwicklung reduzieren. In Kombination mit einer effektiven symptomatischen Therapie und Allergenkenz (so weit wie möglich) kann das Ziel einer gesunden Teilhabe an allen Alltagsaktivitäten auch für Allergpatienten erreicht werden.

*Literatur beim Verfasser*

## Informationen

■ Dr. med. Michael Gerstlauer  
Oberarzt Kinderpulmologie und  
-allergologie  
Universitätsklinikum Augsburg  
Stenglinstr. 2  
86156 Augsburg  
[www.uk-augsburg.de](http://www.uk-augsburg.de)

■ Weitere Informationen zur  
Allergen-Immuntherapie:  
Stallergenes GmbH  
Carl-Friedrich-Gauß-Str. 50  
47475 Kamp-Lintfort  
<https://www.stallergenesgreer.de/>  
behandlung



# Die Tyrosinämie Typ 1

## Einleitung

Die hereditäre Tyrosinämie Typ 1 (HT-1) – auch als hepatorenale Tyrosinämie (OMIM 276700) bezeichnet – ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die autosomal rezessiv vererbt wird und die bei etwa einem von 100.000 Neugeborenen auftritt. Die Erkrankung wird durch einen Defekt im letzten Enzym des Tyrosinabbaus, der Fumarylacetoacetat-Hydrolase (FAH), verursacht. Der Mangel an FAH ist ursächlich für die Anhäufung des toxischen Stoffwechselproduktes Succinylaceton verantwortlich. Die Erkrankung betrifft vor allem Leber, Nieren und periphere Nerven. Es werden zwei klinische Phänotypen von HT-1 unterschieden: eine „akute“ Form, die bereits in den ersten Lebenswochen oder -monaten symptomatisch wird und zu einem Leberversagen führt, und eine „chronische“ Form, die mit einer fortschreitenden Lebererkrankung und einem erhöhten Risiko für hepatozelluläre Karzinome assoziiert ist. Unbehandelt kann die HT-1 (oft noch vor dem 10. Lebensjahr) einen tödlichen Verlauf durch Leberversagen nehmen.

## Pathophysiologie (Abb. 1)

Die Aminosäure Tyrosin wird sowohl direkt aus der Nahrung als auch durch Umwandlung von Phenylalanin durch die Aktivität der Phenylalaninhydroxylase bereitgestellt. Die Akkumulation von Stoffwechselprodukten proximal des FAH-Mangels ist für die klinischen Auswirkungen der Erkrankung verantwortlich. Succinylaceton ist sowohl leber-, tubulo- und neurotoxisch und führt zu Leberschädigung, renalem Fanconi-Syndrom und porphyrischen Anfällen. Die neurologischen (porphyrischen) Krisen entstehen durch eine direkte Hemmung der Porphobilinogensynthese in der Häm synthese mit Anhäufung von  $\delta$ -Aminolävulinat.

## Symptomatik (Abb. 2)

Frühe Anzeichen und Symptome der Tyrosinämie sind meist Folge der akuten Leberschädigung und können bereits im Säuglingsalter auftreten. Dazu gehören Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Gelbsucht, Blutungen, eine vergrößerte Leber und Gedeihstörungen. Da diese Symptome jedoch unspezifisch sind und die Erkrankung sehr selten ist, wird die eigentliche Diagnose häufig verzögert gestellt. Die Koagulopathie ist ebenfalls häufig ein frühes Zeichen, die sich auch ohne andere klinische Anzeichen einer Leberfunktionsstörung manifestieren kann. Jedoch ist bei der Präsentation ein Konti-

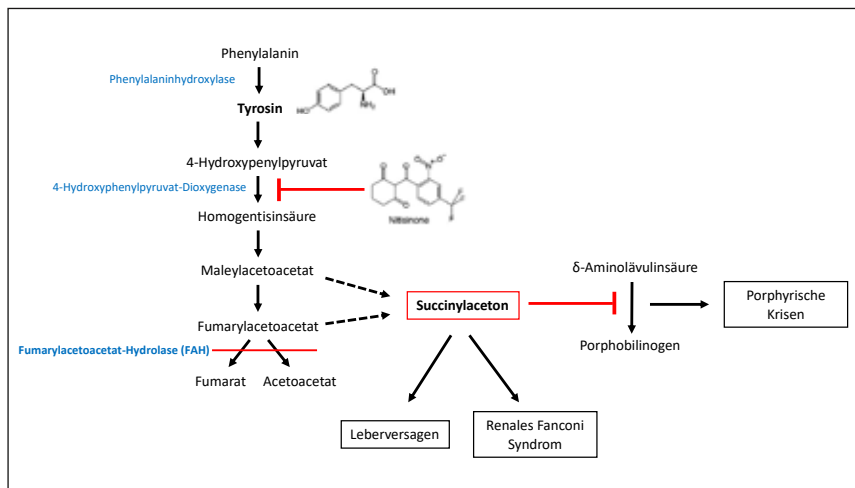


Abbildung 1

num der Schwere der Erkrankung möglich, das von Leberfunktionsstörungen und -versagen in den ersten Lebensmonaten bis hin zu einer chronischen Erkrankung mit Leberzirrhose reichen kann. Bei älteren Kindern und Erwachsenen können Symptome wie Müdigkeit, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Muskelschwäche und Knochenprobleme auftreten.

Die klinischen Symptome beginnen in der Regel vor dem 2. Lebensjahr, wobei die Mehrheit der Kinder vor dem Alter von 6 Monaten mit Anzeichen eines akuten Leberversagens und einer Nierenfunktionsstörung mit einer renalen tubulären Funktionsstörung mit hypophosphatämischer Rachitis und Gedeihstörungen auffällig werden. Neurologische Krisen können jederzeit auftreten und zu Atemversagen und Tod führen. Kinder mit HT-1 haben ein hohes Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom und dies kann auch das erste klinische Ereignis sein.

Die akute periphere Neuropathie, die mit Episoden schmerzhafter Dysästhesien oder Lähmungen einhergeht, ist eine bekannte Komplikation bei unbehandelten Patienten mit HT-1 und wird durch axonale Degeneration, sekundäre Demyelinisierung und möglicherweise direkte neuronale/synaptische Dysfunktion des Zentralnervensystems verursacht. Neurologische Krisen können durch eine leichte Erkrankung wie z. B. einen fieberhaften Infekt ausgelöst werden und gehen oft mit Erbrechen oder einem ileusähnlichen Bild einher. Zu den typischen Befunden der neurologischen Krisen gehören Schmerzen, die in den Beinen und gelegentlich im Bauch lokalisiert sind, axiale Hypertonie und Streckhypertonie, ausgeprägte Schwäche (die zu einer mechanischen Beatmung führen kann), Hypnatriämie (die manchmal mit Krampfanfällen verbunden ist) und Bluthochdruck.



Prof. Dr. med.  
Clemens Kamrath

## HT-1 – Klinische Manifestation

- Hauptsächlich betroffene Organe: Leber, Nieren und periphere Nerven
- **Leber:** Akutes Leberversagen, Gerinnungsanomalien, Aszites, Ödeme. Patienten entwickeln eine Zirrhose, Leberknötchen und ein Hepatokarzinom.
- **Niere:** tubuläre Störungen, Aminoazidurie, Glykosurie, Phosphaturie und renale tubuläre Azidose. Nierenerkrankungen entwickeln sich weiter zu Nephrokalzinose, Glomerulosklerose und chronischer Niereninsuffizienz
- **Neurologische Erkrankung:** porphyrieähnliches Syndrom: Schmerzen (Bauchschmerzen), Schwäche, Bluthochdruck. Die Patienten können eine progressive motorische Neuropathie entwickeln, wobei die Atemnot eine Beatmung erfordern kann.
- HT-1 entsteht in der frühen Kindheit und tritt in drei klinischen Formen auf: **akut, subakut und chronisch.**

Abbildung 2

## Natürlicher Verlauf der Erkrankung

Ohne eine frühe Diagnose und spezifische Behandlung führt die Tyrosinämie Typ 1 zu schweren Komplikationen und zum Tod. Vor der Zulassung von Nitisinon (Nitisinon wurde in der EU 2005 als Orphan Drug für die Behandlung der Tyrosinämie Typ 1 zugelassen) verstarben 90 % der HT-1-Patienten in den ersten beiden Lebensjahren. Zu den fortgeschrittenen Symptomen gehörten Leberversagen, Nierenschäden mit der Entwicklung einer Tubulopathie bis zum Fanconi-Syndrom, neurologische Probleme wie Entwicklungsverzögerungen, Muskelkrämpfe und geistige Behinderung. Folgen einer renalen Tubulusfunktionsstörung sind hypophosphatämische Vitamin D-resistente Rachitis, Hyperaminoazidurie, renal tubuläre Azidose aufgrund eines Bicarbonatverlusts, Proteinurie und Kleinwuchs. Im langfristigen Verlauf entwickelten ca. 25 – 30 % der betroffenen Kinder ein hepatozelluläres Karzinom.

Bis Anfang der 90er Jahre waren die einzigen verfügbaren Strategien zur Behandlung von Patienten mit HT-1 eine proteinarme Diät mit Reduktion von Phenylalanin und Tyrosin sowie eine Lebertransplantation bei einem Leberversagen oder

Abbildung 3

## Das (internationale) Neugeborenen-Screening-Programm

- Das Neugeborenen-Screening ist ein lebenswichtiger Prozess, bei dem scheinbar gesunde Säuglinge mit schwerwiegenden erblichen Störungen identifiziert werden, die in der Regel metabolischen Ursprungs sind und die in der Regel durch diätische oder medikamentöse Eingriffe korrigiert werden können, bevor sie eine signifikante Morbidität oder Mortalität erleiden.
- Verzögerungen bei der Diagnose und Behandlung dieser Störungen führen zu einer Vielzahl unerwünschter Ergebnisse, einschließlich mittelschwerer bis schwerer neuropsychologischer Funktionsstörungen, geistiger Retardierung und Tod.
- Die Idee, alle Neugeborenen auf Störungen zu testen, begann in den 1960er Jahren mit der Entwicklung eines [Screening-Tests für Phenylketonurie](#), einer Stoffwechselstörung
- Screening Anzahl 2020
  - Tyrosinämie Typ 1 (7) Fälle Inzidenz 1:110.449

einem hepatozellulären Karzinom. Die Wirksamkeit dieser Strategien war jedoch teilweise enttäuschend. So lag die 1-Jahres-Überlebensrate für Kinder, die vor dem Alter von 6 Monaten auf eine proteinreduzierte Diät gesetzt wurden, nur bei ca. 50 %.

## Therapie

Die Einführung von Nitisinon (2-[2-Nitro-4-trifluormethylbenzoyl]-1,3-cyclohexandion; NTBC) als spezifische Therapie der HT-1 hat den klinischen Verlauf und die Prognose der von HT-1 betroffenen Menschen grundlegend verändert.

Untersuchungen konnten nachweisen, dass Nitisinon ein potenter Inhibitor der 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase ist, die die Umwandlung von 4-Hydroxyphenylpyruvat in Homogentisinsäure im katabolen Abbauweg von Tyrosin katalysiert. Durch die Blockade des proximalen Tyrosinabbauweges hemmt Nitisinon die Bildung des toxischen Stoffwechselmetaboliten Succinylaceton bei Patienten mit Tyrosinämie Typ 1.

Eine wirksame medikamentöse Behandlung erfordert jedoch eine frühzeitige Identifizierung der betroffenen Kinder, um optimale Langzeitergebnisse zu erzielen. Eine zeitige Diagnosestellung und ein früher Therapiebeginn bereits in der Neugeborenenperiode mit Nitisinon und Ernährungstherapie sind für die Prognose entscheidend, insbesondere für das Auftreten von Komplikationen wie hepatozelluläre Karzinome und neurokognitive Beeinträchtigungen.

## Neugeborenen-Screening auf die Tyrosinämie Typ 1 (Abb.3)

Die rein klinische Diagnosestellung im frühen Lebensalter ist aufgrund der mit Latenz auftretenden und zum Teil unspezifischen Symptomatik nicht zielführend. Erste Versuche des Neugeborenen-Screenings zur Erkennung präsymptomatischer Säuglinge mit HT-1 durch Messung des Tyrosinspiegels erwiesen sich diagnostisch als unzuverlässig. Die Verwendung von Succinylaceton aus dem Trockenblut zeigt eine äußerst hohe Sensitivität und Spezifität und hat sich als zuverlässiger Marker zur Identifizierung betroffener Neugeborener etabliert.

Um die Einführung eines Neugeborenen-Bluttestprogramms für die HT-1 zu rechtfertigen, muss neben einem einfachen, sicheren, genauen und validierten Screening-Test auch nachgewiesen werden, dass eine Behandlung in der präsymptomatischen Phase zu besseren Ergebnissen für den getesteten Patienten führt als eine Behandlung nach dem Auftreten von Symptomen. In einer Reihe von Kohortenstudien (u. a. in Quebec und im Vereinigten Königreich) wurde ein klarer Vorteil einer früheren gegenüber einer späteren Behandlung festgestellt. Das Neugeborenen-Screening auf die Tyrosinämie Typ 1 durch Quantifizierung von Succinylaceton mittels Tandem-Massenspektrometrie

wird seit dem 16. März 2018 flächendeckend in Deutschland durchgeführt und erlaubt die frühe Diagnose von HT-1 in einem asymptomatischen Stadium. Die Identifizierung biallelischer pathogener Varianten im FAH-Gen bestätigt die Diagnose einer Tyrosinämie Typ 1. Bei früher und korrekter Identifizierung und angemessener medizinischer Behandlung ist für die Mehrheit, wenn nicht sogar für alle betroffenen Neugeborenen mit HT-1, ein Leben ohne Leber- oder Nierenerkrankungen zu erwarten.

Bei Therapiestart in den ersten Lebenswochen bleiben Leber- und Nierenfunktionsstörungen aus und die Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms kann in den meisten Fällen verhindert werden. Die Behandlung besteht aus einer pharmakologischen Therapie mit Nitisinon in Kombination mit einer eiweißreduzierten Ernährung, supplementiert mit einer tyrosin- und phenylalaninfreien Aminosäuremischung. Kinder mit Tyrosinämie Typ 1 sollen bei dringendem Verdacht wie einem auffälligen Befund aus dem Neugeborenen-Screening mit erhöhten Succinylacetonwerten, auch wenn die genetische Konfirmationsdiagnostik noch nicht vorliegt, umgehend mit Nitisinon behandelt werden. Die Initialdosis beträgt 1 (-2) mg/kg Körpergewicht täglich. Therapieziel ist, das Succinylaceton in den Normbereich bzw. unterhalb der Nachweisbarkeitsgrenze zu supprimieren. Die Nitisinon-Plasmaspiegel sollten bei ca. 30–60 µmol/l liegen. Unter Nitisinontherapie ist eine Normalisierung der Leber- und Nierenfunktion zu erwarten. Tests der Leberfunktion einschließlich Gerinnung (PT, aPTT) sollten routinemäßig als Hinweis auf eine frühe HT-1-assoziierte Lebererkrankung durchgeführt werden. Darüber hinaus sollte ein regelmäßiges großes Blutbild erhoben werden, da es unter der Therapie zu transienter Thrombozytopenie und Leukopenie kommen kann.

### **Ernährungstherapie bei Tyrosinämie Typ 1**

Das Ernährungsmanagement bei mit Nitisinon behandelten Patienten verfolgt zwei Ziele:

- Die Beschränkung der Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin.
- Das Sicherstellen von einer bedarfsgerechten Versorgung mit essentiellen Aminosäuren und Mikronährstoffen.

Da etwa 75 % des diätetischen Phenylalanins in Tyrosin umgewandelt wird, muss Phenylalanin in der Ernährung der betroffenen Patienten reduziert werden.

Damit die doppelte Restriktion von Phenylalanin und Tyrosin erreicht werden kann, sollte eine verringerte Menge an intaktem Nahrungsprotein verschrieben werden, als es für das Alter empfohlen

wird. Um den Protein-, Energie- und Nährstoffbedarf zu decken, ist es notwendig, medizinische Lebensmittel zu verwenden, bei denen es sich um Aminosäuremischungen handelt, die frei von Phenylalanin und Tyrosin sind. Darüber hinaus sind modifizierte proteinarme Lebensmittel eine weitere hergestellte Quelle für eine phenylalanin- und tyrosinarme Ernährung.

### **Hepatozelluläres Karzinom**

Die Konzentration von Alpha-Fetoprotein wird zum Monitoring hinsichtlich der Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms regelmäßig bestimmt. Nach Therapiebeginn sind die Alpha-Fetoproteinwerte oft noch längere Zeit erhöht, eine ausbleibende Normalisierung oder ein sekundärer Anstieg sind Anlass für eine Bildgebung. Primär sollte eine Ultraschalluntersuchung des Abdomens zur Verlaufskontrolle alle 6 – 12 Monate erfolgen. Eine höhere Sensitivität und Spezifität hat jedoch die Magnetresonanztomographie. Wegen des Risikos, Tumorzellen zu streuen, soll auf Leberbiopsien verzichtet werden.

### **Zusammenfassung**

Die Tyrosinämie ist eine seltene, aber schwerwiegende genetische Stoffwechselerkrankung, die eine lebenslange Behandlung erfordert. Eine frühzeitige Diagnose und eine adäquate Behandlung sind entscheidend, um Komplikationen zu minimieren und die Lebensqualität der Betroffenen zu verbessern. Aus der sich in den letzten zehn Jahren entwickelnden Literatur geht hervor, dass die frühe Anwendung von Nitisinon die Prognose für Patienten mit HT-1 entscheidend verbessert hat. Komplikationen, die zuvor mit HT-1 in Verbindung gebracht wurden, einschließlich früher Todesfälle, Leberversagen, schmerzhafter und bedrohlicher neurologischer Krisen, fortschreitender Nierenfunktionsstörungen mit hypophosphatämischer Rachitis und frühzeitiger Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms, können dadurch minimiert oder sogar eliminiert werden, wenn die betroffenen Neugeborenen frühzeitig identifiziert und innerhalb der ersten vier Lebenswochen mit einer medikamentösen Behandlung und einer Diättherapie begonnen wird und diese dann konsequent umgesetzt und fortgeführt wird. Dies kann nur durch ein Neugeborenen-Screening-Programm erreicht werden. Es bleibt abzuwarten, ob die Prävention von hepatozellulären Karzinomen im Erwachsenenalter anhält.

Die laufende Forschung trägt zur Weiterentwicklung der Behandlungsmöglichkeiten bei und gibt Hoffnung für Patienten mit schweren angeborenen Stoffwechselerkrankungen.

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Clemens Kamrath  
Leitung Ambulanz für angeborene  
Stoffwechselerkrankungen  
Zentrum für Kinderheilkunde und  
Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Gießen und  
Marburg GmbH  
Standort Gießen  
Feulgenstr. 12  
35385 Gießen  
www.ukgm.de

Weitere Informationen:  
www.DIPHARMA-Arzneimittel.de



# Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen

## Diagnose und spezifische Immuntherapie



Priv.-Doz. Dr. med. Marius Ringelstein



Univ.-Prof. Dr. med. Orhan Aktas



Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth

Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (NMOSD) sind überwiegend schubförmig verlaufende, chronisch-entzündliche Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) mit primärem Befall der Sehnerven, des Rückenmarks und des Hirnstamms. Da die Schübe meist nur unvollständig remittieren, können neurologische Symptome akkumulieren und zu fortschreitender körperlicher Beeinträchtigung führen. Neben einer aggressiven Behandlung der Attacken und einer bedarfsorientierten symptomatischen Therapie stellt die effektive schubprophylaktische Immuntherapie den entscheidenden Faktor für eine günstige Langzeitprognose dar.

### Epidemiologie

Die NMOSD ist eine hierzulande sehr seltene Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 1-3 Betroffenen pro 100.000 Menschen. In Deutschland sind schätzungsweise 2000 Menschen an einer NMOSD erkrankt, die Dunkelziffer aufgrund von Fehldiagnosen dürfte allerdings deutlich höher liegen. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer (Verhältnis 6-9:1). Die Erkrankung beginnt meist zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, gelegentlich kommt es aber auch zu Erstmanifestationen im Kindes- und hohen Erwachsenenalter. Die Prävalenz steigt geographisch entlang der Seidenstraße bis nach China an und ist auch in Südamerika und Subsahara-Afrika deutlich höher.

### Pathogenese der Aquaporin-4-AK-vermittelten NMOSD

Die Entdeckung des hochspezifischen Serum-Antikörpers (AK) gegen den astrozytären Wasserkanal Aquaporin-4 (AQP4) bei etwa 70-80% der NMOSD-Patienten, führte zur Klassifizierung als primäre entzündliche Astrozytopathie und eigene Krankheitsentität. In der AQP4-AK-negativen Patientengruppe weisen etwa 40% serologisch Antikörper gegen das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (MOG) auf. Diese MOG-Antikörper-assoziierten Erkrankungen (MOGAD) werden mittlerweile ebenfalls als eigene Krankheitsentität klassifiziert und können sich klinisch nicht nur als NMOSD manifestieren.

Pathophysiologisch führt bei AQP4-AK-positiven Patienten eine fehlgeleitete Immunreaktion zur Etablierung von autoreaktiven B-Lymphozyten, die unter dem Einfluss proinflammatorischer Zytokine (v.a. Interleukin (IL)-6) über Plasmablasten zu Plasmazellen ausreifen, welche die AQP4-IgG produzieren. Letztere binden an den AQP4-Wasserkanal an den Endfüßen von Astrozyten an der Blut-Hirn-Schranke und aktivieren das terminale Komplementsystem mit lytischer Zerstörung des Astrozy-

ten und damit Schädigung der Blut-Hirn-Schranke. Die proinflammatorischen Komplement-Mediatoren bahnen die chemotaktische Einwanderung von Granulozyten und Makrophagen. Die akute Entzündungsreaktion tritt vor allem in Regionen mit hoher AQP4-Expression auf, v.a. im Sehnerv und Rückenmark. Die ausgeprägte kollaterale Schädigung des ZNS-Gewebes trifft auch Oligodendrozyten mit Demyelinisierung und axonalem Untergang, die die neurologischen Defizite entscheidend bestimmen (Abb. 1).

### Diagnose und Differentialdiagnose der NMOSD

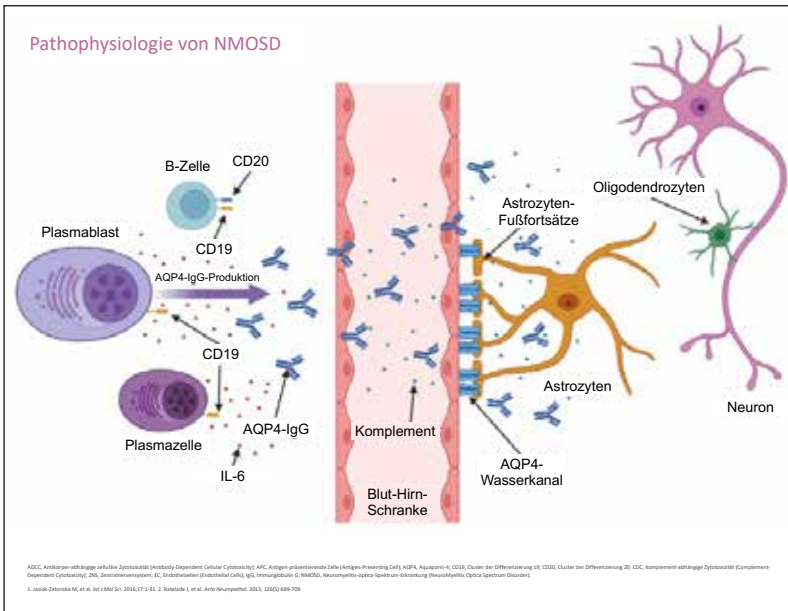
Entsprechend der aktuellen Diagnosekriterien des International Panel for NMO Diagnosis (IPND) besteht die Diagnose insbesondere auf klinischen Befunden und dem AQP4-AK-Nachweis mittels eines zellbasierten Assays (CBA). Nur bei seronegativen Befunden bzw. unbekanntem AK-Status werden unterstützende MRT-Befunde herangezogen. Bei AQP4-AK-Nachweis sowie Vorliegen von mindestens einem der 6 klinischen Kernsymptome und nach Ausschluss relevanter Differentialdiagnosen kann die Diagnose gesichert werden.

### Klinische Kernsymptome:

1. Optikusneuritis
2. Akute Myelitis
3. Area-postrema-Syndrom meist mit unstillbarem Schluckauf oder Erbrechen
4. Akutes Hirnstammsyndrom
5. Symptomatische Narkolepsie oder akutes diencephales Syndrom mit diencephaler MRT-Läsion
6. Symptomatisches zerebrales Syndrom mit NMOSD-typischen Hirnläsionen

Für die Diagnose einer seronegativen NMOSD werden  $\geq 2$  der 6 Kernsymptome und alle 3 der folgenden Zusatz-Voraussetzungen gefordert: 1. mindestens eines der Kernsymptome ist eine Op-

Abbildung 1



Erkrankungen wie Vitamin B12-, Folsäure-, Vitamin E- und Kupfer-Mangel oder die Leber'sche hereditäre Opticusneuropathie.

### NMOSD-Therapie

Der Fokus der NMOSD-Therapie liegt neben der aggressiven Schubtherapie, auf einer symptomatischen Behandlung (v.a. Schmerzen, Spastik und Fatigue) und insbesondere auf der langfristigen immuntherapeutischen Vermeidung weiterer Krankheitsschübe, da das Rezidivrisiko bei AQP4-AK-positiver NMOSD im ersten Jahr nach einem Schub mit 50-60% sehr hoch ist.

### Schubtherapie

Ein NMOSD-Schub sollte so früh und effektiv wie möglich behandelt werden. Bereits eine Verzögerung um wenige Tage kann das Ansprechen auf die Therapie verschlechtern. Als First-Line-Therapie wird eine hochdosierte intravenöse Glukokortikoidgabe (1.000 mg/Tag Methylprednisolon über 5 Tage) empfohlen. Da dies leider häufig nicht ausreicht, kommen regelmäßig Aphereseverfahren (Plasmapherese/Immunadsorption) zum Einsatz. Klare Präferenz haben die Apheresetherapien bei schweren, insbesondere myelitischen Schüben, bei reduzierter Steroid-Wirksamkeit oder anamnestisch gutem Ansprechen auf Aphereseverfahren, wobei die Plasmapherese und die Immunadsorption bislang als gleichwertig effektiv angesehen werden. Bei unzureichenden klinischen Effekten der Initialbehandlung, sollte rasch eine Eskalation oder eine Wiederholung der Schubtherapie erfolgen.

### Langzeitimmuntherapie

Bei gesicherter AQP4-AK-positiver NMOSD ist eine Langzeitimmuntherapie bereits nach der ersten Attacke indiziert und mit mittlerweile vier zugelassenen Präparaten möglich. Da je nach eingesetzter Immuntherapie bis zum Wirkeintritt wenige Monate vergehen können, wird während der Einstellungsphase für einige Wochen bis Monate eine überlappende niedrigdosierte orale Kortikosteroidbehandlung angeraten. Bei einer AQP4-AK-negativen NMOSD empfiehlt sich eine Immuntherapie spätestens nach einem zweiten Schub oder bereits nach einer schweren ersten Attacke – allerdings existieren bislang keine zugelassenen Optionen.

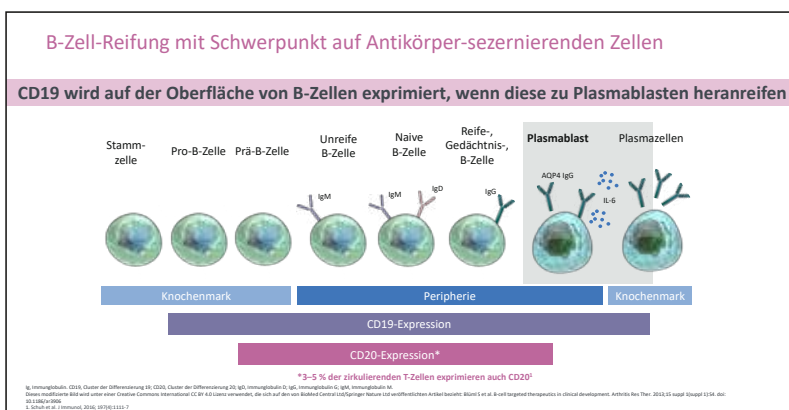
Entsprechend der pathophysiologischen Vorstellungen der mittlerweile gut definierten AQP4-AK-positiven NMOSD fokussieren sich die derzeit effektivsten Immuntherapien auf die (tiefe) Depletion von B-Zellen, die Blockade proinflammatorischer IL6-Effekte und die Inhibition der terminalen Komplementkaskade. Diese spezifischen Optionen lösen aktuell unspezifische Immunsuppressiva sukzessive ab, ein Effekt, der bereits seit der Erkenntnis der Autoantikörper-vermittelten Immunpathogenese einsetzte. In der aktuellen Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) sowie in den rezenten Empfehlungen der Neuromyelitis optica-Studiengruppe (NEMOS, [www.nemos-net.de](http://www.nemos-net.de)) werden Langzeittherapieoptionen der AQP4-IgG-positiven NMOSD mit Inebilizumab (anti-CD19; tiefe B-Zell-Depletion) und Rituximab (anti-CD20; Standard-B-Zell-Depletion ohne Erfassung von Plasmablasten/zellen), mit Satralizumab und Tocilizumab (IL6-Rezeptor-Antikörper) sowie mit Eculizumab und Ravulizumab (Komplementinhibitoren) bevorzugt empfohlen.

tikusneuritis oder eine langstreckige Myelitis (über mindestens 3 Vertebraalsegmente) oder ein Area-postrema-Syndrom, 2. es liegt eine räumliche Dissemination in der MRT ( $\geq 2$  Lokalisationen der Kernsymptome) vor und 3. es werden MRT-Zusatzkriterien erfüllt (z. B. langstreckige Beteiligung des N. opticus bei akuter Optikusneuritis oder Chiasma-opticum-Beteiligung).

Von den IPND-Diagnosekriterien nicht gefordert, aber im Alltag zur differentialdiagnostischen Abgrenzung u.a. von der Multiplen Sklerose (MS) hilfreich, ist die Liquordiagnostik. Die Liquorbefunde bei NMOSD zeigen im Vergleich zur MS meist eine höhere Zellzahl während einer Attacke ( $>50$  Zellen/ $\mu$ l), deutlich seltener liquorspezifische oligoklonale Banden (in 20-30%, meist nur transient), und eine typischerweise negative MRZ-Reaktion (antikörperspezifischer-Index gegen Masern-, Röteln- und Zoster-Viren). Zudem liefern visuell evozierte Potentiale (VEP) und die optische Kohärenztomographie (OCT) wichtige Hinweise über das Ausmaß der funktionellen und strukturellen Sehbahn-schädigung, die häufig deutlich ausgeprägter als bei der MS ist.

Differentialdiagnostisch auszuschließen sind infektiöse Erkrankungen z. B. viral bedingte Myelitiden, Neurotuberkulose, Neurosyphilis oder Neuroborreliose, andere Autoimmunerkrankungen wie MS, MOGAD, Neurosarkoidose und Morbus Behcet, rheumatische Erkrankungen (z. B. Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes), paraneoplastische neurologische Syndrome (z. B. anti-CV2/CRMP5), spinale Infarkte oder arterio-venöse Fisteln, Malignome wie Lymphome oder intramedulläre Tumoren sowie genetische und metabolische

Abbildung 2



Dabei sind Rituximab und Tocilizumab, wie auch die als second-line Immunsuppressiva empfohlenen Azathioprin (AZA) und Mycophenolat-Mofetil (MMF) in Deutschland nicht für die Behandlung zugelassen und somit off-label-use.

## In Deutschland zugelassene Antikörpertherapien

### Eculizumab

Der rekombinante humanisierte monoklonale Antikörper Eculizumab (ECU) bindet an das Komplementprotein C5 und blockiert dadurch die terminale Komplementkaskade. Mindestens 2 Wochen vor Therapiebeginn ist gegen Meningokokken (Serogruppen ACWY135 und B) zu impfen; alternativ Antibiotikaprophylaxe zeitgleich mit dem Therapiebeginn bis 2 Wochen nach der ersten Impfung. Eculizumab wird nach einer 4-wöchigen Induktionsphase mit wöchentlich 900 mg i.v., alle 2 Wochen mit 1200 mg verabreicht.

Die Wirksamkeit von ECU belegen eine offene Phase-II-Studie sowie eine randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (PREVENT) und deren Verlängerung. In PREVENT wurden ausschließlich AQP4-AK-positive Patienten mit mindestens 2 bzw. 3 Schüben in den vorangegangenen 12 bzw. 24 Monaten (n = 143) mit oder ohne zusätzliche Immuntherapie (AZA, MMF, niedrig dosierte Steroide) mit ECU oder Placebo behandelt. ECU reduzierte das Schubrisiko um 94,2%. 3 von 96 Patienten (3 %) unter ECU mit immunsuppressiver Begleittherapie entwickelten einen Schub, gegenüber 20 von 47 (43 %) Patienten unter Placebo (p < 0,001). Statistisch häufige unerwünschte Ereignisse sind Kopfschmerzen und Infektionen der oberen Atemwege.

### Ravulizumab

Ravulizumab (RAV) ist ein weiterer kürzlich zugelassener Komplementinhibitor, der wie ECU das terminale Komplementsystem blockiert, aber eine deutlich längere Halbwertszeit aufweist und daher nur alle 8 Wochen infundiert wird. Nach einer gewichtsabhängigen i.v.-Initialdosis (2400–3000 mg) folgt eine gewichtsabhängige Erhaltungsdosis (3000–3600 mg) an Tag 15 und danach alle 8 Wochen. In der rezent publizierten offenen Phase-III-Studie (CHAMPION-NMOSD; n=58 Patienten) mit einer medianen Beobachtungszeit von

73,5 Wochen wurde RAV mit der Placebogruppe der PREVENT-Studie verglichen. Nach 48 Wochen Behandlung trat unter RAV keine einzige Attacke auf, gegenüber 20 Attacken in der Kontrollgruppe (n=47) (98,6%ige Schubrisikoreduktion). Der Wirkeintritt und die potentiellen Nebenwirkungen sind mit ECU vergleichbar. Langzeiterfahrungen liegen bislang nicht vor.

### Inebilizumab

Inebilizumab (INE) ist ein gegen CD19 gerichteter und damit eine tiefe B-Zell-Depletion vermittelnder humanisierter Antikörper, der auch Autoantikörperproduzierende Plasmablasten und manche Plasmazellen erfasst (Abb. 2). INE wird i.v. in ei-

ner Dosis von 300 mg alle 6 Monate appliziert, mit einer Induktionsphase mit 300 mg an Tag 1 und 15. Basis der Zulassung war die multizentrische, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Phase-II/III-N-MOMentum-Studie, die 230 erwachsene NMOSD-Patienten (auch AQP4-AK-negativ) mit mindestens einer Attacke im Jahr vor dem Screening oder 2 Attacken in den 2 vorangegangenen Jahren einschloss. Im Beobachtungszeitraum waren 12% der Patienten unter der INE-Monotherapie von einer Attacke betroffen, gegenüber 39% der Patienten unter Placebo (73%ige Schubratenreduktion). Bei Betrachtung nur der AQP4-AK-positiven Patienten (n=213) betrug die Risikoreduktion 77%, da Attacken bei 11% der Patienten in der Verum-Gruppe gegenüber 42% unter Placebo auftraten. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war unter INE und Placebo vergleichbar. Die positiven Therapieeffekte hielten auch in der offenen Verlängerungsstudie (75 Behandelte, mediane Behandlung 4,5 Jahre) an. Hier zeigte sich, dass Attacken insbesondere während der ersten Behandlungsmonate auftraten und in den Folgejahren deutlich seltener waren. Ein durch die tiefe B-Zell-Depletion erwartbarer Abfall der Serum-Immunglobuline ging bislang nicht mit einer Zunahme von Infektionen einher.

### Satralizumab

Satralizumab (SAT), ein monoklonaler Antikörper gegen den IL6-Rezeptor, wurde in 2 Phase-III-Studien mit 83 bzw. 95 NMOSD-Patienten untersucht. SAT wird subkutan in einer Dosis von 120 mg alle 4 Wochen appliziert, üblicherweise vom Patienten selbst, nach einer kurzen Induktionsphase (120 mg in Wochen 0/2/4). In der SakuraSky-Studie erhielten die Teilnehmer (Alter 12–74 Jahre) zusätzlich zum Antikörper oder Placebo eine stabile Immunsuppression mit AZA, MMF oder oralen Steroiden. Unter SAT kam es in einer gemischten Kohorte aus seropositiven und -negativen NMOSD-Patienten bei 20% der Teilnehmer zu einem Schub, verglichen mit 43% unter Placebo. Unter den 55 AQP4-AK-positiven Patienten lag die Schubrate unter SAT bei 11% vs. 43 % unter Placebo. Die SakuraStar-Studie hingegen untersuchte SAT als Monotherapie, worunter bei 30% der Patienten und bei 50% unter Placebo ein Schub auftrat. Daten der offenen Verlängerungsstudie (Median bis 205 Wochen) ergaben eine anhaltende Effektivität (73% bzw. 72% der Behandelten blieben schubfrei). Unerwünschte Ereignisse traten unter Verum bzw. SAT und Placebo in vergleichbarer Häufigkeit auf.

Häufige Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Arthralgien, Leuko- und Thrombopenie, Hyperlipidämie und injektionsbedingte Reaktionen. Eigenen praktischen Erfahrungen nach sind diese Phänomene selten, allerdings muss unter Therapie insbesondere auf klinische Zeichen von Infekten geachtet werden, da der infekassozierte Anstieg von Akute-Phase-Proteinen (z. B. C-reaktives Protein [CRP]) abgeschwächt sein kann.

### Fazit

Die AQP4-Antikörper-positive NMOSD ist eine hochaktive, chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankung, die einer aggressiven Therapie der Krankheitsattacken sowie einer kontinuierlichen effektiven Langzeitimmuntherapie bedarf, um weitere Attacken und die damit einhergehende Behinderungsprogression zu verhindern. Akute Krankheitsschübe werden mit Kortison und/oder Blutwäsche behandelt mit dem Ziel, die Autoantikörper aus dem Körper zu eliminieren. Zur Vorbeugung weiterer Schübe werden frühzeitig Wirkstoffe, die die Schadensprozesse hemmen, oder direkt ursächlich die Antikörperproduzierenden B- und Plasmazellen zerstören, eingesetzt.

Literatur beim Verfasser

## Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Marius Ringelstein<sup>1,2</sup>  
Univ.-Prof. Dr. med. Orhan Aktas<sup>1</sup>  
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Klinik für Neurologie  
Universitätsklinikum Düsseldorf  
Heinrich-Heine-Universität  
Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

<sup>2</sup>Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie (ZNN)  
LVR-Klinikum Düsseldorf  
Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf  
Bergische Landstraße 2  
40629 Düsseldorf



# AEON

## Trockene Augen?

### Beruhigen Sie Ihre Augen mit AEON

Bis zu 75 % der Patienten, die sich einer Katarakt- oder refraktiven Operation unterziehen, leiden unter trockenen Augen.<sup>1</sup> Das Sicca-Syndrom, verändert die Dicke und Qualität des Tränenfilms, wodurch sich die Brechkraft der Hornhaut um bis zu 2 Dioptrien verschiebt und die Sehqualität erheblich beeinträchtigen kann.<sup>2</sup>

**AEON REPAIR** sind mit Vitaminen A und E angereichert für optimale und dauerhafte Linderung bei Trockenen Augen.

**AEON PROTECT PLUS** sind die einzigen Augentropfen, die für die Anwendung vor und nach Augenoperationen empfohlen sind.



#### Wussten Sie?

Die Verwendung von Augentropfen erhöht die Zufriedenheit nach Augenoperationen signifikant und kann zu besseren Sehergebnissen führen.

## Die richtige Anwendung von Augentropfen

- 

1 Verfallsdatum prüfen.
- 

2 Hände waschen.
- 

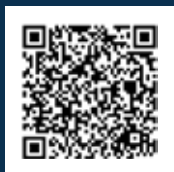
3 Kopf in den Nacken oder hin legen.
- 

4 Unterlid nur sehr leicht nach unten ziehen.
- 

5 Nach oben schauen. Eintropfen.
- 

6 Auge kurz geschlossen halten.

In der Apotheke online bestellen



In der Apotheke sparen



Weitere Informationen unter:  
[www.aoneyedrops.com/de](http://www.aoneyedrops.com/de)



APOTHEKEN  
COUPONS

20%  
Rabatt



NP-DE-NA-ADV-R-220002\_09/2022 | © GSK/iStock

 [de.gsk.com](https://de.gsk.com)

## GSK ist ein weltweitführendes forschendes Gesundheitsunternehmen

Unser Anspruch ist es Wissenschaft, Technologie und Talent zu vereinen, um gemeinsam Krankheiten voraus zu sein. Wir haben uns zum Ziel gesetzt, in den nächsten 10 Jahren die Gesundheit von 2,5 Milliarden Menschen zu verbessern.

Unsere Forschungs- und Entwicklungstätigkeiten konzentrieren sich auf das Immunsystem, die Humangenetik und Zukunftstechnologien. Wir behandeln und schützen vor Krankheiten mit Impfstoffen und Medikamenten für die Spezial- und Allgemeinmedizin.

Von der Grundlagenforschung, der klinischen Entwicklung über die Produktion bis hin zur Vermarktung unserer Produkte ist GSK eng mit dem Wirtschafts- und Wissenschaftsstandort Deutschland verbunden: So verfügt GSK hier über Standorte in München, Heidelberg, Dresden und Marburg mit über 3.000 Mitarbeiter\*innen.

# GSK

