

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

4. Ausgabe 2023
3,50 Euro



Titelthema Geschlechtsinkongruenz

Dr. med. Tobias Pottek
Chefarzt für rekonstruktive Urologie und Geschlechtsinkongruenz
Vivantes Klinikum Am Urban



■ Internistische Onkologie
| Akute myeloische Leukämie
| Graft-versus-Host-Erkrankung



■ Studienergebnisse
| Amyotrophe Lateralsklerose
| CASTLE-HTx-Studie



■ Neuropädiatrie
| Epilepsie
| Multiple Sklerose

- 3 ■ **Geschlechtsinkongruenz oder Transsexualität**
Dr. med. Tobias Pottek
- 6 ■ **Diagnose und Behandlung von nicht-segmentaler Vitiligo**
Prof. Dr. med. Markus Böhm
- 9 ■ **Die erworbene Hemmkörper-Hämophilie A**
Dr. med. Georg Goldmann
- 12 ■ **Die chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD)**
Dr. med. Matthias Fante
Prof. Dr. med. Daniel Wolff
- 15 ■ **Überblick Alagille-Syndrom**
Prof. Dr. med. Jan de Laffolie
- 18 ■ **Der plötzliche Epilepsietod**
Prof. Dr. med. Angela M. Kaindl
- 21 ■ **Therapie der überaktiven Blase**
Prof. Dr. med. Andreas Wiedemann
- 24 ■ **Akute myeloische Leukämie beim intensiv behandelbaren Patienten**
Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser
- 27 ■ **Morbus Cushing: Eine seltene endokrine Erkrankung mit schweren Folgen**
Prof. Dr. med. Ilonka Kreitschmann-Andermahr
- 30 ■ **Immuntherapien bei pädiatrischer Multipler Sklerose**
Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Dr. rer. nat. Stina Schiller
- 32 ■ **Neue Therapieansätze bei der Amyotrophen Lateralsklerose**
Prof. Dr. med. Johannes Dorst
- 35 ■ **Immunglobulin-Therapie bei sekundären Immundefekten**
Prof. Dr. med. Hartmut Link
- 38 ■ **Ursachen, Behandlung und Abklärung der Anaphylaxie**
Prof. Dr. med. Randolph Brehler
- 41 ■ **Multiple Sklerose: Langzeitdaten von Ofatumumab**
- 42 ■ **Diagnostik und Therapie von Gliomen**
Univ.- Prof. Dr. med. Norbert Galldiks
- 45 ■ **Ergebnisse der CASTLE-HTx-Studie**
Dr. med. Vanessa Sciacca
Prof. Dr. med. Philipp Sommer
- 48 ■ **Neue Therapieansätze bei pulmonal arterieller Hypertonie**
Prof. Dr. med. Stephan Rosenkranz



Liebe Leser,

Geschlechtsinkongruenz beschreibt die fehlende Übereinstimmung zwischen dem individuellen Empfinden als männlich, weiblich oder divers und der bei der Geburt vorhandenen Anatomie.

Für Betroffene ist diese Diskrepanz häufig mit einem großen Leidensdruck verbunden. Noch bis in die jüngere Vergangenheit wurde dieses Ungleichgewicht zwischen psychischer Geschlechtsidentität und physischen Geschlechtsmerkmalen als Transsexualität definiert.

Bereits 1980 trat das Gesetz über die Änderung des Vornamens und die Feststellung der Geschlechtszugehörigkeit in besonderen Fällen (Transsexuellengesetz) in Kraft. Die seinerzeit beschlossene Richtlinie erteilte zwar die Legitimation zur Änderung des Vornamens und des Personenstandes, die psychologischen und medizinisch-therapeutischen Möglichkeiten wurden jedoch nicht thematisiert. Inzwischen existieren in Deutschland interdisziplinäre Versorgungsstrukturen und rechtlich bindende Behandlungsvorgaben. Generell sollte die Betreuung dieser Patienten in spezialisierten Zentren und Praxen erfolgen.

Eine psychiatrische oder psychotherapeutische Indikationsstellung ist die Basis einer jeden weiteren Therapie. Dabei müssen komorbide psychische Störungen zwingend ausgeschlossen werden. Erst nach Begutachtung durch den Psychiater und eine endokrinologische Behandlung kann über eine genitalanpassende Operation nachgedacht werden. Die Entscheidung für oder gegen diese irreversiblen operativ-chirurgischen Eingriffe sollte nicht übereilt und mit professioneller Unterstützung getroffen werden, denn jede Operation kann mit Risiken und Spätfolgen verbunden sein.

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

Impressum

Forum Sanitas
erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.
Forum Sanitas liegt der Landesbibliothek der Westfälischen Wilhelms Universität Münster und der Deutschen Nationalbibliothek als Pflichtlektüre vor.

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

Redaktionelle Leitung
Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit
Prof. Dr. med. M. Böhm; Prof. Dr. med. M. Bornhäuser
Prof. Dr. med. R. Brehler; Prof. Dr. med. J. Dorst
Dr. med. M. Fante; Prof. Dr. med. J. Gärtner
Prof. Dr. med. N. Galldiks
Dr. med. G. Goldmann; Prof. Dr. med. A. Kaindl
Prof. Dr. med. I. Kreitschmann-Andermahr
Prof. Dr. med. J. de Laffolie; Prof. Dr. med. H. Link
Dr. med. T. Pottek; Prof. Dr. med. S. Rosenkranz;
Dr. rer. nat. S. Schiller, Dr. med. V. Sciacca;
Prof. Dr. med. P. Sommer; Prof. Dr. med. A. Wiedemann
Prof. Dr. med. D. Wolff

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

Bildredaktion | Bildbearbeitung
Michael Meermeyer

Webmaster | Internetservice
Heiko Garzosch, h.garzosch@forum-sanitas.com

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

Titelbild
© Titelbild: Dr. med. T. Pottek
© Weitere Bilder: UNEEG medical, Philip Benjamin, AdobeStock

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.



Geschlechtsinkongruenz oder Transsexualität

Wenn die psychische Geschlechtsidentität nicht mit den physischen Geschlechtsmerkmalen übereinstimmt, spricht man von einer sogenannten "Geschlechtsinkongruenz". Der Begriff "Transsexualität" ist veraltet und wird nur noch selten verwendet. Die Behandlung von Menschen, die sich nicht dem bei der Geburt dokumentierten Geschlecht zugehörig fühlen, hat sich in den letzten Jahren grundlegend geändert und zu interdisziplinären Versorgungsstrukturen geführt.

Einleitung

Die meisten Kinder nehmen ihre Geschlechtszuordnung schon weit vor der Pubertät wahr, in den meisten Fällen binär: Weiblich oder männlich.

Es gibt aber auch Menschen, die sich in einer binären Zuordnung nicht wiederfinden und die sich nicht mit ihrem Geschlecht identifizieren können. Geschlechtsinkongruenz beschreibt die fehlende Übereinstimmung zwischen dem individuellen Empfinden als männlich, weiblich oder divers und der bei der Geburt vorhandenen Anatomie.

Eine erste wissenschaftliche Auseinandersetzung mit dem Thema wird dem deutschen Wissenschaftler Magnus Hirschfeld (1886 – 1935) zugeschrieben, der im Jahre 1910 eine Veröffentlichung unter dem Titel „Die Transvestiten“ publiziert hatte.

Harry Benjamin (1885–1986) verfolgte das Thema weiter und verfasste 1966 das bis heute einflussreiche Werk „The transsexual phenomenon“. In seiner Arbeit hatte Benjamin Menschen mit transvestitischen Neigungen und transsexuellem Leben in „zu operierende“ und „nicht zu operierende“ eingeteilt. Transvestiten benötigen laut Benjamin keine medizinische Unterstützung, da sie sich mit ihrem Körper und ihrem Geschlecht identifiziert haben und nur das äußere Erscheinungsbild unter bestimmten Umständen ändern.

Ganz anders verhält es sich bei den Menschen, die wir heute als geschlechtsinkongruent bezeichnen. Diese Definition findet sich im „International Catalogue of Diseases (ICD)“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Die WHO definiert Krankheitsbegriffe und setzt internationale Standards.

Die Definition im sexualmedizinischen Umfeld, die sich im Wesentlichen aus der Psychiatrie begründet, erscheint oftmals sehr kompliziert und komplex – bisweilen schwer verständlich. Um das Phänomen der „Geschlechtsinkongruenz“ zu verstehen, empfiehlt es sich aus der Sicht des Autors daher ein Modell auf drei Ebenen anzuwenden.

Eine Ebene ist die Physis, eine die Psyche und eine die sexuelle Präferenz (Abb. 1). An diese Ebenen sind jeweils an den Enden binäre Attribute angebracht. Die Physis ist hier „weiblich“ oder „männlich“ – ebenso wie die Psyche. Die sexuelle Präferenz kann „androphil“ oder „gynäköphil“ sein

Geschlechtsinkongruenz:
Fehlende Übereinstimmung zwischen dem Geburtsgeschlecht und der Geschlechtsidentität.
Geschlechtsidentität:
Das individuell erlebte Geschlecht bzw. die subjektive Identifikation als männlich, weiblich oder divers.
Geschlechtsdysphorie:
Geschlechtsinkongruenz mit dauerhaftem und anhaltendem Leidensdruck.
Transition:
Prozess der Änderung der Geschlechtsrolle. „Medizinische Transition“ definiert chirurgische und medikamentöse Behandlungen zur Veränderung der Geschlechtsmerkmale.

(Abb. 2). Bei einem nicht-geschlechtsinkongruenten heterosexuellen Mann stehen diese Regler in dem Modell alle ganz rechts in einer „cis-Stellung“ (Abb. 3). Die Attribute „cis“ und „trans“ entstammen grundsätzlich der Nomenklatur in der Chemie. Es geht dabei um die Beschreibung von Isomeren komplexer Moleküle bei der gleichartige Anteile räumlich gesehen auf der gleichen Seite stehen können: „cis-Stellung“. Stehen sie sich gegenüber, wird das als „trans-Stellung“ bezeichnet. Bei einem nicht-geschlechtsinkongruenten homosexuellen Mann steht der Regler der sexuellen Präferenz auf „androphil“ (Abb. 4). Stehen sich dagegen die Regler für Physis und Psyche diametral gegenüber – also in „trans-Stellung“, liegt eine Geschlechtsinkongruenz vor (Abb. 5). Die jeweilige sexuelle Orientierung spielt bei der Geschlechtsinkongruenz zunächst keine Rolle, sie wechselt in der Regel auch nicht. Die sexuelle Präferenz ändert sich nicht, „androphil“ bleibt „androphil“ und „gynäköphil“ bleibt „gynäköphil“. Weiterhin lassen sich mit dem Ebenenmodell fast alle sogenannten „nicht-binären“ Ausprägungen beschreiben. Die Regler müssen nicht links oder rechts am Anschlag stehen, sondern können auch in unterschiedlichen „Zwischenstellungen“ abgebildet sein, beispielsweise bei einem geschlechtsinkongruenten Bisexuellen (Abb. 6).



Dr. med. Tobias Pottek

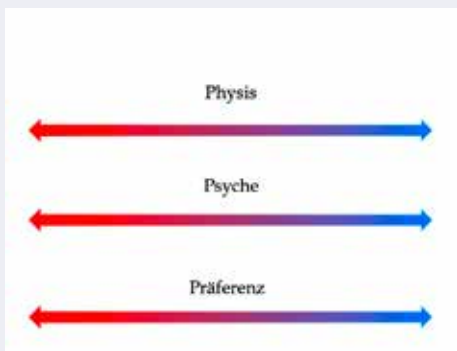


Abb. 1

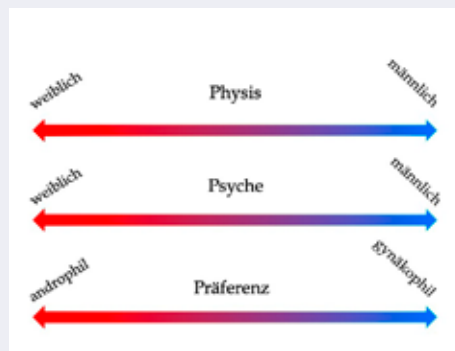


Abb. 2

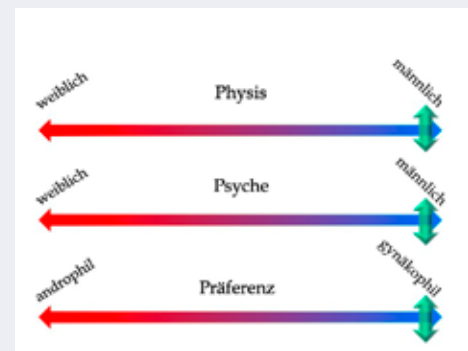


Abb. 3

Chirurgische Behandlung

Die ersten chirurgischen Maßnahmen zur Genitalanpassung haben wahrscheinlich in den 1930er Jahren in Deutschland stattgefunden. In der Klinik „Am Urban“ in Berlin hatte Prof. Dr. Gohrbrandt einem Menschen, der im Institut für Sexualmedizin von Magnus Hirschfeld gearbeitet hatte, eine Neovagina geschaffen. Den Penis hatte sich der Patient schon in der Kindheit durch Abbinden selbst entfernt. In die gleiche Zeit fällt die Operation von Einar „Lilly Elbe“ Wegener durch Dr. Warnekros in Dresden. Die tragische Geschichte endet mit dem Tod der Patientin nach der gewünschten Korrekturoperation und ist die Grundlage des Filmes „The Danish girl“, einem Oskar-prämierten Hollywoodprodukt. Die Unterlagen über beide Fälle gelten als verloren.

Nach dem zweiten Weltkrieg gab es in Europa zunächst wenig Interesse an der Behandlung von geschlechtsinkongruenten Menschen. Das ändert sich in den 1970er Jahren. Dr. Georges Burou (1910 – 1987) nimmt als Gynäkologe genitalanpassende Operationen vor, die ein männliches Genitale an ein weibliches anpassen. Dazu werden die Hoden und die Schwellkörper des Penis entfernt, die Glans zur Klitoris umgesetzt, eine Neovagina zwischen Rektum, Prostata und Blase geschaffen und mit der invertierten Penisschafthaut ausgekleidet. Die

Skrotalhaut wird zu den Labien umgeformt. Diese Technik war lange Standard in der operativen Medizin und ist unter der Bezeichnung „penile Inversion“ bekannt geworden. Burou wird gerne mit seinem Leitthema zitiert: „I do not transform men into women. I transform male genitals into genitals that have a feminine aspect. All the rest is in the patients head.“

Diese Aussage von Dr. Georges Burou beschreibt ein Problem, das für somatische Mediziner – insbesondere handwerklich chirurgisch tätige Operateure – kaum zu bewältigen ist. Was ist im Kopf des Patienten? Handele ich richtig, wenn ich als Operateur wesentliche Bestandteile des Genitale entferne und aus dem Rest ein gegengeschlechtliches Erscheinungsbild aufbaue? Was passiert, wenn der Patient nach der Operation feststellt, dass seine Entscheidung falsch gewesen ist? Ein Weg zurück ist sehr schwierig, wenn nicht unmöglich...

Aufgrund dieser Fragestellungen entstand in den späten 1970er Jahren eine interdisziplinäre Kooperation, die zu interdisziplinären Versorgungsstrukturen geführt hat.

Interdisziplinäre Versorgungsstrukturen

Die Beurteilung, ob jemand „transsexuell“ oder „geschlechtsinkongruent“ ist, wurde der Psychiatrie übertragen. Zunächst gab es Empfehlungen, später rechtlich bindende Verpflichtungen zu einem Verlaufskonzept, in dem die Psychiatrie und die Endokrinologie den operativen Verfahren vorgeschaltet wurden.

Die erste und grundlegende Bewertung, ob der Patient wirklich geschlechtsinkongruent oder psychisch nicht stabil ist, liegt beim Psychiater. Es gibt auch Menschen, die an einer Psychose leiden, in deren Erscheinungsbild die Wahrnehmung einer Geschlechtsinkongruenz vorkommt. Diese Wahrnehmungstörung entstammt dabei jedoch einer schizophrenen Grundstimmung, die medikamentös und psychotherapeutisch behandelt werden kann. Würde sich dieser Patient mit einer nicht diagnostizierten Wahrnehmungstörung einer geschlechtsanpassenden Operation unterziehen, gäbe es im weiteren Lebensverlauf dieses Patienten mit hoher Wahrscheinlichkeit eine katastrophale Entwicklung.

Anfangs wurde den Psychiatern und Psychologen ein Zeitraum von anderthalb Jahren der Beob-



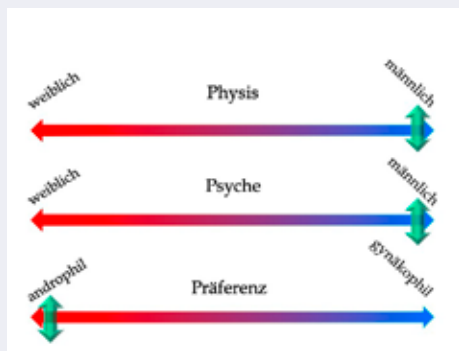


Abb. 4

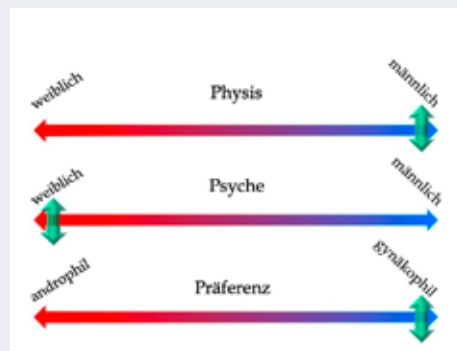


Abb. 5

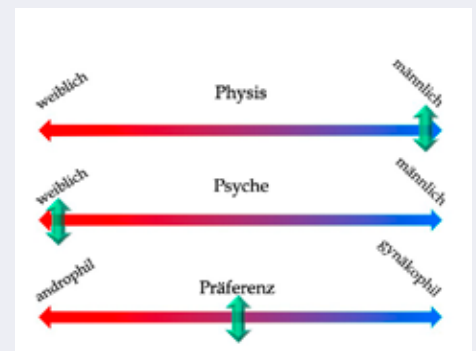


Abb. 6

achtung zugestanden, inzwischen kann das Verfahren von Fall zu Fall individualisiert deutlich schneller abgeschlossen werden. Ein wesentlicher Aspekt bei dieser Betrachtung bleibt allerdings weiterhin, ob und wie sich ein zu beurteilender Mensch in seiner gewünschten Rolle verhält, fühlt und wie er die Wahrnehmung der ihn umgebenden Menschen empfindet. Diese Phase wird als „Alltagstest“ bezeichnet, in der die Gesamterscheinung inklusive geschlechtstypischer Bekleidung und Aufmachung sozusagen „geprobt“ werden soll.

In den gleichen Kontext und Zeitraum fällt die hormonelle Anpassung des Organismus an die „Zielphysis“ und die „Zielpsyche“. Weibliche und männliche Sexualhormone nehmen einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung von primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen, aber auch auf die psychische Verfassung eines Individuums. Werden die Hoden operativ entfernt, wird nur noch ein verschwindend geringer Anteil des männlichen Geschlechtshormons Testosteron produziert, dieser Zustand führt aber noch nicht zur „Verweiblichung“. Entfernt man einer Frau die Ovarien, sinken die Östrogene und deren Derivate auf Minimalniveau, aber eine Virilisierung tritt noch nicht ein. Das Ziel – die Transition – wird erst erreicht, wenn die fehlenden Hormone substituiert werden. Es müssen also unbedingt dauerhaft Hormone verabreicht werden, um den Erfolg der Behandlung zu sichern.

Relativ einfach ist die Hormonbehandlung bei „Transmännern“, denen nur Testosteron verordnet werden muss. Die gewünschten körperlichen Veränderungen treten unter der gezielten Medikation schnell ein. Es kommt zur Veränderung der Körperbehaarung mit Bartwuchs und auch zur Zunahme des Haarkleides am gesamten Körper. Der Adamsapfel wächst und die Stimme wird tiefer. Das Körperprofil mit Muskelaufbau und Haltung vermännlicht schnell und eindrucksvoll.

Bei den „Transfrauen“ gestaltet sich die Hormonbehandlung komplexer. Einige Transfrauen benötigen nur Östradiol, andere aber zusätzlich auch noch Antiandrogene, zumindest in der Phase, in der die Hoden noch vorhanden sind und weiter männliche Hormone produzieren.

Die hormonelle Behandlung sollte möglichst durch Fachärzte für Endokrinologie erfolgen. Neben der reinen Einstellung der Hormonlevel auf normale Hormonspiegel eines cis-Menschen sind

hier auch vielfältige Wechsel- und Nebenwirkungen zu beachten, zudem spielt der Zeitfaktor in der Transitionsphase eine wichtige Rolle.

Noch in der frühen Vergangenheit wurden die Hormonanpassungen typischerweise durch orale und injizierbare Medikamente realisiert. Inzwischen haben sich auch transdermale Gele, welche eine individuell angepasste Dosierung zulassen, sehr gut etabliert. Nach Anwendungsbeginn kann der gewünschte Hormonspiegel somit zügig in den Normbereich einer cis-Person angehoben werden, wobei durch die transdermale Anwendung gleichmäßige Hormonspiegel erzielt werden, wodurch auch das Potential für Neben- oder Wechselwirkungen (z.B. Thrombose, etc.) tendenziell geringer ist.

Die Formulierungen werden auf eine Körperstelle mit wenig Behaarung aufgetragen und dort transdermal rasch resorbiert. Bei dieser Anwendungsform sollte die behandelte Hautregion nicht mit der Haut anderer Menschen in Kontakt geraten, da das Risiko einer Wirkstoffübertragung besteht. Dieses kann jedoch durch ein Abdecken der Hautpartien mit Kleidung minimiert werden.

Kostenübernahme

Falls der Wunsch nach Genitalkorrektur und geschlechtsangleichenden Maßnahmen besteht, muss die Person nach deutschem Recht eine psychotherapeutische Begleittherapie machen sowie psychiatrische Gutachten nachweisen (Stand 2023). Diese sind auch die Grundlage für eine Kostenübernahme der Behandlung durch die gesetzliche Krankenkasse (GKV).

Alle medizinischen Maßnahmen von der Medikation bis zu den Operationen werden in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen nach einer Begutachtung durch den Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) übernommen.

Insbesondere die endokrinologische Behandlungsebene zeigt auf, dass die Betroffenen lebenslang medizinisch begleitet werden müssen.

Wünschenswert wären spezialisierte interdisziplinäre und interprofessionelle Netzwerke, um die Behandlung von geschlechtsinkongruenten Menschen weiter zu optimieren.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Tobias Pottek
Chefarzt für Rekonstruktive Urologie
und Geschlechtsinkongruenz
Vivantes Klinikum Am Urban
Dieffenbachstr. 1
10967 Berlin
www.vivantes.de

© Portraittbild Vivantes Klinikum

■ Urologische Privatpraxis
am Hackeschen Markt
Dircksenstr. 47
10178 Berlin

■ Weitere Informationen:
Besins Healthcare Germany GmbH
Mariendorfer Damm 3
12099 Berlin
www.besins-healthcare.de

Diagnose und Behandlung von nicht-segmentaler Vitiligo

Topische Therapie mit Ruxolitinib

Vitiligo ist eine durch fleckenartigen Pigmentverlust gekennzeichnete Dermatose, deren Ursache die Zerstörung von Melanozyten ist.

Die Erkrankung ist oftmals mit einer profunden Einschränkung der Lebensqualität betroffener Patienten verbunden. Mit dem topischen Januskinase (JAK)1/2-Hemmer Ruxolitinib steht eine neue und zielgerichtete Therapieoption zur Verfügung.

Einleitung

Vitiligo (Weißfleckenerkrankung) ist eine erworbene Erkrankung des Pigmentsystems der Haut. Die Prävalenz liegt abhängig von Studien und untersuchten Ländern bei 0,5–2 %. Abhängig vom Alter der Patienten, deren Geschlecht, Hauttyp nach Fitzpatrick, Ethnizität, Ausdehnung und Verteilung der befallenen Areale (z. B. sichtbare Stellen wie Gesicht und Hände) können erhebliche Auswirkungen auf die psychosoziale Gesundheit der Betroffenen resultieren. Stigmatisierung und eine Vielzahl psychischer Probleme wie z. B. Depressionen, Angsterkrankungen, Anpassungsstörungen oder Vermeidungsverhalten sind bei Patienten mit Vitiligo gut belegt und erfordern von allen Behandlern Aufmerksamkeit und Empathie, gerade weil die häufigste klinische Unterform, die nicht-segmentale Vitiligo, typischerweise eine chronische Erkrankung und im Verlauf unvorhersehbar, zu Rezidiven neigt und daher ein kontinuierliches Patientenmanagement erfordert.

Ätiopathogenetisch kommt es bei allen klinischen Formen der Vitiligo zu einem Untergang der Melanozyten in der Haut. Die häufigste Unterform, die nicht-segmentale Vitiligo, ist als klassische Autoimmunerkrankung zudem mit anderen immunvermittelten Entzündungserkrankungen assoziiert.

Der Erkrankung liegt eine genetisch bedingte Vulnerabilität der Melanozyten mit erhöhter Stressantwort und Antigenpräsentation mit initialer Rekrutierung von Immunzellen (Makrophagen, dendritische Zellen, NK-Zellen) zugrunde. Folge ist eine Entzündungsphase mit Infiltration von CD8⁺-T-Zellen. Diese Zellen sezernieren γ -Interferon, das über zellmembranständige Rezeptoren die Aktivierung von Januskinasen (JAK)1/2 in epidermalen Keratinozyten Chemokine (CXCL9/10) induziert, die wiederum weitere CD8⁺-T-Zellen anlocken und Melanozyten antigenspezifisch attackieren. Folge ist eine Destruktion von epidermalen und zuletzt auch follikulären Melanozyten. Eine Blockade dieser kutanen γ -Interferon-Signatur durch pharmakologisch einsetzbare JAK-Inhibitoren hat sich hierbei sowohl im Tiermodell der Vitiligo als auch beim Menschen als neue vielversprechende zielgerichtete Therapie herauskristallisiert. Auch die Interleukin-15-vermittelte Regulierung kutaner Gedächtniszellen verläuft über den JAK-Signalweg (Wang et al. 2021).



Prof. Dr. med. Markus Böhm

Klinisches Bild und Diagnose der Vitiligo

Klinisch wird die nicht-segmentale Vitiligo von der viel selteneren segmentalen Vitiligo (nur ca. 5–16 % aller Vitiligofälle) abgegrenzt. Die nicht-segmentale Vitiligo zeichnet sich durch symmetrisch verteilte weiße Flecke vorzugsweise im Gesicht, und zwar besonders periorifizial, ferner unter den Achseln, an den Streckseiten der Extremitäten, den Handrücken und Fingerrücken, den Fußrücken und im Anogenitalbereich aus. Auch Schleimhäute wie z. B. die Lippen und der Vulvabereich können betroffen sein. Depigmentierung der Haare (Leukotrichie) kann vorkommen und gilt als ungünstiges prognostisches Zeichen für jegliche Repigmentierung der befallenen Hautareale, da das größte Stammzellreservoir von Melanozyten im Haarfollikel liegt. Je nach Verteilungsmuster und Ausdehnung kann man die akrale, akrofaziale, mukokutane, generalisierte und universelle nicht-segmentale Vitiligo unterscheiden. Die segmentale Vitiligo ist dagegen einseitig und meist unisegmental, kann sich jedoch auf mehrere Segmente im Verlauf ausbreiten. Sehr selten sind Mischformen von nicht-segmentaler und segmentaler Vitiligo oder die nicht-klassifizierbare Vitiligo, wenn nur ein depigmentierter Fleck am Anfang der Erkrankung vorliegt. Die Unterscheidung zwischen nicht-segmentaler und segmentaler Vitiligo ist wichtig, da bzgl. Verlauf, Prognose und assoziierter Erkrankungen deutliche Unterschiede bestehen (Tab. 1).

Die Diagnose der Vitiligo wird klinisch gestellt. Eine Probiopsie ist üblicherweise nicht erforderlich. Obwohl klinisch oftmals einfach zu diagnostizieren, kann jedoch die nicht-segmentale Vitiligo mit anderen erworbenen Dermatosen, die mit Hypopigmentierung einhergehen, durchaus verwechselt werden (Tab. 2).

Zur Messung der Ausdehnung der Vitiligo existieren mehrere validierte Scores (Böhm et al. 2022). Am einfachsten ist eine Einschätzung der betroffenen Areale anhand der sog. „Neunerregel“, wodurch die befallene Haut in Prozent zur Körperoberfläche berechnet wird. 1% befallene Körperoberfläche entspricht hierbei der Handfläche des Patienten (nicht des Untersuchers!) plus volare Fingerseiten; eine Zeigefingerspitzeinheit entspricht 0,03 % befallener Körperoberfläche. Der Vitiligo Activity and Severity Index (VASI) basiert auf dieser Neunerregel und beinhaltet auch den Grad der Depigmentierung von 0–100 %. Der Vitiligo Extent Score (VES) ist ein intuitiver Score, der auf einem Bildvergleich zwischen der Vitiligo des Patienten und vorhandenen Vergleichsbildern beruht. Nach Abgleich mit den vorliegenden Diagrammen berechnet das Programm den Befall der Körperoberfläche (<http://www.vitiligo-calculator.com>).

Neben der Bestimmung der klinischen Unterform der Vitiligo und der Ausdehnung sind für die optimale Therapieplanung klinische Aktivitätszeichen von großer Relevanz (positives Koebner-Phänomen, Trichrom-Vitiligo, hypochrome Ränder, Konfetti-Läsionen, inflammatorische Vitiligo), die bei jedem Patienten geprüft werden müssen.

Nicht-segmentale Vitiligo	Segmentale Vitiligo
<ul style="list-style-type: none"> -Familiäre Disposition -Beginnt oft im frühen Erwachsenenalter -Autoimmun-assoziiert -Alle Körperareale inklusive Akren 	<ul style="list-style-type: none"> -Sporadisch -Beginnt oft im Kindesalter -Nicht autoimmun-assoziiert -Besonders Kopf, Stamm und proximale Extremitäten betroffen -Oft Stillstand nach 1 Jahr -Oft kein Rezidiv nach Therapie -Frühzeitig Leukotrichie
<ul style="list-style-type: none"> -Verlauf unvorhersehbar -Häufig Rezidive 	

Tabelle 1: Klinische Unterschiede von nicht-segmentaler und segmentaler Vitiligo

Tabelle 2: Differentialdiagnostik der nicht-segmentalen Vitiligo

Bisherige Therapiemöglichkeiten

Bislang waren die Therapieoptionen für die Vitiligo unbefriedigend. In der deutschen S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Vitiligo kommen für eine begrenzte nicht-segmentale Vitiligo als topische Therapie nur Kortikosteroide und Calcineurin-Inhibitoren in Betracht (Böhm et al. 2022). Im Gesicht können topische Steroide wegen der Gefahr von Nebenwirkungen (Hautatrophie, Teleangiektasien, Steroid-induzierte Rosacea), nur zeitlich begrenzt verwendet werden. Die Adhärenz einer längeren topischen Kortisontherapie ist bei vielen Patienten zudem gering. Topische Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus oder Pimecrolimus sind nicht für die Vitiligo zugelassen (off-label-use) und nicht erstattungsfähig. Zudem ist starker Juckreiz bei der Anwendung von topischen Calcineurin-Inhibitoren eine sehr häufige unerwünschte Wirkung, die durch den Genuß von Alkohol verstärkt werden kann. Bei ausgedehntem Befall der Vitiligo mit mehr als 3 % der Körperoberfläche wird die Ganzkörperphototherapie mit UVB 311 nm über einen Zeitraum von 1-2 Jahren, eventuell kombiniert mit systemischen Kortikosteroiden in Form einer Minipulstherapie für 3-6 Monate (Böhm et al. 2022) empfohlen. Die UVB 311 nm-Phototherapie ist jedoch eine zeitaufwendige Behandlung, die viel Therapietreue vom Patienten abverlangt. Systemische Steroide, die einzig das Ziel haben, eine akute Vitiligo zu stoppen, können bei einer längeren Anwendungsdauer mit den bekannten Nebenwirkungen wie beispielsweise Gewichtszunahme, Verstimmungen und Akne einhergehen.

Erworbene Dermatosen mit Hypopigmentierung

- Progressive makuläre Hypomelanose
- Pityriasis versicolor
- Pityriasis alba
- Lichen sclerosus et atrophicus
- Postinflammatorisch bedingte Leukoderme (z. B. bei subakut kutanem Lupus erythematoses)
- Infektiös bedingte Leukoderme (z. B. bei Lepra)
- Iatrogen induzierte Vitiligo-artige Leukoderme (z. B. nach Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren)

Eine neue topische Therapieoption für die nicht-segmentale Vitiligo

Seit dem 20. April 2023 ist der JAK1/2-Hemmer Ruxolitinib in Deutschland als topische Therapie in Form einer 1,5 %igen Creme zur Behandlung der nicht-segmentalen Vitiligo bei Kindern ab dem 12. Lebensjahr zugelassen. Die Zulassung gründet sich auf mehrere randomisiert kontrollierte Phase II- und III-Studien. Im Vorfeld konnten

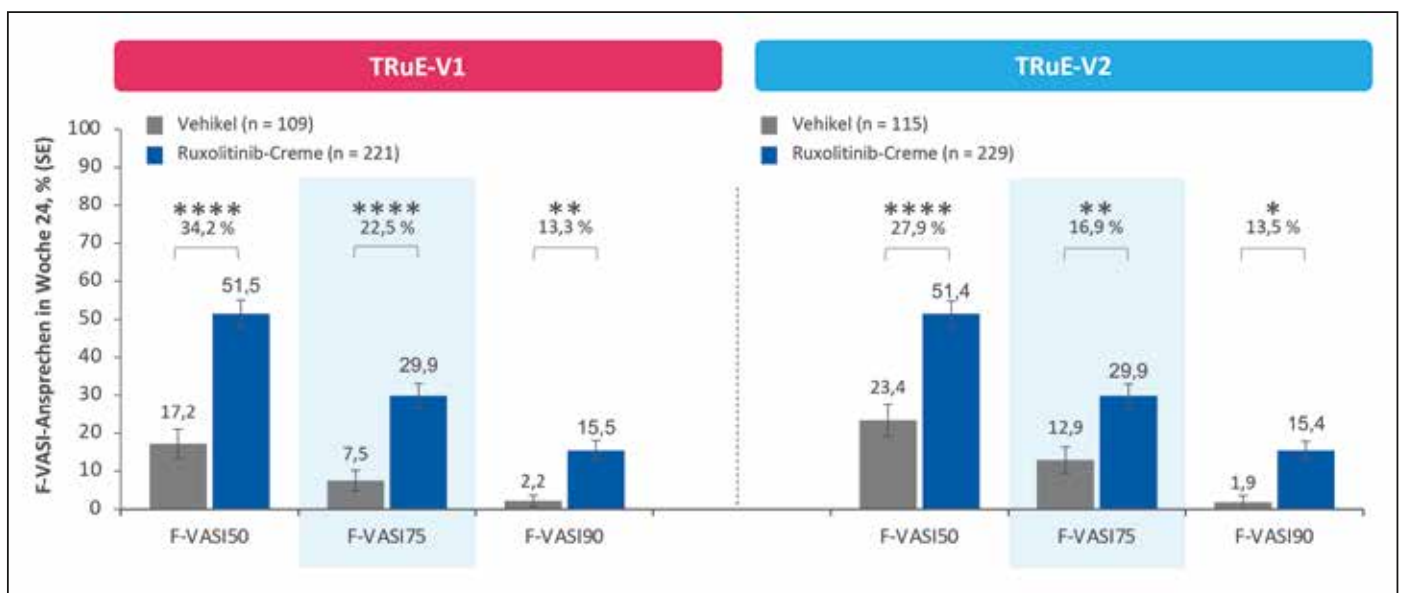


Abbildung 1: Klinisches Ansprechen der topischen Ruxolitinib-Therapie im Gesicht nach 24 Wochen.

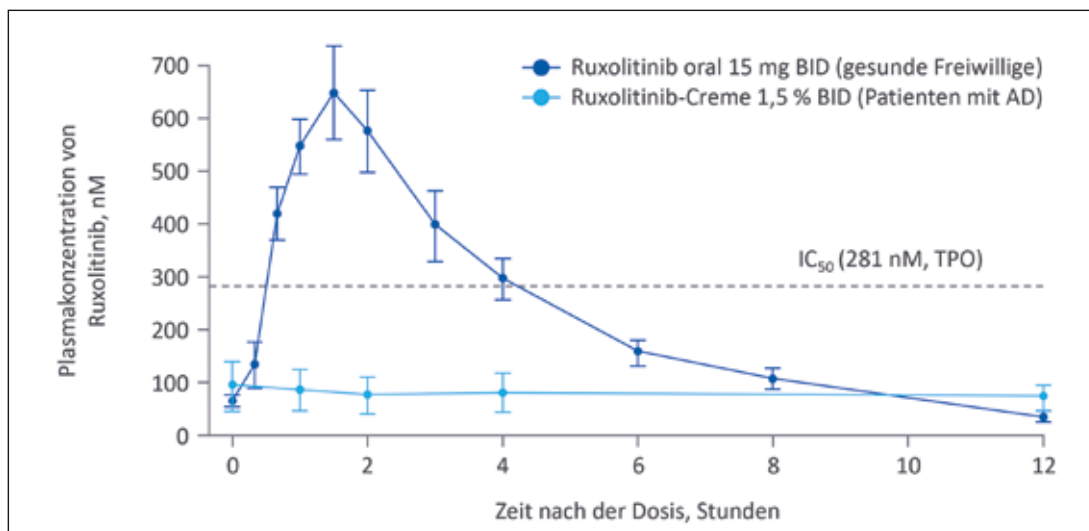


Abbildung 2:
Plasmakonzentrationen nach systemischer und topischer Behandlung mit Ruxolitinib.

kleinere Fallserien und Einzelberichte zeigen, dass systemisch verabreichtes Ruxolitinib (zugelassen zur Behandlung der Osteomyelofibrose und der Polycythaemia vera) sowie systemisch verabreichtes Tofacitinib (ein zunächst in den USA für die rheumatoide Arthritis zugelassener JAK1/3-Hemmer) auch positive Wirkungen auf die nicht-segmentale Vitiligo ausüben.

In einer Phase II-Studie (Rosmarin et al. 2020) wurde gezeigt, dass topische Ruxolitinib-Creme dosisabhängig (am effizientesten bei einer Konzentration von 1,5 %) gegenüber Placebo den VASI-Score im Gesicht (fazialer VASI, F-VASI) signifikant verbessern konnte (primärer Endpunkt: F-VASI50, d. h., eine mindestens 50%-ige Verbesserung der Gesichtsddepigmentierung). Interessanterweise zeigte diese Proof-of-Concept- und Dosisfindungsstudie auch, dass topisches Ruxolitinib dosisabhängig die peripheren Blutspiegel von CXCL10, eines wichtigen bei der Vitiligopathogenese beteiligten Zytokins, reduziert.

In den nachfolgenden zwei großen multizentrischen randomisierten Placebo-kontrollierten prospektiven Studien TRuE-V1 und TRuE-V2 wurden sodann insgesamt 674 Patienten (Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren) mit nicht-segmentaler Vitiligo mit einem maximalen Befall von 10 % Körperoberfläche (inklusive Gesichtsbefall) getestet (Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, Harris JE, Desai SR, Lebwohl M, Ruer-Mulard M, Seneschal J, Wolkerstorfer A, Kornacki D, Sun K, Butler K, Ezzedine K, TRuE-V Study Group. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. N Engl J Med. 2022; 387: 1445-1455). Dabei war es unerheblich, ob die Vitiligo akut war oder seit Jahren bestand. Primärer Endpunkt war ein VASI75 nach einer Behandlung von 24 Wochen mit zweimaliger Applikation der 1,5%igen Ruxolitinib-Creme versus Placebo. Sekundäre Endpunkte waren der T-VASI50 (d. h., eine Verbesserung des gesamten VASI-Scores um mindestens 50 %), Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie sowie patientenbezogene Outcomes (PRPs) wie die Vitiligo Noticeability Scale (VNS). Letztere lässt den betroffenen Patienten selbst beurteilen, ob seine Vitiligo kaum noch oder gar nicht mehr erkennbar ist, was üblicherweise bei einer Verbesserung des VASI-Scores ab 75% (VASI75%) der Fall ist. Nach 2 Wochen erreichten in den beiden Studien ca. 30 % aller Patienten den primären Endpunkt (F-VASI75) (Abb. 1), in der Extensionsphase (Behandlung über 52 Wochen) 52,6 % und 48 % aller Patienten. Das bedeutet, dass etwa jeder zweite Patient nach 52 Wochen eine mindestens 75%ige Verbesserung

seiner Gesichtsddepigmentierung erzielte. 24,5 % und 20,5 % aller Patienten in den beiden Studien gaben bzgl. der VNS an, dass nach 24 Wochen Behandlung die Vitiligo gar nicht mehr sichtbar war oder viel weniger sichtbar war. Bzgl. des Effektes der Ruxolitinib-Creme auf die gesamten Körperherde erreichten nach 24 Wochen Behandlung mehr als 20 % eine 50%ige Verbesserung der Depigmentierung (T-VASI50), die nach 52 Wochen auf etwa 50 % anstieg. Das heißt, dass nach 52 Wochen etwa jeder zweite Patient eine mindestens 50%ige Verbesserung seiner Körperdepigmentierung erreichte. Interessanterweise sprachen auch Patienten auf topisches Ruxolitinib an, die eine langjährige Vitiligo aufwiesen. Insgesamt sind die Behandlungserfolge im Gesicht am eindrucksvollsten, aber auch gesichtsferne Areale können gut auf die topische Therapie ansprechen. Die Ruxolitinib-Creme wurde insgesamt gut toleriert, lediglich im Applikationsareal wurden von etwa 5 % aller Patienten Juckreiz und/oder akneartige Veränderungen angegeben. Systemische Nebenwirkungen sind bei der topischen Therapie nicht zu erwarten – systemisch relevante Wirkstoffspiegel werden nicht erreicht (Abb. 2).

Mit der Zulassung von topischem Ruxolitinib Ende April 2023 ist diese Behandlung nun für alle Patienten mit nicht-segmentaler Vitiligo ab 12 Jahren als first-line-Therapie verfügbar. Wichtig ist, dass nicht mehr als 10 % Körperoberfläche behandelt werden sollte und dass Patienten einen Gesichtsbefall aufweisen müssen. Wenn nach einem Jahr weniger als 25 % Repigmentierung erreicht wird, sollte die Therapie abgebrochen werden. Ruxolitinib-Creme muss zweimal täglich mit genügend langer Einwirkzeit aufgetragen werden. Zudem ist unabdingbar, dass aufgrund des generell langsamen Repigmentierungsprozesses aus den Haarfollikeln die Therapie ausreichend lange (für mindestens 12 Monate) durchgeführt werden muss.

Ausblick

Ruxolitinib ist der erste JAK-Inhibitor, der in der Routineversorgung von Patienten mit nicht-segmentaler Vitiligo als topische Therapie zugelassen ist. Damit haben sowohl Patienten mit Vitiligo als auch deren Behandler ein erstes speziell für diese Erkrankung zugelassenes und vielversprechendes Medikament zur Verfügung.

Laufende Phase-III-Studien u. a. mit Ritlecitinib und Upadacitinib lassen bei ausgedehnter nicht-segmentaler Vitiligo weitere Therapieoptionen in naher Zukunft erhoffen. Von besonderem Interesse wird es sein, additive oder vielleicht synergistisch wirkende Therapien zu der bislang zugelassenen Therapie mit topischem Ruxolitinib oder den zukünftigen systemisch wirksamen JAK-Hemmern in weiteren Studien zu evaluieren.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus Böhm
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Str. 58
48149 Münster
www.ukm.de/kliniken/hautklinik

Eine seltene Autoimmunerkrankung:

Die erworbene Hemmkörper-Hämophilie A

Bei der erworbenen Hämophilie A bilden Patienten Antikörper (Hemmkörper oder Inhibitoren) gegen körpereigene Gerinnungsfaktoren, was mit einer potentiell lebensbedrohlichen Blutung einhergehen kann.

Eine frühe und zuverlässige Diagnostik und Therapie sind unter Umständen lebensrettend, denn die „erworbene Hämophilie A“ ist eine besonders gefährliche Form einer Blutgerinnungsstörung. Die Autoimmunerkrankung tritt häufig im höheren Lebensalter auf (Abb. 1). Der Hemmkörper kann gegen jeden Gerinnungsfaktor gerichtet sein; weitaus am häufigsten ist der Faktor VIII betroffen (erworbene Hämophilie A / acquired hemophilia A, AHA). Circa die Hälfte aller Fälle sind idiopathisch, bei der anderen Hälfte lässt sich ein Auslöser festmachen. Dazu zählen Malignome, andere Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Schwangerschaft oder bestimmte Medikamente (Abb.2).



Einleitung

Die erworbene Hemmkörper-Hämophilie ist eine seltene und unerkannt lebensbedrohliche Erkrankung, die mit Morbidität und Mortalität einhergehen kann. Anders als bei der angeborenen Hämophilie ist das klinische Bild der erworbenen Hämophilie vielfältig und bei jedem Patienten individuell unterschiedlich. Charakteristische Anzeichen sind anhaltende Blutungen nach Operationen und nach Entbindungen sowie Magen-, Darm- und Blasenblutungen sowie Blutungen in die Bauchhöhle. Typisch sind auch große, flächenhafte Haut- und Weichteilblutungen (Abb. 3) sowie Muskelblutungen.

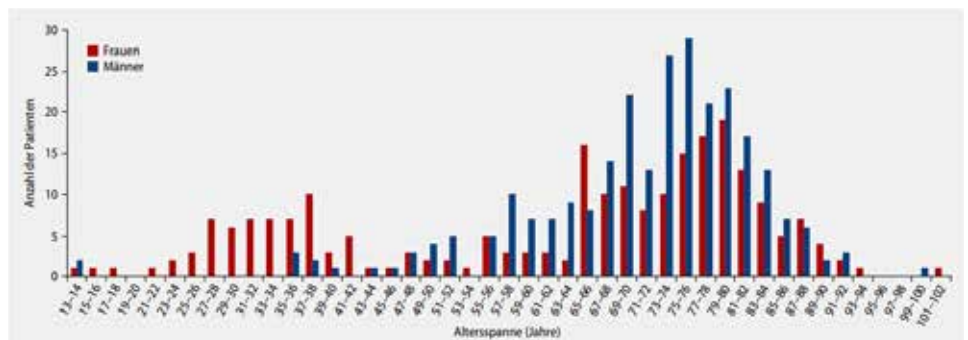
Insbesondere die Muskelblutungen können dabei sehr schmerzhaft sein und zu Bewegungsausfällen führen. Sollen solche Blutungen durch operative Maßnahmen entlastet werden, müssen dem betroffenen Patienten vor dem Eingriff Gerinnungsfaktoren verabreicht werden, denn die Auto-Antikörper führen dazu, dass das Gerinnungssystem nicht mehr ausreichend funktioniert und selbst kleine Verletzungen oder Traumata schwerste – zum Teil lebensbedrohliche Blutungen – nach sich ziehen können. Somit ist diese Blutgerinnungsstörung eine Autoimmunerkrankung, bei der Patienten Hemmkörper in Form von Auto-Antikörpern gegen einen körpereigenen Gerinnungsfaktor bilden. Am häufigsten treten Antikörper gegen den Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) auf, in sehr seltenen Fällen jedoch auch gegen andere Gerinnungsfaktoren, wie

etwa den Faktor IX (FIX), den von-Willebrand-Faktor (VWF), aber auch Kombinationen sind bekannt. Die Erkrankung äußert sich in plötzlich auftretenden, häufig lebensbedrohlichen Blutungen. Männer und Frauen haben das gleiche Risiko zu erkranken; die Hemmkörper-Hämophilie tritt familiär nicht gehäuft auf. Unbehandelt verläuft diese Erkrankung bei mehr als 22 % der Betroffenen tödlich. Deshalb sind eine zügige und sichere Diagnosestellung sowie die entsprechende Behandlung für die Prognose und langfristige Therapie von größter Bedeutung.

Klinisches Bild

Stark ausgeprägte Blutergüsse, lange anhaltende Blutungen nach operativen Eingriffen, Verletzungen oder Entbindungen oder ein plötzlich auftretender blutiger Urin ohne Erregernachweis können erste Hinweiszeichen bei zuvor unauffälligen Patienten auf eine erworbene Hemmkörper-Hämophilie sein. Insbesondere bei plötzlich auftretenden ungewöhnlichen Blutungen sollte sofort an eine

Abbildung 1:
Altersverteilung der erworbenen Hämophilie im EACH(European Acquired Haemophilia Registry)2-Register



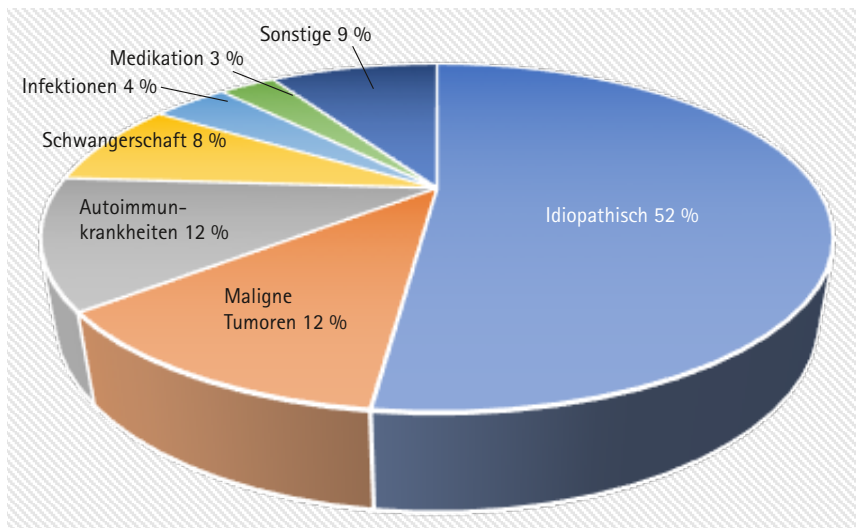


Prof. Dr. med.
Johannes Oldenburg



Dr. med.
Georg Goldmann

Abbildung 2: Ursachen und mögliche Auslöser einer erworbenen Hämophilie (Knoebl P et al. J Thromb Haemost. 2012; 10:622-31)



erworbene Hämophilie gedacht werden, vor allem wenn es in der eigenen oder der familiären Krankheitsgeschichte des Patienten keinerlei Hinweise auf eine Blutungsneigung gibt.

Das klinische Erscheinungsbild einschließlich schwerer Blutungssymptome korreliert nicht immer mit den Laborparametern oder dem Antikörpertiter. Da es sich zumeist um ältere Patienten handelt (Abb. 1), können andere Grund- und Begleiterkrankungen das klinische Bild zusätzlich verschleiern und die Behandlungsstrategie beeinflussen. Insbesondere ältere Patienten leiden vermehrt unter verschiedenen Erkrankungen. Oft werden diese Erkrankungen erst im Rahmen der Hemmkörper-Diagnostik entdeckt. Allerdings kann eine erworbene Hemmkörper-Hämophilie auch bei jüngeren Menschen auftreten. So zum Beispiel bei Frauen nach einer Entbindung, was oftmals fehldiagnostiziert wird. Eine solche Blutung muss unbedingt rechtzeitig erkannt und behandelt werden.

Auffällige Symptome bei erworbener Hemmkörperhämophilie

- Hämatome ohne vorausgegangenes Trauma
- Hämatome nach Bagateltraumen
- Hämatome die ungewöhnlich groß sind
- Hämatome ohne Hämatomneigung in der Vergangenheit
- Hämatome ohne die Einnahme prädisponierender Medikamente (z.B. Aspirin, Marcumar, andere Blutverdünner)
- Starke Nachblutungsneigung nach kleinen Verletzungen
- Starkes Nasen- oder Zahnfleischbluten

Aber: Eine erworbene Hemmkörperhämophilie ist ein seltenes Ereignis; die meisten Hämatome haben eine andere Ursache.

Cave: Der Quickwert ist bei den meisten Hemmkörperhämophilien normal und somit nicht zum Ausschluss einer erworbenen Hemmkörperhämophilie geeignet! Die entscheidende Konstellation manifestiert sich durch einen normalen Quickwert mit isoliert verlängerter aPTT.

Vor Beginn einer jeden Therapie mit Antikoagulantien („blutverdünnende“ Behandlung durch Gabe von gerinnungshemmenden Medikamenten) müssen pathologische Gerinnungswerte labordiagnostisch abgeklärt werden. Bei sehr starken Einblutungen unter oraler Antikoagulation sollte auch immer an das Vorliegen einer erworbenen Blutgerinnungsstörung wie zum Beispiel eine Hemmkörper-Hämophilie gedacht werden.

Therapieoptionen

Die wichtigste Maßnahme im Falle der akuten, lebensbedrohenden Blutung ist in der Regel umgehend eine blutstillende Therapie mit speziellen Gerinnungsfaktorpräparaten. Hierzu kommen hochpotente Faktor VIIa und aktivierte Prothrombinkonzentrate sowie ein porcines Faktor VIII-Präparat zur Anwendung. Daneben werden vor allem bei niedrigeren Hemmkörperaktivitäten auch gute Erfolge mit der Anwendung von zumeist aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten mit hohem von Willebrand-Faktor-Anteil erzielt. Das hat zudem den Vorteil, dass die Faktor VIII Aktivität gemessen und damit die Therapie individuell gesteuert werden kann. Alle oben genannten Wirkstoffe müssen dem Patienten als Injektion verabreicht werden und führen in der Regel zu einer schnellen Besserung der Blutungssymptomatik. Außerdem wird der Einsatz eines bispezifischen Antikörpers, der schon zur Behandlung der Hämophilie A (mit und ohne Inhibitoren) zugelassen ist, in Fachkreisen diskutiert. Gleichzeitig versucht man das Immunsystem des Patienten wieder an die eigenen Gerinnungsfaktoren zu gewöhnen bzw. den Hemmkörper mittels immunwirksamer Medikamente und ggf. bei fulminanten Verläufen mit Blutwäschen zu eliminieren. Im Rahmen dieser sogenannten immunsuppressiven Therapie kommen vor allem Cortison-haltige Medikamente sowie zytostatisch wirksame Substanzen aus der Tumorthherapie wie z. B. Cyclophosphamid zum Einsatz. Daneben gibt es auch gute Erfolge in der Behandlung mit Rituximab, einem biotechnologisch hergestellten Antikörper, der als Wirkstoff in der Therapie von Leukämien und Lymphomen, der rheumatoiden Arthritis und Hauterkrankungen Anwendung findet. Rituximab hat keine Zulassung für die Behandlung von Personen mit Hämophilie (Off-Label-Use), kann jedoch zur Beseitigung von Hemmkörpern bei Personen mit Hämophilie wirksam sein.

Im Falle einer nicht lebensbedrohlichen Blutung kann unter enger ärztlicher Kontrolle auch zunächst mit einer der oben genannten immunsuppressiven Therapien begonnen werden. Um die komplizierte und komplexe Behandlung der erworbenen Hämophilie zu vereinfachen und zu vereinheitlichen, wurden von einer internationalen Expertengruppe Empfehlungen zur Therapie dieser seltenen Erkrankung aufgestellt (International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A, Tiede A. et al. Haematologica 2020, Vol. 105 No. 7 (2020): July, 2020).

Wenn nicht gerade ein bösartiges Tumorgeschehen die Ursache einer Hemmkörperbildung ist und die Patienten möglichst früh adäquat behandelt werden, sind die Chancen, die Erkrankung heilen zu können, relativ gut. Oft ist es aber leider so, dass trotz auffälliger Blutungssymptome viel zu spät an das Vorliegen einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie gedacht wird, weil diese besondere Blutgerinnungsstörung sehr selten und damit relativ unbekannt ist. Um im Falle neu aufgetretener und für den Patienten unerklärlicher Hämatome das Vorliegen eines Hemmkörpers auszuschließen, reichen oft einfache Gerinnungstests, die auch problemlos und unkompliziert beim Hausarzt durchgeführt werden können. Bei Auffälligkeiten der Untersuchungsergebnisse muss umgehend ein Gerinnungsspezialist (Hämostaseologe) konsultiert werden. Sollte sich die Diagnose bestätigen, erfordert die Therapie einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie in der Regel aufgrund der Komplexität der Erkrankung als solche als auch der oft älteren Patienten mit vielen Vor- bzw. Begleiterkrankungen eine gemeinschaftliche, interdisziplinäre Betreuung. Diese sollte an einer Klinik mit spezieller Expertise und einer Fachambulanz durchgeführt werden.

Das Wiederauftreten eines Hemmkörpers nach erfolgreicher Behandlung ist eher selten, und am häufigsten mit einer dem Hemmkörper zugrundeliegenden Grunderkrankung assoziiert. Insofern sind auch nach Abschluss der Therapie weitere Kontrollen sinnvoll.

Die meisten Hämatome haben jedoch in der Regel eine andere und erklärbare Ursache, insbesondere wenn Patienten gerinnungshemmende Medikamente einnehmen. Abschließend ist noch einmal zu konstatieren, dass eine erworbene Hemmkörper-Hämophilie eine äußerst seltene und nach erfolgreicher Diagnosestellung relativ gut behandelbare Erkrankung ist.

Das Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums Bonn

Im Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums Bonn, das 2021 sein fünfzigjähriges Bestehen feierte, wurden bisher weit über 100 Patienten mit einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie behandelt, was angesichts einer sehr seltenen Erkrankung eine

Fallbeispiel:

Am 15. Mai 2020 wurde die Patientin Silke M. auf Anraten eines niedergelassenen Gerinnungsspezialisten bei uns vorstellig. Erst fünf Monate nachdem die ersten Hämatome aufgetreten waren, erhielt die Patientin die Diagnose „erworbene Hämophilie A“. Zwölf unterschiedliche Ärzte beziehungsweise Kliniken hatte Silke M. aufgrund ihrer Symptomatik seit Dezember 2019 aufgesucht. Die Beschwerden begannen unmittelbar nach der ersten Schwangerschaft. Die Patientin berichtet von unerklärlichen Blutergüssen, die nach der Entbindung erstmalig und zunehmend auftraten. Bemerkbar machten sich die Hämatome vor allem auf der Hand, an Unterarmen und Unterschenkeln, zudem bildeten sich die blauen Flecken nur sehr langsam wieder zurück. Häufiges Nasenbluten und starke Schmerzen im rechten Knie, veranlassten Silke M. einen Arzt zu konsultieren. Der niedergelassene Allgemeinmediziner ordnete ein Blutbild an. Die Werte waren unauffällig. Als die Schmerzen im Knie immer stärker wurden, wandte sich die Patientin an einen Orthopäden. Dort wurden Muskelfaserrisse im Kniegelenk vermutet. Mit einem Salbenverband und dem Hinweis das Bein zu schonen wurde Silke M. entlassen. Die Beschwerden im Knie nahmen zu und die Patientin suchte zweimal eine Klinik bzw. die Notaufnahme auf. Doch auch dort wurde die Verdachtsdiagnose des niedergelassenen Orthopäden bestätigt. Die Beschwerden von Silke M. wurden zunehmend schlimmer. Die Patientin suchte in den folgenden Wochen weitere Ärzte auf. Es wurde eine bildgebende Diagnostik des Knies in Erwägung gezogen. Der MRT-Befund zeigte zahlreiche kleine Einblutungen unklarer Ursache. Der Hausarzt überwies Silke M. an einen Phlebologen. Der Facharzt für Venen- und Gefäßerkrankungen empfahl die Blutgerinnung bei einem Spezialisten für Gerinnungsstörungen untersuchen zu lassen. Der Befund zeigte eine Faktor-VIII-Restaktivität von nur noch 1,5 Prozent. Der niedergelassene Kollege für Gerinnungsstörungen hatte Silke M. dann eine Weiterbehandlung in einem spezialisierten Hämophilie-Zentrum angeraten. Die gesicherte Diagnose einer erworbenen Hämophilie A wurde vom Hämophiliezentrum noch am 15. Mai 2020 gestellt. Die entsprechende Behandlung wurde umgehend eingeleitet. Silke M. wurde unter der Therapie schnell beschwerdefrei und stellt sich nur noch zu jährlichen Verlaufskontrollen im Hämophiliezentrum vor.

große Anzahl von Patienten ist. Das Hämophiliezentrum der Universitätsklinik Bonn ist ein Referenzzentrum für alle seltenen Gerinnungserkrankungen und insbesondere auf die Therapie von Blutungsleiden spezialisiert. Dem Hämophiliezentrum ist ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung angeschlossen, in dem alle Diagnose- und Therapie-relevanten Gerinnungsparameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik (24 Stunden/7 Tage) durchgeführt werden können. Darüber hinaus besteht eine enge Kooperation innerhalb des Klinikums, insbesondere mit den internistischen und chirurgischen Abteilungen.

Literatur beim Verfasser



Abbildung 3: Patient mit einer deutlich sichtbaren Weichteilblutung.

Informationen

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

■ **Weitere Informationen**
 Deutsche Hämophiliegesellschaft
www.dhg.de

Interessengemeinschaft
 Hämophilier e.V.
www.igh.info

www.biotest.de

Die chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD)

Pathophysiologie, Diagnose und Therapie

Die chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD) ist die häufigste Spätkomplikation nach allogener Stammzelltransplantation (alloSCT) und betrifft etwa 50 % der transplantierten Patienten. Neben dem Rezidiv der Grunderkrankung stellt sie die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität (ca. 25 %) nach Transplantation dar. Die cGvHD manifestiert sich 3 Monate bis 2 Jahre nach alloSCT, es können jedoch auch frühere Verlaufsformen auftreten. In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Inzidenz der cGvHD zugenommen, was u. a. dem steigenden Patientenalter und der zunehmenden Anzahl nicht verwandter Spender zugerechnet wird (Arai et al. 2015, Socie et al. 1999).

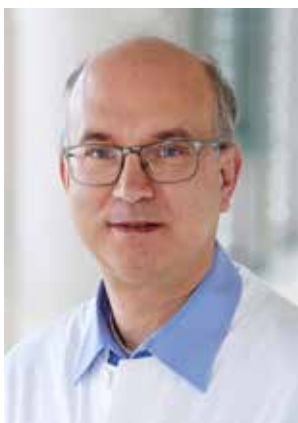
Pathophysiologie und Risikofaktoren der cGvHD

Die Pathophysiologie der cGvHD ist gekennzeichnet durch gestörte Immuntoleranzmechanismen der angeborenen und adaptiven Immunität. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei insbesondere auto- und alloreaktive T- und B-Zellen des Spenders. Daneben sind antigenpräsentierende Spenderzellen an der Initiierung und Aufrechterhaltung der Immunreaktion beteiligt. Im Verlauf chronifiziert

die Entzündung und schließlich tritt durch Fibrosierung ein Funktionsverlust betroffener Organe auf (Zeiser und Blazar 2017). Hauptrisikofaktoren für die cGvHD sind der Verzicht auf eine in vivo T-Zell-Reduktion (z. B. Antithymozytenglobulin oder Posttransplantations-Cyclophosphamid), Spender mit differenter Histokompatibilität, periphere Blutstammzellen als Stammzellquelle, ein höheres Alter des Spenders und die Konstellation aus weiblichem Spender und männlichem Empfänger. Daneben sind insbesondere das Auftreten und der Schweregrad der akuten GvHD (aGvHD) prädiktiv mit der cGvHD assoziiert (Flowers et al. 2011). Zudem unterscheidet sich die Art des Beginns einer cGvHD nach dem Auftreten einer vorherigen aGvHD („quiescent“ nach ausgeheiltem aGvHD, „de novo“ ohne vorangegangene aGvHD). Geht die cGvHD aus einer aktiven aGvHD (oder unter deren Therapie) unmittelbar hervor, handelt es sich um ein „progressive onset“. Von einem „Overlap-Syndrom“ spricht man hingegen, wenn Symptome der akuten und chronischen GvHD simultan vorliegen (Schoemans et al. 2018).



Dr. med. Matthias Fante



Prof. Dr. med. Daniel Wolff

Auswirkung der cGvHD auf die Prognose

Die cGvHD ist ein ambivalentes Phänomen. Einerseits steigt mit zunehmendem Schweregrad die GvHD-assoziierte Mortalität, andererseits reduziert das Auftreten der cGvHD das Rezidivrisiko der zugrundeliegenden Erkrankung. Hierdurch ist bei milder oder moderater Ausprägung das Gesamtüberleben gegenüber Patienten ohne cGvHD bzw. mit schwerer cGvHD insgesamt deutlich verbessert. Neben dem Schweregrad der cGvHD sind insbesondere die Risikofaktoren Thrombopenie bei Diagnose der cGvHD, ein „progressive onset“ und verschiedene Organmanifestationen (Lungen, Magen/Darm und cholestatische Leberbeteiligung) mit einer schlechten Prognose assoziiert (Grube et al. 2016). Ein relevanter Unterschied besteht bei Patienten mit nicht-malignen Grunderkrankungen (z. B. angeborene Immundefekte oder aplastische Anämien): Während der mit der cGvHD vergesellschaftete Graft-versus-Malignom-Effekt bei malignen Erkrankungen angestrebt wird, führt dieser zu keinem Vorteil bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen. Diese Tatsache beeinflusst Wahl, Intensität und Dauer der GvHD-Prophylaxe in der klinischen Routine.

Diagnostische Kriterien der cGvHD

Die Diagnose der cGvHD wird auf Grundlage definierter Symptome in acht Organsystemen unter Anwendung der National Institutes of Health (NIH) Konsensuskriterien gestellt (Jagasia et al. 2015). Jedes Organ wird mit einem individuellem Schweregrad (Werte 0 bis 3) bewertet und der Gesamtschweregrad (mild, moderat, schwer) aus Anzahl und Schweregrad der betroffenen Organe ermittelt (Tabelle „Gesamtschweregrad“). Die Haut ist das am häufigsten betroffene Organ und diagnostische Merkmale umfassen u. a. Lichen planus- und Lichen sclerosus-artige Veränderungen, Poikilodermie sowie lokalisierte und systemische Sklerosierungen. Beteiligungen tiefer Hautschichten/Faszien (Fasciitis) und Gelenke führen zu eingeschränkter Mobilität, Schmerzen und Rheuma-artigen Beschwerden. Daneben manifestiert sich die okuläre cGvHD als Keratitis sicca mit Sicca-Symptomatik, als Atrophie der Tränendrüsen oder Blepharitis. In der Mundschleimhaut weisen lichenoidale Veränderungen, Ulcera und Mukozelen auf die cGvHD hin und können langfristig Parodontitis und sekundäre Malignome verursachen. Ähnliche Lichen planus-artige Veränderungen sowie sekundäre Vernarbungen, Synechien und Ulzerationen treten bei der häufig mit oraler cGvHD-assoziierten genitalen Manifestation auf. Die hepatische GvHD manifestiert sich ähnlich

einer primär-biliären Zirrhose mit laborchemischer Cholestase, kann aber auch hepatitische Verlaufsformen (erhöhte Transaminasen) annehmen, wohingegen die gastro-intestinale cGvHD u. a. mit Dysphagie, chronischer Diarrhoe und Malabsorption einhergeht. Besondere Aufmerksamkeit fordert die pulmonale cGvHD, die meist als obstruktives Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) und seltener als restriktive Manifestation mit organisierender Pneumonie (ehemals BOOP; Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie) auftritt und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist. Auf Grund ihrer Irreversibilität und der initial subklinischen Verläufe sind hier regelmäßige Lungenfunktions-tests und eine frühzeitige Schnittbildgebung indiziert.

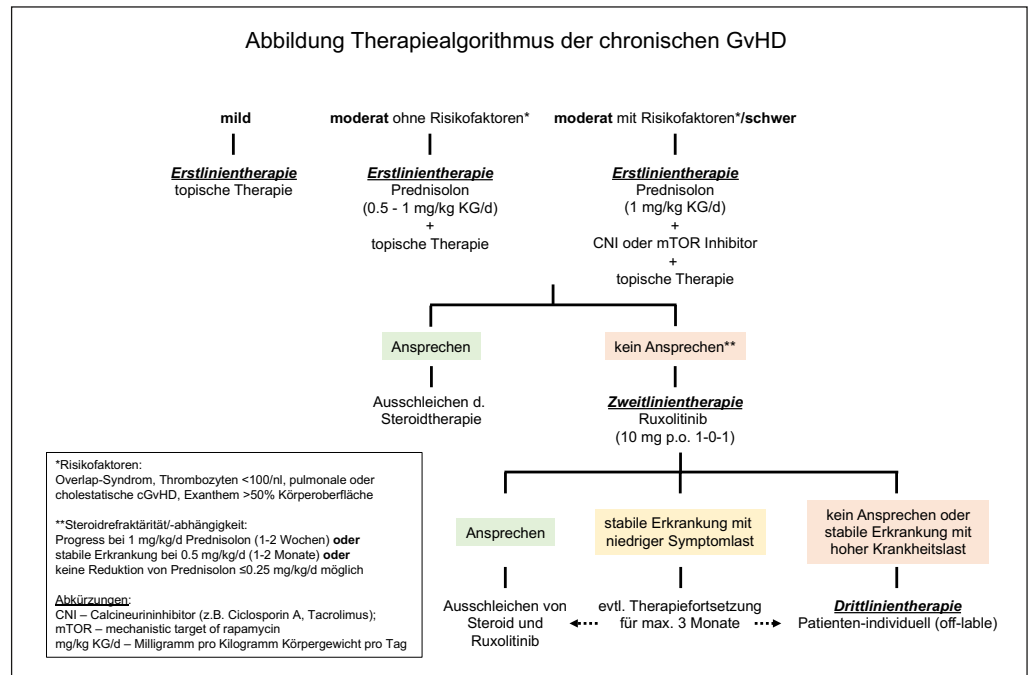
Neben den genannten klassischen, NIH-definierten Manifestationen der cGvHD können auch atypische Organe oder atypische Manifestationen in klassischen Organen Ausdruck der cGvHD sein. Hierbei sind beispielsweise immunvermittelte Zytopenien, Polyserositis, Nierenmanifestationen, aber auch Beteiligung des peripheren und zentralen Nervensystems und die cGvHD-assoziierte Autoimmunthyreoiditis zu nennen (Cuvelier et al. 2022)

Patienten bemerken Veränderungen häufig erst, wenn diese sich auf die alltägliche Belastbarkeit auswirken. Zudem sind bestimmte Manifestationen irreversibel (pulmonale cGvHD) oder können maligne entarten (orale und genitale cGvHD). Deshalb ist eine Aufklärung über mögliche Symptome und Warnzeichen sowie die regelmäßige Untersuchung aller potentiellen Zielorgane entscheidend. Zudem erfordert die Nachsorge einen interdisziplinären Ansatz inklusive jährlicher Hauttumorscreenings und Mund-/Kiefer-/Gesichts-chirurgischer Mitbeurteilung bei orale cGvHD.

Behandlung der cGvHD (Abb. Therapiealgorithmus)

Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie der chronischen GvHD richtet sich nach dem Gesamtschweregrad und der Symptomatik. Die milde cGvHD führt zu keiner Beeinträchtigung von Organfunktionen, sodass eine topische Therapie (Steroide, Calcineurin-Inhibitoren, Phototherapie) als ausreichend erachtet wird. Die Kombination mit systemischen Steroiden in niedriger Dosis (Prednisolon 0.5-1 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag (d)) muss in Erwägung gezogen werden, wenn Organe betroffen sind, die einer topischen Therapie nicht zugänglich sind (z. B. hepatische oder gastrointestinale cGvHD). Im Gegensatz dazu erfordert das Auftreten einer moderaten oder schweren cGvHD immer den systemischen Einsatz von Steroiden (Prednisolon 1(-2) mg/kg KG/d). Im Falle des Vorliegens von Risikofaktoren wie Overlap-cGvHD (Indikator: gastrointestinale Manifestationen), Thrombopenie (<100/nl) und a priori schwerer cGvHD, kann die Kombination der Steroidtherapie mit Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin A) oder dem mTOR-Inhibitor Sirolimus in Erwägung gezogen werden, um im weiteren Verlauf Steroide einzusparen und Toxizität zu reduzieren. Der Sonderstatus der pulmonalen cGvHD wird auch in der Therapieempfehlung evident, welche in der Erstlinie zusätzlich zur systemischen



Immunsuppression eine Kombination aus inhalatorischem Steroid (Fluticason), antibiotischer Prophylaxe (Azithromycin) und Leukotrienrezeptorantagonist (Montelukast) vorsieht (EBMT Handbook, Kapitel 44).

Zweit- und Folgelinientherapien bei Steroid-Refraktärität

Das erfolgreiche Ansprechen auf die Steroidtherapie in der ersten Therapielinie wird bei circa 50 % der Patienten beobachtet (Steroid-sensitive cGvHD). Die andere Hälfte der Patienten zeigt eine Steroid-refraktärität (SR-cGvHD), die definiert ist als:

- I. Progress der Symptome unter einer täglichen systemischen Prednisolon-Dosis von ≥ 1 mg/kg KG/d innerhalb der ersten 1-2 Wochen oder
- II. fehlendes Ansprechen unter ≥ 0.5 mg/kg KG/d innerhalb der ersten 1-2 Monate.

Von der Steroidrefraktärität wird die Steroidabhängigkeit unterschieden, die ein Wiederauftreten der zuvor kontrollierten cGvHD-Symptome bei Reduktion der Dosis unter eine Konzentration von 0.25 mg/kg KG/d in mindestens zwei separaten Versuchen innerhalb von 8 Wochen bedeutet. Unter einer Steroidintoleranz versteht sich die Notwendigkeit einer Therapieumstellung aufgrund nicht tolerabler Toxizität (z. B. Diabetes mellitus, unkontrollierte Infekte, Steroid-induzierte Psychose, avaskuläre Nekrosen) (Schoemans et al. 2018). Daneben weisen weitere Faktoren (u. a. neue oberflächliche oder tiefe kutane Sklerosen, Abfall des forcierten expiratorischen Ein-Sekunden-Volumens (FEV1) um ≥ 10 %) auf ein Erstlinientherapieversagen hin. Das Auftreten o.g. Kriterien sollte immer zu einer Therapieumstellung führen, da sonst sowohl die zunehmende Organschädigung durch die cGvHD als auch die Toxizität der Therapie zu einer Zunahme von Morbidität und Mortalität führen.

Im Mai 2022 hat die EMA (European Medicines Agency) mit Ruxolitinib (Jakavi®) erstmals ein Medikament für die Zweitlinientherapie bei chronischer GvHD zugelassen. Ruxolitinib ist angezeigt für die Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung und für Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen.

Tabelle Gesamtschweregrad der chronischen GvHD

	mild	moderat	schwer
Gesamt-schweregrad der cGvHD	1-2 Organe (außer Lunge), max. milde cGvHD (Grad 1)	≥3 Organe (außer Lunge), max. milde cGvHD (Grad 1) ODER	≥1 Organ, schwere cGvHD (Grad 3) ODER
		≥1 Organ (außer Lunge), max. moderate cGvHD (Grad 2) ODER	
		Lungen-cGvHD max. milde cGvHD (Grad 1)	Lungen-cGvHD moderate/schwere cGvHD (Grad 2-3)

Der Januskinase (JAK) 1/2-Inhibitor wird bereits seit mehreren Jahren in der Behandlung von Polycythemia vera (PV) und Myelofibrose (MF) erfolgreich eingesetzt. Die Zulassung in der cGvHD beruht auf den Ergebnissen der REACH3 Studie (Zeiser et al. 2021), die eine signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib in Kombination mit Steroiden gegenüber der Kontrollgruppe aus bester alternativ verfügbarer Therapie hinsichtlich bestem Gesamtansprechen (76.4 vs. 60.4%) und dem versagensfreien Überleben (FFS >18.6 vs. 5.7 Monate) zeigte. Die Einnahme erfolgt per os (10 mg, 2x täglich) und weist ein tolereables Sicherheitsprofil auf. Die häufigsten relevanten Nebenwirkungen betreffen die Hämatopoese (Anämie, Thrombopenie), die insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Zytopenie unter neu begonnener Ruxolitinib-Therapie eine engmaschige Überwachung und die bedarfsweise Anpassung der Ruxolitinib-Dosis erfordern. Ein erhöhtes Risiko besteht zudem für virale und Pilzinfektionen, welche in der Zulassungsstudie bei circa einem Drittel der Patienten auftraten. Dies sollte im Allgemeinen, aber insbesondere bei Patienten mit vorbekannter Infektanamnese (z. B. JC-, BK-, CMV-Reaktivierungen) zu besonderer Vorsicht und frühzeitiger Veranlassung weiterführender Diagnostik bei Auftreten von Beschwerden führen. Zudem muss auf eine konsequente Einnahme der antiinfektiven Prophylaxen (antiviral; anti-Pneumocystis Jirovecii, antifungal [bei Neutropenie und/oder Steroid-Dosen >0.5mg/kg KG/d]) geachtet werden. Die Beurteilung des Ansprechens sollte auch hier analog dem Vorgehen in der

Erstlinie erfolgen und einen zeitlichen Horizont von 4-8 Wochen berücksichtigen, der lediglich bei Progress der Symptome verkürzt werden sollte.

Neben Ruxolitinib besteht eine breite Erfahrung hinsichtlich der Behandlung der SR-cGvHD mittels extrakorporaler Photopherese (ECP) (Flowers et al. 2008). Das Prinzip dieses Verfahrens beruht auf der Fotoaktivierung von leukapheresierten Zellen mittels 8-Methoxypsoralen und UV-A Licht und der anschließenden Retransfusion. Beste Ergebnisse konnten hierbei für die mukokutane und gastrointestinale cGvHD mit Ansprechraten von 65-75 % erzielt werden. Aktuelle Studienergebnisse weisen darüber hinaus auf einen synergistischen Effekt von ECP und

Ruxolitinib hin (objektive Ansprechrate 74%, komplette Remissionen (CR) 9%), wobei keine additive Toxizität beobachtet wurde (Mass-Bauer et al. 2021). Ein weiterer positiver Aspekt der ECP ist neben einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil die Möglichkeit zur signifikanten Steroidreduktion, wohingegen ein stabiler venöser Zugang (bei insuffizientem peripherem Venenstatus Demers-Katheter) und häufige ambulante Termine (1x/Woche in den ersten 3 Monaten) notwendig sind.

Alle weiteren Zweit- und Folgetherapieoptionen werden außerhalb ihrer Zulassung eingesetzt (off-label-use). Daneben ist auch die beste Behandlungssequenz unklar und muss deshalb anhand Patienten-individueller Faktoren (z. B. Rezidiv-/Infektrisiko, Komorbiditäten, Compliance, Biologie der cGvHD, Verteilungsmusters der cGvHD) gewählt werden. Zu den alternativen Zweitlinientherapien gehört die Medikamentenklasse der mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus), die Ansprechraten bis circa 60 % (20 % CR) erzielen, jedoch zu Hyperlipidämie, Zytopenie und Mikroangiopathien führen können. Daneben haben auch Calcineurin-Inhibitoren (Tacrolimus, Cyclosporin A) einen Stellenwert in der Behandlung der SR-cGvHD, insbesondere in der Intention der Steroideinsparung. Zu den zu berücksichtigenden Nebenwirkungen gehören die renale Toxizität und die Steigerung des arteriellen Blutdrucks. In den USA (jedoch nicht in der EU) ist für die Behandlung der SR-cGvHD der Bruton-Tyrosinkinase Inhibitor (BTK-Inhibitor) Ibrutinib zugelassen, der insbesondere bei mukokutaner SR-cGvHD hohe Remissionsraten erzielt. Besondere Vorsicht gilt hier dem erhöhten Blutungsrisiko, aber auch der hohen Rate an Infektionen (Bakterien, Pilze). Weitere in fortgeschrittener Linie eingesetzte Substanzen umfassen u. a. Mycophenolat-mofetil, Rituximab, Imatinib, Belumosudil, Tocilizumab, Bortezomib, Pomalidomid und Cyclophosphamid (EBMT Handbook, Kapitel 44).

Fazit

Zusammenfassend handelt es sich bei der cGvHD um Fluch und Segen der allogenen Stammzelltransplantation. Während der mit der cGvHD assoziierte Graft-versus-Malignom-Effekt das Risiko für Rezidive signifikant senkt, kann insbesondere die schwere Verlaufsform der cGvHD zu erheblicher Morbidität und Mortalität führen. Daneben steht lediglich ein begrenztes Repertoire an zugelassenen Medikamenten zur Verfügung und die Rate der Therapieversager liegt bereits in der ersten Therapielinie bei 50 %. Um so entscheidender ist die frühzeitige Diagnose einer cGvHD und die zeitgerechte Eskalation der Therapie bei nicht adäquatem Ansprechen.

Da nahezu jedes Organsystem des Körpers von einer cGvHD betroffen sein kann, sind interdisziplinär besetzte und gut koordinierte Therapeutenteams für das erfolgreiche Management der cGvHD unerlässlich.

Informationen

■ Dr. med. Matthias Fante
 Prof. Dr. med. Daniel Wolff
 Klinik und Poliklinik für Innere
 Medizin III
 Hämatologie und Internistische
 Onkologie
 Universitätsklinikum Regensburg
 Franz-Josef-Strauß Allee 11
 93053 Regensburg
 www.ukr.de/innere-mezizin-3

Die Arbeitsgruppe chronische GVHD unter Leitung von Prof. Daniel Wolff betreibt zusammen mit dem Deutsch-Österreich-Schweizer GVHD-Consortium (www.gvhd.de) ein GVHD-Register, in dem der klinische Verlauf aller Patienten mit später akuter und chronischer GVHD dokumentiert wird.

Überblick Alagille-Syndrom

Diagnose und Therapie bei Kindern und Jugendlichen

Das Alagille-Syndrom (ALGS) ist eine genetisch bedingte Multiorganerkrankung mit großer Variabilität in Schwere und Verlauf. Diese seltene cholestatische Lebererkrankung präsentiert sich mit multiplen Symptomen wie Gelbsucht, häufig massivem Pruritus, Herzerkrankungen und Gesichtsdysmorphien. Ursache ist eine Mutation auf Chromosom 1 (NOTCH2) oder Chromosom 20 (JAG1). In schweren Fällen kann das Alagille-Syndrom zu Leberversagen und der Notwendigkeit einer Lebertransplantation führen.

Einleitung

In der Erstbeschreibung durch Daniel Alagille (1925–2005, Paris-Sud) 1969 wurde eine Gruppe von 30 Patienten mit hypoplastischen intrahepatischen Gallenwegen charakterisiert, von denen die Hälfte auch extrahepatische Anzeichen einer syndromalen Erkrankung zeigte. Bis zur Entdeckung der genetischen Ursachen wurde die Diagnose „ALGS“ klinisch anhand zusätzlicher Kriterien und Fehlbildungen zum Leitbild der intrahepatischen Gallenganghypoplasie gestellt. Inzwischen umfassen die klinischen Kriterien 7 statt der ursprünglichen 5 Organsysteme, von denen mindestens 3 Organe beteiligt sein müssen (s. Tabelle 1). Die Diagnose ALGS sollte niedrigschwellig in Betracht gezogen werden und kann auch andere Organbeteiligungen umfassen, so finden sich nicht selten Xanthome der Haut oder auch Anzeichen exokriner Pankreasinsuffizienz.

Die Inzidenz wird klinisch im Rahmen neonataler Cholestaseabklärung mit 1:70 000 Lebendgeborenen angegeben, jedoch beträgt die wahre Inzidenz (geschätzt aufgrund von Geschwister- und Angehörigenuntersuchungen) der Mutationen im JAGGED1 (JAG1, 94–99%) und NOTCH2 Gen (1–4%) auf Chromosom 1 eher 1:30 000 Lebendgeborenen mit geringer Phenotyp-Genotyp Korrelation. So können, bei Mitgliedern der gleichen Familie mit der gleichen Mutation, unterschiedliche Organsysteme betroffen sein. In rund 50% der Fälle liegen

Neumutationen vor. Der betroffene Signalweg NOTCH ist essentiell für die embryonale Zelldifferenzierung und Organbildung, was die Vielzahl von Phänotypen und klinische Variabilität der Erkrankung erklärt.

Die Diagnosestellung erfolgt anhand der revidierten diagnostischen Kriterien wenn 4 oder mehr Major Kriterien erfüllt sind. Bei positiver Familienanamnese reicht der Nachweis einer JAG1 Mutation. Falls entweder eine Mutation oder Familienanamnese auffällig sind, reicht ein Major Kriterium für die Diagnose „Alagille-Syndrom“.



Prof. Dr. med. Jan de Laffolie

Therapie

Ziel der Therapie ist ein möglichst normales Wachstum und eine altersgerechte Entwicklung sowie die Kontrolle von Symptomen und Vermeidung von Komplikationen. Wie im Folgenden dargestellt, ist hierzu unbedingt ein multidisziplinäres Team zur Leitlinien-gerechten, Patienten- und Familienzentrierten Versorgung erforderlich. Essentielle Komponenten sind neben Neonatologie, Pränatalmedizin und Humangenetik eine exzellente Kinderkardiologie und Kinderkardiouchirurgie, entsprechend spezialisierte Intensivmedizin, Kinderchirurgie, -radiologie, Kindergastroenterologie und -nephrologie, Kinderneurologie, spezialisierte augenärztliche Versorgung, aber auch psychosoziale Unterstützung, Physiotherapie, Ernährungstherapie und pädagogische Teammitglieder.

Korrigierende Herzoperationen müssen früh durchgeführt werden und sind dennoch mit inferiorer Outcome verbunden, im Vergleich zu Kindern ohne ALGS. Die Herzbeteiligung ist der wichtigste Bestandteil früher Mortalität, so wird das 6-Jahres-

Tabelle 1
Beteiligung der Organsysteme

Organsystem	Beteiligung im Rahmen des Alagille-Syndroms
Major Kriterien	
Leber (75–100%)	Rarefizierung der Gallenwege, im Verlauf Splenomegalie
Gesicht (70–98%)	Typische Facies (Hypertelorismus, breite Stirn, tiefliegende Augen, schmales Kinn)
Skelett (33–87%)	Wirbelkörperfehlbildungen/Schmetterlingswirbel, Klindaktylie, kurze distale Phalangen, Ulnahypoplasie
Auge (56–88%)	Embryotoxon posterior (78–88%), N. opticus Drusen
Herz (85–98%)	Herzvitien, Stenose der Pulmonalarterien oder Fallot Tetralogie, andere Gefäßfehlbildungen, Herzrhythmusstörungen
Knochen (33–87%)	Karniosynostose, hohes Frakturrisiko, gestörte Knochenmineralisation
Nieren (19–73%)	Nierenhypoplasie, Harntransportstörung, Zysten, renal tubuläre Azidose, Hypertension, Nierenarterienstenose
Gefäß (4–38%)	Intrakranielles oder intraabdominelles Aneurysma, Moya-Moya
Kein Major Kriterium	
Entwicklung	Verzögerte Pubertätsentwicklung, Wachstumsrestriktion Ggfs. Entwicklungsverzögerung von Intelligenz und Grobmotorik

Genetisch

- Alagille
- Trisomie 21
- Williams Syndr.
- Peroxisomale Erkrankungen

Metabolisch

- A1-Antitrypsin Mangel
- Panhypopituitarismus
- Cystische Fibrose (CF)

Infektion

- CMV
- Röteln
- Syphilis

Immundysregulation

- HLH
- Sklerosierende Cholangitis
- Graft vs Host Disease
- Chronische Abstoßung

Sonstige

- Medikamenteninduziert
Spätzeichen einer
Gallengangsatresie

überleben mit 40% mit Herzfehlern und 95% ohne solche angegeben. Die Situation des rechten Herzens und eine möglicherweise vorliegende Trikuspidalinsuffizienz und pulmonale Hypertonie beeinträchtigen die Möglichkeit zur Lebertransplantation oder stellen sogar Kontraindikationen dar.

Substitution fettlöslicher Vitamine

Die unzureichende Resorption fettlöslicher Vitamine kann schon im ersten Lebensjahr zu schweren Komplikationen wie Blutungen führen, hat aber auch erhebliche langfristige Konsequenzen, wie Wachstumsstörung und ein erhöhtes Frakturrisiko.

Die übliche Supplementierung wird mit mindestens 2000 IE Vitamin D (50-100mg/kgd) und Calcium phosphorus (25- 50 mg/kgd) durchgeführt. Bei Säuglingen unter 10 kg Körpergewicht sind 5000 IE Vitamin A täglich indiziert, über 10 kg schwere Kinder erhalten 10 000 IE Vitamin E mit 15- 25 U/kgd und Vitamin K 2.5 – 5mg/kgd. Die Dosierungen oraler wasserlöslicher Vitamine werden oft verdoppelt. Die Vitaminsubstitution wird mittels Laborparametern angepasst.

Eine gezielte Ernährungstherapie erfolgt mit 130% der sonst altersentsprechend empfohlenen Energie- und Proteinzufuhr mit 30% der Kalorien aus Fett durch medium chain triglycerides (mittelkettige Fettsäuren MCT). Die neurokognitive Entwicklung von Patienten mit ALGS ist am stärksten eingeschränkt im Vergleich zu anderen cholestatischen Erkrankungen.

Wichtig! Die extrahepatische Gallengangsatresie ist eine wichtige Differentialdiagnose zum Alagille-Syndrom, da beide Erkrankungen in ähnlicher Altersgruppe mit entfärbten Stühlen, hoher GGT und oft hypoplastischer Gallenblase assoziiert sind. Eine Hepatoportoenterostomie bei ALGS-Patienten ist mit schlechtem Outcome assoziiert.

Behandlung der Cholestase

Eine Vielzahl von Patienteltern gab in einer Befragung von 2019 an, unzufrieden mit den therapeutischen Möglichkeiten zu sein (42%). Insbesondere die Pruritus-therapie wurde von vielen als vollkommen

unwirksam eingeordnet (Patient Family Survey 2019, Sanchez et al 2021).

Hier werden neben **Ursodesoxycholsäure (UDCA)** häufig Cholestyramin, Rifampicin, Ondansetron oder Naltrexon und mittlerweile Maralixibat eingesetzt, hier geben neue Therapieoptionen Hoffnung.

UDCA wird schon seit Jahrzehnten in cholestatischen Lebererkrankungen im Kindesalter eingesetzt. Es handelt sich um eine hydrophile Gallensäure, deren ursprüngliche Zulassung der medikamentösen Therapie von Cholesteringallensteinen galt. Verdrängung hydrophober Gallensäuren und deren toxischer Metabolite durch die hydrophile Gallensäure wurde als ursprünglicher Mechanismus nicht bestätigt, vielmehr führt UDCA zu Cholereseis, vermutlich durch vermehrte Chlorid- und Bicarbonatsekretion in die Gallenflüssigkeit und veränderter Expression wichtiger Gallensäuretransporter wie BSEP und MDR3.

Bei Erwachsenen mit primär sklerosierender Cholangitis (PSC) führte eine hochdosierte (28-30mg/kgd) Therapie mit UDCA zu vermehrten Komplikationen inklusive portaler Hypertension und Notwendigkeit zur Lebertransplantation.

Cholestyramin oder andere Gallensäurebinder werden off label bei einer Vielzahl cholestatischer Lebererkrankungen im Kindesalter eingesetzt. Die ursprüngliche Entwicklung zielte auf die Behandlung der Hypercholesterolemie. Die Studienlage zur langfristigen Krankheitsbeeinflussung ist uneinheitlich, Cholestyramin hat aufgrund jahrzehntelanger Erfahrung ein gutes Sicherheitsprofil, allerdings sind gastrointestinale unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Bauchschmerzen, Durchfall, Blähungen und Verstopfung häufig und die Aufnahme relevanter Mengen oft schwierig. Ausserdem kann Cholestyramin die Aufnahme fettlöslicher Vitamine reduzieren, was durch entsprechendes Monitoring überwacht werden muss. In Tiermodellen von PSC und PFIC3 scheinen auch positive Effekte jenseits der vermehrten Gallensäureausscheidung zumindest prinzipiell möglich.

Rifampicin, ein Antibiotikum aus dem Bereich der tuberkulostatischen Therapie, wird häufig off label bei Kindern mit cholestatischer Hepatopathie eingesetzt. Als starker Agonist am PXR-Rezeptor induziert Rifampicin hepatische Transportproteine und Enzymsysteme inklusive dem Cytochrom P450 System. Die Aktivierung von PXR kann auch zu milderer Toxizität der Gallensäuren führen durch Suppression

Tabelle 2: Medikamente beim Alagille-Syndrom

UDCA	Choloretisch, hepatoprotektiv
Cholestyramin	Gallensäurebinder
Rifampicin	Induktion Cytochrom P450, 6-a-Hydroxylierung
Phenobarbital	Choloretisch, Induktion Mikrosomen
Maralixibat	IBAT Inhibitor
Naltrexon	Opiat Antagonist
Ondansetron	5 HT3 Inhibitor

von CYP7a1, Induktion OATP2 und MRP2 und Induktion von CYP3A. Die Wirkung ist nicht final aufgeklärt, auch eine Beeinflussung des Darmmikrobioms und der hier veränderten Metabolisierung von Gallensäuren kann eine zentrale Rolle spielen.

IBAT-Inhibitoren

Maralixibat hemmt den sogenannten apical sodium dependent bile acid transporter (ASBT) oder auch ileal bile acid transporter (IBAT), der für die Wiederaufnahme von Gallensäuren aus dem terminalen Ileum und deren Rezirkulation zur Leber (enterohepatischer Kreislauf) erforderlich ist.

Im 4. Quartal 2022 wurde Maralixibat von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) für die Behandlung von cholestatischem Pruritus beim Alagille-Syndrom für Patienten ab zwei Monaten zugelassen. In den Zulassungsstudien wurde eine signifikante Reduktion der Serumgallensäuren und des Pruritus beschrieben, im Follow up nach 48 Wochen auch ein Fortbestehen der Reduktion sowie Verbesserung von Xanthomen und gesundheitsbezogener Lebensqualität (health related Quality of Life, HRQoL).

Chirurgische Optionen

Partielle externe Gallenausleitung (partial external biliary diversion, PEBD), also die Ableitung eines Teils der Gallenflüssigkeit zur Körperoberfläche, führt zu einer Reduktion von Pruritus und Xanthomen, hat aber keine Wirksamkeit auf transplantatfreies Überleben (Mattei et al 2006, Wang et al 2017). In seltenen Situationen wurde auch Plasmapherese mit gutem Erfolg für begrenzte Zeit durchgeführt, allerdings ohne langfristige Besserung.

Lebertransplantation

Oft wird eine Tendenz zum rascheren Progress zum chronischen Leberversagen bei Patienten mit persistierendem Bilirubin über 6,5mg/dL und Cholesterolemie über 225 mg/dL beschrieben. Andere Indikationen umfassen unerträglichen Pruritus sowie akzidentielles HCC im Follow up. Dies sollte insbesondere bei persistierend erhöhten alpha fetoprotein (AFP) Werten intensiv gesucht werden.

Nur eine Minderheit der Patienten mit Alagille-Syndrom bedürfen in der frühen Kindheit einer Lebertransplantation (20-30%), allerdings wird das transplantationsfreie Überleben mit 18 Jahren mit 24% angegeben (Kamath et al 2020) mit hoher Sterblichkeit auf dem Weg zur Transplantation und auch danach, insbesondere bei neonatalem ALGS. Nur ein Teil dieser Übersterblichkeit kann durch die ebenfalls häufigen renalen Komplikationen in vorgeschädigten oder fehlgebildeten Nieren erklärt werden, eine konsekutive Niereinsuffizienz mit Notwendigkeit der Nierentransplantation ist häufig beschrieben. (Olyaei et al, 2001) Patienten mit ALGS sollten für nieren-schonende Immunsuppression nach Lebertransplantation evaluiert werden.

Gentherapie

Mit der Aufklärung der genetischen Grundlage für ALGS und den Erfahrungen mit anderen monogenetischen Erkrankungen, wird der Ruf nach modernen kausalen Therapieverfahren laut, insbesondere der Therapie mit Antisense-Oligonukleotiden und Gentherapie.

JAG1 gehört als transmembranöser Ligand zum NOTCH Signalweg. Bereits der Verlust eines JAG1 Allels führt über eine Verminderung des Proteins zu einer relevanten Rarefizierung der Gallengänge, wie in ALGS bekannt (Hofmann et al 2010). Es sind Mutationen in allen 26 Exonen bekannt, ein relativ früher Abbruch führt in 83% der bekannten Mutationen zum klinischen Bild. Im Gegensatz hierzu werden NOTCH2 Varianten erheblich seltener bei ALGS-Patienten gefunden (ca 3%, Gilbert et al 2019).

Der Versuch einer exogenen Zufuhr von JAG1 birgt große Gefahren, indem über die Funktion des Notch-Signalwegs in der Zell-basierten Kontaktinhibition und Proliferation von einer solchen Therapie ein starkes Risiko für Hyperplasie und Karzinogenese ausgehen kann (Aster et al 2017).

Aufgrund der großen Variabilität und der dargestellten Gefahr des Überschreitens des Risiko-Nutzen- Optimums durch Induktion einer Karzinogenese mit Gentherapie oder JAG mRNA versprechen Entwicklungen mit Patienten-spezifischen induzierten pluripotenten Stammzellen (sog iPSC) und Leberorganoide eine genauere Abstimmung möglicherweise verschiedener medikamentöser Angriffsmechanismen. Dabei können iPSC aus Fibroblasten oder peripherem Blut gewonnen werden und entsprechend differenziert eine Evaluation Patienten-spezifischer therapeutischer Strategien ermöglichen. Im Bereich der Mukoviszidose ist mittels Organoidmodellen von mutations-spezifischen iPSC-Linien die Identifikation neuer mutations-spezifischer Therapieoptionen mit großem klinischen Erfolg gelungen, prinzipiell scheint dies auch bei ALGS-Patienten möglich.

Zusammenfassung

Mit adäquater multidisziplinärer und früh durchgeführter Versorgung können bei betroffenen Patienten inzwischen eine akzeptable Prurituskontrolle sowie Vermeidung oder Verzögerung von Krankheitskomplikationen erreicht werden. Neu zugelassene Medikamente haben ihren Stellenwert in der Behandlung des Alagille-Syndroms. IBAT-Inhibitoren sind nach bisher vorliegenden Daten bei den meisten Kindern gut wirksam. Die große phänotypische Variabilität der Erkrankung wird sicher weiter eine bedeutende Rolle spielen.

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

Der plötzliche Epilepsietod:

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) und SUDEP-Prävention

Der plötzliche Epilepsietod oder „SUDEP“ als Akronym für ‚sudden unexpected death in epilepsy‘ bezeichnet den Tod eines Menschen mit Epilepsie, der nicht durch Ursachen wie Verletzung, Ertrinken, Status epilepticus, Suizid oder Intoxikation bedingt ist und bei dem durch eine Autopsie keine andere offensichtliche Todesursache identifiziert werden kann.

Es wurden unterschiedliche Ursachen des SUDEP postuliert. Als Hauptmechanismus wird eine frühe anfallsgetriggerte Hemmung der Hirnstammaktivität gesehen, die von einer postiktualen Atemstörung mit Hypoxie gefolgt wird und sekundär in eine terminale Asystolie übergeht. Bei der MORTEMUS-Studie (mortality in epilepsy monitoring unit study) wurden weltweit Daten von SUDEP-Fällen während einer Langzeit-Video-EEG-Ableitung mit simultanem EKG in einem Epilepsiezentrum eingeschlossen. In allen SUDEP-Fällen trat der Tod nach einem fokal- oder generalisiert beginnenden generalisierten tonisch-klonischen Anfall (GTKA) auf (meistens nachts). Bereits innerhalb der ersten Minuten nach einem Anfall kam es zu einer Depression kardiorespiratorischer Aktivität mit Apnoe, dann Bradykardie bzw. Asystolie. Circa 70 % der an SUDEP Verstorbenen werden in Bauchlage vorgefunden, wobei die Drehung in die Bauchlage zum Teil erst im Anfall geschieht. Die Bauchlage wurde durch das Risiko einer postiktualen Verlegung der Atemwege als Risikofaktor für SUDEP diskutiert.

Es sei erwähnt, dass es SUDEP-Fälle gibt, bei denen kein eindeutiger zeitlicher Zusammenhang mit epileptischen Anfällen hergestellt wurde. Somit besteht weiterhin der Bedarf, Risikofaktoren und andere pathophysiologische Abläufe zu eruieren.

Prävalenz

SUDEP betrifft jedes Jahr einen von 1000 Menschen mit Epilepsie, und circa 2/3 aller SUDEP-Todesfälle treten nachts auf. Neuere Studien sehen keinen Unterschied in der Prävalenz bei Kindern und Erwachsenen. Bei Menschen mit im Kindesalter beginnenden Epilepsien beträgt das Lebenszeitrisiko an SUDEP zu versterben 7-8 %, und ein Großteil der SUDEP-Fälle ereignet sich bis zum 40. Lebensjahr.

Das SUDEP-Risiko wird bei Menschen mit schwerer, medikamentenrefraktärer Epilepsie als noch höher eingeschätzt, bis zu 9,3 pro 1000 Patienten pro Jahr. Im Kindesalter ist das SUDEP-Risiko bei bestimmten entwicklungsbedingten und epileptischen Enzephalopathien (DEE; engl. developmental epileptic encephalopathies) besonders hoch, u. a. bei Varianten in den Genen *SCN1A*, *SCN2A*, *SCN8A* und *STXBP1*. Circa 17 % aller Patienten mit Dravet-Syndrom versterben bis zum 20. Lebensjahr, und circa die Hälfte der Todesfälle sind auf SUDEP zurückzuführen.

SUDEP kann aber auch bei bisher als ‚benigne‘ bezeichneten Epilepsien

wie beispielsweise der selbstlimitierenden Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes (SeLECTS, Rolando-Epilepsie) vorkommen. Menschen mit SeLECTS haben nicht selten fokal-beginnende GTKA, gerade in den frühen Morgenstunden, was an sich bereits ein Risiko darstellt. Darüber hinaus kann SUDEP auch die Manifestation einer Epilepsie darstellen.

Risikofaktoren

Als Hauptrisikofaktor für SUDEP wurde in mehreren Studien das Vorhandensein fokal-eingeleiteter oder generalisiert beginnender generalisierter tonisch-klonischer Anfälle herausgearbeitet (Tabelle). Das SUDEP-Risiko scheint mit der Frequenzzunahme der GTKA zu steigen. Entsprechend ist eine schlechte Einstellung einer Epilepsie ein Risikofaktor, d. h., das Vorliegen einer medikamentenrefraktären Epilepsie, eine geringe Therapieadhärenz und Phasen in denen Medikation ausgeschrieben/umgestellt werden.

Nächtliche GTKA und eine fehlende Supervision eines Menschen mit Epilepsie in der Nacht sind mit besonders hohem SUDEP-Risiko verbunden. In einer nationalen Studie aus Schweden, wurde diese Konstellation bei circa 2/3 aller SUDEP-Todesfälle dokumentiert.

Weitere Risikofaktoren stellen Drogenabusus und Alkoholabhängigkeit, postiktuale zentrale Apnoen und niedrige Apgar-Werte bzw. Hypotrophie (SGA, small for gestational age) dar.

SUDEP und das Herz

Die Definition von SUDEP schließt einen plötzlichen Herztod per se aus. Dennoch wird in unterschiedlichen Studien eine kardiale Beteiligung bei SUDEP diskutiert. Menschen mit Epilepsie haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine dreifach erhöhte Inzidenz für einen plötzlichen Herztod; in 66 % fand der Herzstillstand ohne Zusammenhang mit einem epileptischen Anfall statt. Unter dem Begriff

Tabelle: Risikofaktoren für SUDEP und Präventionsmaßnahmen

Tabelle 1. Risikofaktoren für SUDEP

- Generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA)
- Nächtliche Anfälle
- Medikamenten-refraktäre Epilepsie
- Vorliegen bestimmter genetischer Epilepsien (u.a. DEEs wie Dravet-Syndrom)
- Malcompliance bzgl. Epilepsitherapien
- Fehlen einer insbesondere nächtlichen Supervision
- Drogenabusus
- Genetische Faktoren
- Kardiale Faktoren? (Zusammenhang noch nicht geklärt)



Prof. Dr. med.
Angela M. Kaindl

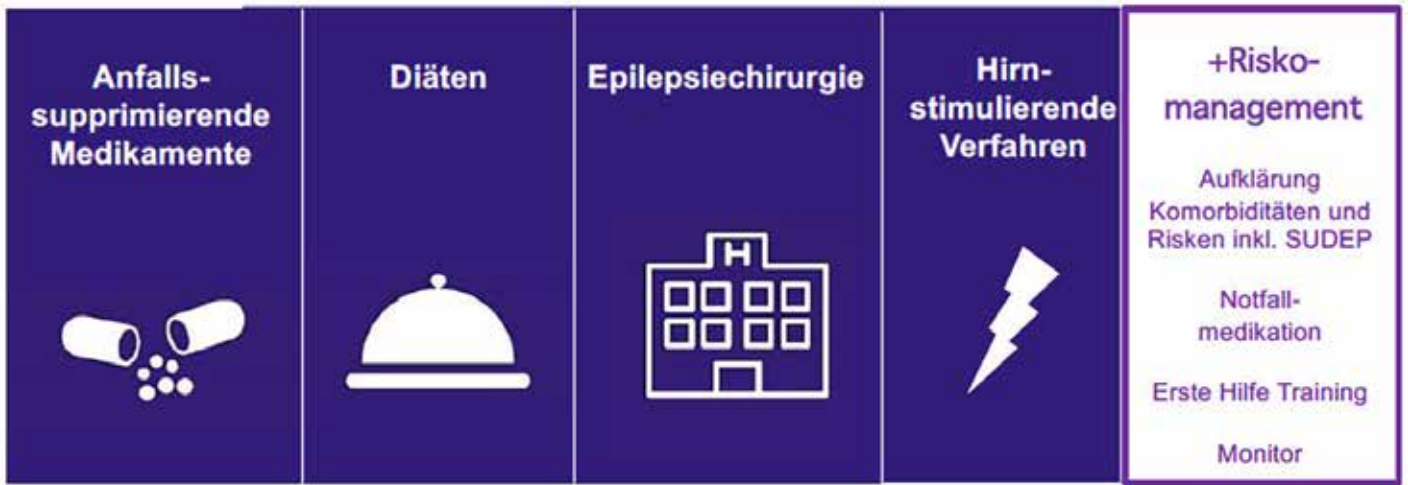


Abbildung 1: Hauptsäulen der Epilepsitherapie

„epileptic heart“ wird das Konzept eines Herz- und Koronargefäßschadens durch eine langanhaltende Epilepsie als Folge wiederholter Katecholaminanstiege und Hypoxien/myokardiale Ischämien mit sekundären Fibrosierungen zusammengefasst, die dann zu einer elektrischen und mechanischen kardialen Dysfunktion führen können. In Zusammenhang mit Anfällen wurde ventrikuläre Fibrillation bei Patienten mit SUDEP und Beinahe-SUDEP beschrieben. Auch anfalls-supprimierende Medikamente wie beispielsweise Natriumkanalblocker wurden mit der Entstehung kardialer Arrhythmien in Verbindung gebracht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod unter der Einnahme von Carbamazepin und Gabapentin. Auf Grund der Datenlage mit fraglicher kardialer Beteiligung empfehlen manche Autoren neben der Ableitung von Routine-Elektrokardiogrammen auch die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (HFV) mittels Langzeit-EKG. In sieben Studien wurden veränderte HFV-Parameter bei insgesamt 72 SUDEP-Fällen identifiziert, wobei weitere Studien notwendig sind, um dieser Vermutung weiter nachzugehen.

Genetische Faktoren

Genetische Faktoren (Genvarianten, Polygene Riskscores) können das SUDEP-Risiko beeinflussen, allerdings ist die Interpretation der Datenlage schwierig. Es stellt eine wissenschaftliche bzw. differentialdiagnostische Herausforderung dar, den Einfluss einer Genvariante auf das SUDEP-Risiko – unabhängig vom Risiko schwerer Anfälle – zu differenzieren. Dennoch sollte das Vorhandensein einer genetischen Disposition mit erhöhtem SUDEP-Risiko berücksichtigt werden.

Es wurde ein Zusammenhang zwischen dem plötzlichen Epilepsietod und dem plötzlichen Herztod postuliert. Bei SUDEP-Verstorbenen wurden Genvarianten identifiziert, die mit Herzerkrankungen, insbesondere solchen mit dem plötzlichen Herztod, in Verbindung stehen (SCN5A, KCNQ1, KCNH2, RYR2). Während es von der kardiologischen Gesellschaft Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei plötzlichem Herztod gibt, fehlen solche Empfehlungen beim plötzlichen Epilepsietod. Es sollte auch bei SUDEP-Verstorbenen eine genetische Abklärung angestrebt werden.

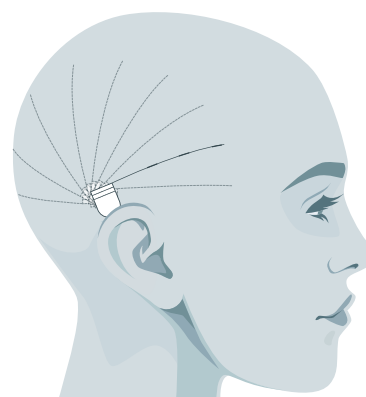


Abbildung 2: Langzeit EEG-Monitoring
Das Implantat (rechts) kommuniziert mit dem tragbaren externen 24/7 EEG-Gerät, welches das aufgezeichnete EEG empfängt und speichert. Die Daten werden auf ein Tablet übertragen und können vom Behandler eingesehen werden. Der 24/7 EEG-Rekorder zeichnet die EEG-Daten des Patienten bis zu 15 Monaten kontinuierlich auf. (Copyright: UNEEG medical)



SUDEP-Prävention

Aufklärung, Therapieoptimierung zur Anfallskontrolle, Anfallsüberwachung und Kenntnisse zum Vorgehen im Notfall sind nach gegenwärtigem Kenntnisstand die wichtigsten Faktoren, um SUDEP zu vermeiden (Tabelle).

In den letzten Jahren konnte zwar ein Wandel in der SUDEP-Aufklärung erreicht werden, dennoch sind leider weiterhin viele Patienten mit Epilepsie oder deren Angehörige nicht ausreichend informiert und geschult. Alle Patienten mit Epilepsie und auch deren Angehörige sollten bei Diagnosestellung über die Erkrankung inkl. Diagnostik und Therapiemöglichkeiten sowie mögliche Komplikationen insbesondere SUDEP aufgeklärt werden.

Eine effektive Anfallskontrolle oder eine Heilung der Epilepsie ist angesichts des Zusammenhangs zwischen dem Auftreten epileptischer Anfälle und SUDEP essentiell.

Wichtig für die Optimierung der Epilepsitherapie ist das Erkennen von Anfällen, wobei Erwachsene nur circa 50 % ihrer Anfälle korrekt erkennen und dokumentieren. Dies ist erschreckend, da die meisten Medikamentenstudien auf Anfallskalendern basieren. Für den Betroffenen stellt das Nichterkennen von Anfällen ein besonderes Risiko dar. In diesen Fällen kann weder die Therapie optimiert werden noch professionelle oder private Hilfe in Anspruch genommen werden, um auch auf nicht erkannte Anfälle adäquat reagieren zu können.

Letzteres betrifft vor allem – aber nicht nur – alleinlebende Erwachsene, die Ihre Anfallsfrequenz möglicherweise falsch einschätzen und unbeobachtet epileptische Anfälle haben.

In Deutschland stehen unterschiedliche Systeme für ein Monitoring von Epilepsie-Patienten zur Verfügung.

CE-zertifizierte Systeme für ein langfristiges EEG-Monitoring mit subkutanen Implantaten sind seit 2019 verfügbar. Mit Hilfe dieser Systeme können Anfälle aufgezeichnet werden, was neben der Anfallskontrolle auch als Basis für eine Modifizierung der Epilepsitherapie herangezogen werden kann (Abbildung 2).

Eine Supervision, gerade die nächtliche Überwachung von Anfällen mittels technischer Hilfsmittel oder die nächtliche Anwesenheit einer anderen Person, ist ein weiterer Faktor, der das SUDEP-Risiko senkt. Es besteht die Möglichkeit von Cosleeping (Teilen eines Bettes), Teilen eines Zimmers/einer Wohneinheit oder die Verwendung medizinischer Geräte. Bezugspersonen von Menschen mit Epilepsie sollten aufgefordert werden, Reanimationsschulungen zu besuchen, da eine rasch einsetzende kardiopulmonale Reanimation innerhalb von wenigen Minuten nach Anfallsende nach der MORTEMUS-Studie SUDEP verhindern kann

Fazit

- SUDEP betrifft jedes Jahr ca. 1 von 1000 Menschen mit Epilepsie.
- Alle Menschen mit Epilepsie und Ihre Bezugspersonen sollten über SUDEP und Maßnahmen zur Prävention informiert werden.
- Bei SUDEP kommt es nach einem Anfall zur Hirnstammdepression mit sekundärer Hypoventilation, Hypoxie und schließlich Asystolie.
- SUDEP-Risikofaktoren sind vor allem fehlende Anfallsfreiheit, fehlende Therapieadhärenz, Vorhandensein von GTKA, nächtliche Anfälle, fehlende nächtliche Supervision.
- Genetische Faktoren können eine ursächliche Rolle bei SUDEP spielen.
- Es besteht noch erheblicher Forschungsbedarf, um den Pathomechanismus von SUDEP zu verstehen, klinische Prädiktoren und Biomarker zu identifizieren und die Prävention zielgerichteter voranzutreiben.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Angela M. Kaindl
Direktorin Klinik für Pädiatrie mit
Schwerpunkt Neurologie
Leiterin Sozialpädiatrisches Zentrum
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
www.charite.de
https://epilepsie.charite.de

■ Oskar Killinger Stiftung
Stop SUDEP Kampagne
Dr. Iris-Maria Killinger
Dr. Johann Killinger
Am Sandtorkai 48
20457 Hamburg
www.sudep.de
www.oskarkillinger.org

Therapie der Überaktiven Blase

Einleitung

Bis in die 1960-iger Jahre standen für die Therapie der Überaktiven Blase (ÜAB, engl. overactive bladder syndrome, OAB) nur wenige Wirkstoffe zur Verfügung. Während anfänglich noch mit „tinctura opii“, Scopolamid oder dem inzwischen vom Deutschen Markt verschwundenen Emepromiumbromid behandelt wurde, gelangten in kurzer Zeit verschiedene potente Anticholinergika auf den internationalen Markt. Darunter befand sich auch sehr früh mit Trosipiumchlorid eine deutsche Entwicklung (Erstbeschreibung durch die beiden Chemiker Heinz Berthold von der Firma Dr. Robert Pflieger und Wolfram Schulz von der Firma Madaus & Co). Patentrechtlich angemeldet wurde Trosipiumchlorid bereits im Jahre 1963! Bis heute hat sich Trosipiumchlorid in der Behandlung der ÜAB bewährt. Das Alleinstellungsmerkmal des Wirkstoffs ergibt sich aus seiner besonderen Struktur als quartäres, hydrophiles Amin mit positiver Ladung.

Definition der Überaktiven Blase

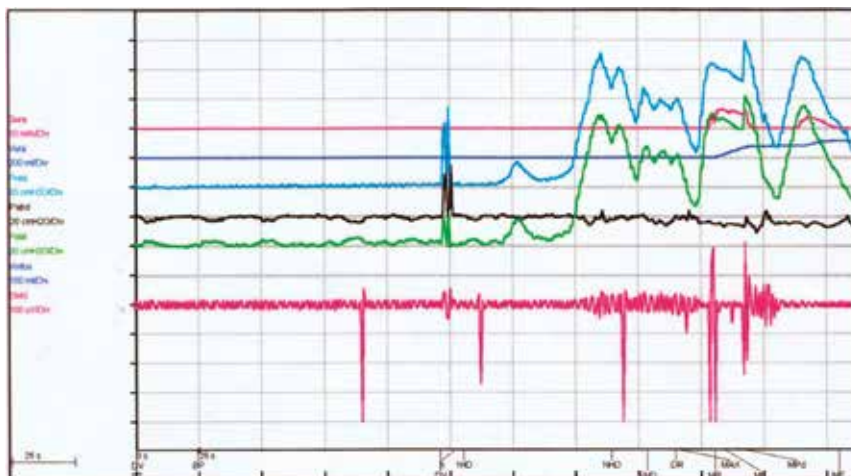
Seit 2003 wird von internationalen Fachgesellschaften die Überaktive Blase als Symptomkomplex aus Pollakisurie, Nykturie, imperativem Harndrang mit und ohne Urinverlust definiert. Wichtiger noch als die Eckpunkte dieser symptomatologisch orientierten Definition waren die im Nebensatz definierten Ausschlusskriterien: In Abwesenheit einer Infektion oder einer anderen Ätiologie.

Neben akuten oder chronischen bakteriellen Harnblasen- oder Harnröhrenentzündungen können somit das benigne Prostatasyndrom, eine Harnröhrenenge, eine Bestrahlung des kleinen Beckens, Blasentumore, Steine und andere Erkrankungen des Harntraktes oder der steuernden neuronalen Elemente entsprechende Symptome hervorrufen. Streng genommen sollte also nicht nur sprachlich eine „ÜAB-Symptomatik bei radiogener Zystitis“ von der „idiopathischen ÜAB“ (ohne erkennbare Ursachen) von einer „neurogenen ÜAB“ unterschieden werden. Diese Betrachtungsweise zielt natürlich auf klinisch detektierbare Erkrankungen; Störungen in der Rezeptorverteilung oder -dichte der Harnblase, die neben altersstrukturellen Störungen der Detrusormuskulatur für das Entstehen einer „idiopathischen“ ÜAB verantwortlich sein können.

Prävalenz, Tabuisierung, Lebensqualität

Die Betrachtung von Prävalenzzahlen gestaltet sich insofern schwierig, da die Methodologie einen entscheidenden Einfluss auf die Höhe der angegeb-

Zystometrie/Flow 50 ml/min#2



nen Prävalenz hat. Nicht jeder Patient, der entsprechende Symptome (ohne eingehende medizinische Untersuchung) angibt, fällt unter die Definition der ÜAB. Dies mag auch erklären, warum zwar übereinstimmend die Prävalenz der ÜAB mit rund 15 % der Erwachsenen in westlichen Industrieländern angegeben wird, diese jedoch bei Frauen häufiger vorkommt. Hier muss kritisch hinterfragt werden, ob bei Männern mit Miktionsbeschwerden nicht eher und voreilig ein benignes Prostatasyndrom diagnostiziert wird bzw. eine ÜAB differentialdiagnostisch ganz einfach nicht bedacht wurde.

Die ÜAB ist von allen Inkontinenzformen mit dem höchsten Leidensdruck verbunden. Insbesondere das Gefühl „dem Harndrang ausgeliefert zu sein“ führt zu relevanten Einschränkungen der Lebensqualität. Der klinische Alltag lehrt, dass diese messbaren Veränderungen zu einschneidenden Reaktionen seitens des Patienten führen. So sind depressives Verhalten, Rückzug aus dem sozialen Leben und habituelles Dursten nur einige der aus einer ÜAB resultierenden Folgen. Das Thema ist schambesetzt und führt in vielen Fällen zu einer unqualifizierten aber ubiquitär verfügbaren Selbstversorgung mit aufsaugenden Hilfsmitteln. Es dauert durchschnittlich 9 Jahre, bis sich der betroffene Patient in ärztliche Behandlung begibt.

Diagnostik

Übereinstimmend fordern Leitlinien wie die Leitlinie Harninkontinenz der Frau (Reg. Nr. 015-091) oder die Leitlinie Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten (Reg. Nr. 084-001) vor einer Therapie lediglich eine Basisdiagnostik aus Anamnese (ggf. erweitert durch ein Miktionsstagebuch), einer Urinuntersuchung zum Infektauschluss und eine Restharnsonographie. Spezielle invasive Maßnahmen

Abbildung 1: Urodynamische Messung bei ÜAB

Nach initialer druckarmer Urinspeicherung tritt eine „instabile“, d. h. nicht willentlich ausgelöste Detrusorkontraktion auf, die gefolgt ist von einer vermehrten Beckenbodenaktivität als Haltemanöver.

(© Prof. Andreas Wiedemann)



Prof. Dr. med. Andreas Wiedemann

sind dann erforderlich, wenn die Basisdiagnostik entsprechende Hinweise liefert, eine Primärtherapie versagt hat, die Inkontinenzform nicht genau festzulegen ist oder eine komplexe Vorgeschichte vorliegt. Zur erweiterten Diagnostik gehört u. a. die urodynamische Messung mit intravesikal bzw. rektal liegenden Messkathetern und Beckenboden-EMG-Klebe-Elektroden, was Aufschluss über die Harnblasenkapazität und die intravesikalen Drücke liefert (Abb. 1) und die Zystoskopie.

Therapie

In der Behandlung der Überaktiven Blase stehen initial Lebensstilmodifikationen im Vordergrund. Eine Trinkmengenregulation, der Verzicht auf Koffein-haltige Getränke, Harndrangvermeidungsstrategien und ein Beckenbodentraining, das über hemmende Rückenmarksimpulse auch den Detrusor inhibiert, stehen am Beginn einer jeden Therapie.

Häufig reichen diese Maßnahmen jedoch nicht aus, um eine Symptomkontrolle zu erlangen. So wird häufig auch früh und unter Umständen begleitend eine medikamentöse Therapie mit in der Regel Anticholinergika eingeleitet. Von den zur Verfügung stehenden Substanzen gehören alle mit Ausnahme von Trosipiumchlorid zur Gruppe der tertiären Amine (Abb. 2).

Alle Anticholinergika sind in ihrer Wirkung gegenüber Placebo vergleichbar wirksam und besitzen ein ähnliches Nebenwirkungsprofil. Aus der Hydrophilität von Trosipiumchlorid ergeben sich jedoch relevante Vorteile bezüglich potentieller Nebenwirkungen mit möglicherweise deletären Folgen: Die unter einer Dauertherapie mit ZNS-gängigen Anticholinergika zu befürchtende Verschlechterung der Kognition bis hin zur Demenzauslösung, Konzentrationsmangel und Schlafstörungen sind bei der Anwendung von Trosipiumchlorid nicht gegeben. Im Gegensatz zu den tertiären Aminen wird Trosipiumchlorid renal ausgeschieden. Im Falle einer Niereninsuffizienz sollte eine Dosisanpassung erfolgen. Dieser Abbauweg bedeutet

aber auch, dass die unveränderte Substanz nicht nur über den Blutweg, sondern auch über den Urin ihren Zielort erreicht. Dies dürfte insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Sensibilität der Harnblase über cholinerge Muskarinrezeptoren, die nicht-neuronal im Urothel befindlich sind, ein attraktives Therapiemomentum darstellen. Der Abbau der tertiären Amine kann – weil nicht wasserlöslich – nur durch eine Verstoffwechslung über das hepatische Zytochrom-System erfolgen, das diese Substanzen wie Tolterodin, Oxybutynin, Darifenacin oder Fesoterodin anfällig macht für die hier typischen Interaktionen. So kann durch Zytochrominduktoren (Beispiel Johanniskraut, Cranberry oder Glucocorticoide) der Abbau beschleunigt und die Therapie unwirksam werden; auf der anderen Seite können Zytochrominhibitoren (Beispiel Grapefruitsaft, Ketokonazol, Amlodipin, Finasterid) den Abbau verlangsamen und toxische Nebenwirkungen auslösen.

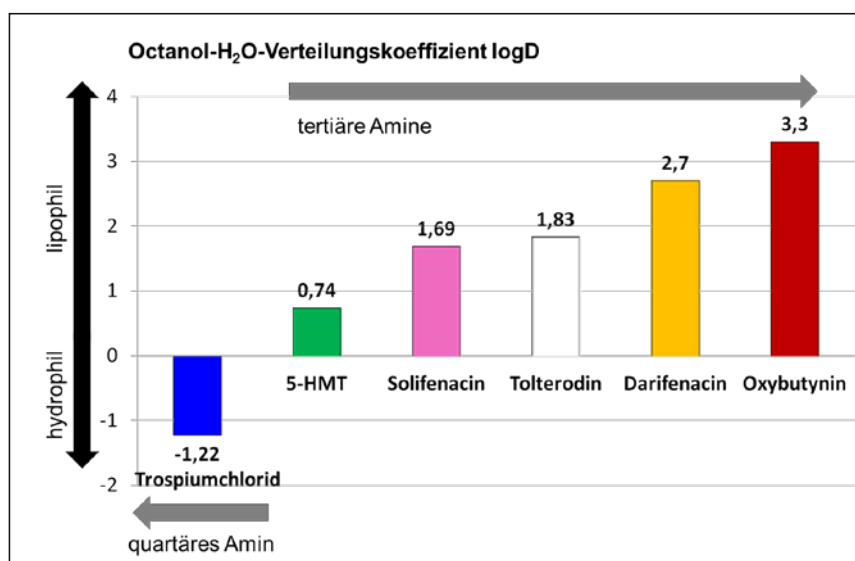
Therapieresistente ÜAB

Vor Attributierung eines Patienten als „therapieresistent“ gilt es zunächst, die Ausgangsprämissen noch einmal zu überdenken. Liegt wirklich keine kausal therapierbare Ursache der ÜAB zugrunde? Liegt eine ausreichende Compliance der Medikamenteneinnahme vor? Ist unter der Therapie Restharn aufgetreten? Wurden Zytochrominteraktionen bei tertiären Aminen ausgeschlossen? Wurde der richtige Dosisbereich gewählt und auftrittiert? Wurden die Einnahmehinweise (Trosipiumchlorid nüchtern mit einem Glas Wasser) eingehalten? Bestehen vielleicht Nebenwirkungen, die den Patient veranlassen haben, die anticholinerge Therapie abzusetzen? Lässt sich die vom Patienten geschilderte ausbleibende Wirkung auch im Miktionsprotokoll nachvollziehen? Bestanden von Anfang an realistische Therapieerwartungen? Wurden alle flankierenden Therapiemaßnahmen genutzt? Wenn nach Abarbeiten dieser „Checkliste“ (Abb. 3) tatsächlich die ÜAB-Symptomatik noch besteht, können alternative Therapiestrategien vorgeschlagen werden.

Liegt tatsächlich ein Therapieversagen der klassischen (anticholinergen) Therapie vor, können mehrere Therapieoptionen gewählt werden. So besteht die Möglichkeit, die ÜAB mit Mirabegron über die Stimulation von β_3 -Rezeptoren, die eine Detrusordämpfung hervorrufen, pharmakologisch zu beeinflussen. Unter Mirabegron sind zwar keine anticholinergen Nebenwirkungen zu erwarten, jedoch muss mit einer Verschlimmerung eines bestehenden bzw. einer Auslösung eines arteriellen Hypertonus gerechnet werden. Dies führte zu einem entsprechenden Warnhinweis als Rote-Hand-Brief (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2015/rhb-betmiga.html>). Eine elegante Möglichkeit ist hier eine Kombinationstherapie aus einem Anticholinergikum und Mirabegron, wobei beide Wirkstoffe sich in ihrer Wirksamkeit ergänzen, während die Ne-

Abbildung 2: Chemische Eigenschaften der verschiedenen Anticholinergika zur Therapie der Überaktiven Blase

Alle tertiären Amine sind lipophil, in Alkohol löslich und können daher die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Ausschließlich das quartäre Amin „Trosipiumchlorid“ ist hydrophil, wasserlöslich und damit nicht ZNS-gängig (modifiziert nach Callegari; © Prof. Andreas Wiedemann).



Potentielle Gründe für ein Therapieversagen der anticholinergen Therapie der ÜAB	Maßnahme
Ein kausaler Grund für die Auslösung der ÜAB-Symptome wurde nicht detektiert bzw. berücksichtigt	Überdenken der Komorbiditäten, Durchsicht der Begleitmedikation (Diuretika?) Cholinergika (z. B. Antidementiva) Wiederholen der Basisdiagnostik Einleiten einer erweiterten Diagnostik
Mangelnde Compliance des Patienten	Überprüfen der Medikamenteneinnahme bzw. Erfragen der Gründe für Non-Compliance
Unter Therapie aufgetretener Restharn imitiert eine Persistenz der ursprünglichen Symptomatik	Restharnsonographie
Zytochrominteraktion	Durchsicht der Komedikation auf Zytochrominduktoren (Unwirksamkeit tertiärer Amine) und Zytochromhemmstoffe (vermehrte Nebenwirkungen)
Ungenügende Dosierung	Titration bis zur maximalen empfohlenen Tagesdosis
Einnahmefehler	Trospiumchlorid nüchtern mit Wasser (Nahrung verschlechtert die Resorption)
Nebenwirkungen	Abfragen typischer Nebenwirkungen (Schlafstörungen, Konzentrationsverlust bei tertiären Aminen, dann ggf. Wechsel auf Trospiumchlorid)
Fehlende Therapieflankierung	Verhaltensintervention mit Harndrangvermeidungsstrategien, Trinkmengenregulation, Reduktion des Koffein-, Süßstoff- und Nikotinkonsums, ggf. Einleitung einer flankierenden Physiotherapie

Abbildung 3: Checkliste zur Diagnose „therapierefraktäre ÜAB“

benwirkungen der (niedrig dosierten) Einzelsubstanzen gering gehalten werden und unterschiedliche Organsysteme betreffen. Mirabegron ist Substrat des hepatischen Zytochromsystems, so dass je nach Komedikation eine Dosisanpassung zu fordern ist. Leider ist jedoch in Deutschland nur eine Dosisstufe (50 mg) verfügbar. Ebenfalls zu beachten ist, dass Mirabegron Hemmstoff eines weiteren Arzneimitteltransporters, dem p-Glycoprotein, ist. Die Medikation mit Mirabegron kann Einfluss auf die Plasmaspiegel von Dabigatran, β -Blockern, Digoxin und Taxanen nehmen.

Eine weitere, jedoch invasive Maßnahme stellt die intravesikale Injektion von Botulinum Toxin dar. Diese Therapieoption ist in unterschiedlichen Dosierungen zur Therapie der therapierefraktären, idiopathischen ÜAB und der neurogenen OAB zugelassen. Nachteile sind neben der in aller Regel erforderlichen Narkosezystoskopie der langsame Wirkbeginn nach 2-4 Wochen und der durch ein „Nachwachsen“ nicht durch Botulinum blockierter

neuromuskulärer Endplatten entstehende Wirkverlust nach im Mittel 9 Monaten. Diese Besonderheiten bedingen auch, dass bei Auftreten von Nebenwirkungen wie z. B. eines Harnverhaltes über diesen Zeitraum hinweg ausgleichende Maßnahmen wie der intermittierende Selbst- oder Fremdkatheterismus ergriffen werden müssen.

Fazit

Eine strukturierte Behandlung der ÜAB ist wegen der belastenden Auswirkungen auf die Lebensqualität lohnenswert. Die ÜAB ist in der Regel nach einer wenig aufwändigen Basisdiagnostik effektiv mit Anticholinergika einstellbar und gut behandelbar. Unter den zur Verfügung stehenden Substanzen besitzt das hydrophile, nicht ZNS-gängige und nicht Zytochrom-Interaktionen unterliegende Trospiumchlorid ein Alleinstellungsmerkmal.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Andreas Wiedemann
Vorsitzender der Deutschen Kontinenz Gesellschaft e. V.
Chefarzt der Urologischen Klinik
Evangelisches Krankenhaus im
Diakoniewerk Ruhr
Lehrstuhl für Geriatrie der
Universität Witten
Pferdebachstr. 27-43
58455 Witten
www.evk-witten.de

■ Weitere Informationen:

Deutsche Kontinenz
Gesellschaft e. V.
Friedrichstrasse 15
60323 Frankfurt
www.kontinenz-gesellschaft.de

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH
Dr. Robert-Pfleger-Str. 12
D-96052 Bamberg
www.dr-pfleger.de

Akute myeloische Leukämie beim intensiv behandelbaren Patienten



Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser

Die akute myeloische Leukämie (AML) ist eine aggressive Form von Blutkrebs, die im Knochenmark beginnt und sich rasch auf das periphere Blut und andere Organe ausbreiten kann. Bleibt die Erkrankung unbehandelt, endet sie in der Regel innerhalb von wenigen Monaten tödlich. Die Erkrankung betrifft hauptsächlich Erwachsene und stellt nach wie vor eine medizinische Herausforderung dar.

Einleitung

Die genauen Ursachen der AML sind nicht vollständig verstanden, aber es wird angenommen, dass genetische Veränderungen in den Stammzellen des Knochenmarks eine Schlüsselrolle spielen. Diese Veränderungen führen zu einer gestörten Differenzierung und unkontrollierten Proliferation von unreifen myeloischen Zellen, was letztendlich zu einer Störung der normalen Blutbildung führt (Abb. 1).

Bestimmte genetische Mutationen, wie FLT3, NPM1, und RUNX1, sind mit einem erhöhten Risiko für AML assoziiert.

Auch einige klinische bzw. anamnestische Faktoren können das Risiko für das Auftreten einer AML erhöhen:

Alter: Das Risiko steigt mit dem Alter signifikant an, wobei AML bei Erwachsenen über 65 Jahren am häufigsten auftritt.

Strahlung und Chemikalien: Exposition gegenüber ionisierender Strahlung und bestimmten Chemikalien, beispielsweise Benzol, können das Risiko erhöhen.

Vorherige Krebstherapie: Bestrahlung und Chemotherapie, die zur Behandlung anderer Krebsarten eingesetzt wurden, können das Risiko für eine sekundäre, therapiebedingte AML (t-AML) erhöhen.

Genetische Veranlagung: Einige erbliche genetische Syndrome, wie das Down-Syndrom, sind mit einem erhöhten AML-Risiko verbunden.

Symptome und Diagnose

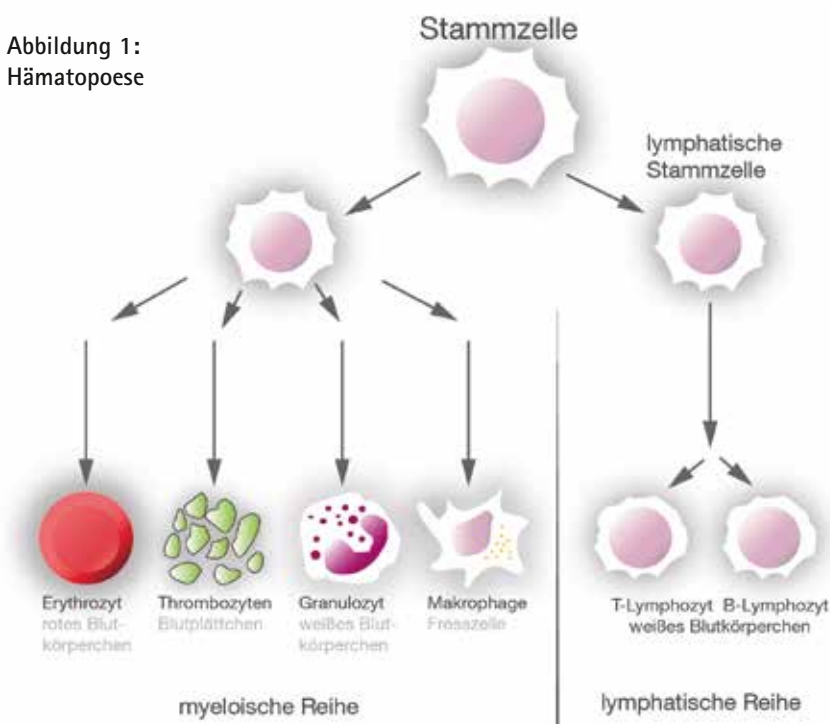
Die Symptome der AML können unspezifisch sein und von Patient zu Patient variieren. Zu den häufigsten Symptomen gehören extreme Müdigkeit, Anämie, wiederkehrende Infektionen aufgrund eines Mangels an normalen weißen Blutkörperchen und Blutungsneigung aufgrund von Thrombozytopenie.

Die Diagnosestellung einer AML erfolgt durch eine Knochenmarkpunktion, mit nachfolgender morphologischer Beurteilung des Knochenmarkes. Zusätzlich werden in den meisten Fällen Blutuntersuchungen, bildgebende Verfahren und genetische Analysen durchgeführt, um chromosomale Aberrationen oder molekulare Veränderungen nachzuweisen, die für die Prognoseeinschätzung relevant sind. Neben der klassischen Zytomorphologie werden aktuell auch Ansätze aus dem Bereich der künstlichen Intelligenz genutzt, um die Diagnostik aus dem Knochenmark zu unterstützen und ggfls. auch die Synthese zwischen Morphologie und Genetik mit maschinellem Lernen zu ermöglichen¹. Nach der neuen European-LeukemiaNet-Klassifikation (ELN-Klassifikation) wird günstiges, intermediäres und ungünstiges Risikoprofil unterschieden (Tabelle).

Behandlungsmöglichkeiten

Die Behandlung von AML erfolgt nach Risikostratifizierung. Patienten mit gutem Performancestatus wird meist eine kurative Chemotherapie angeboten, die darauf abzielt, die abnormen Zellen abzutöten und Platz für gesunde Blutzellen zu schaffen. Eine häufig verwendete Chemotherapie-Kombination ist "7+3" (7 Tage Cytarabin plus 3 Tage Anthrazyklin). Bei bestimmten Subgruppen (t(8;21,

Abbildung 1: Hämatoopoese



Bei der AML kommt es zur unkontrollierten Vermehrung von myeloischen Stammzellen. Die abnormen Zellen reifen nicht heran, sondern verbleiben in einem funktionslosen Vorläuferstadium. Aufgrund der krankhaften Vermehrung verdrängen diese Zellen das gesunde Knochenmark und behindern die normale Blutbildung.

Tabelle genetische Kriterien und Risikogruppenstratifizierung 2

Risikogruppe	Zytogenetische/genetische Merkmale
Günstiges Risiko	- NPM1-Mutation ohne FLT3-ITD
	- t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1
	- inv(16)(p13.1q22) oder t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11
	- bZIP-in frame CEBPA Mutation
Intermediäres Risiko	- NPM1-Mutation mit FLT3 Mutation
	- NPM1 wildtyp mit FLT3 Mutation
	- t(9;11) (p21.3;q23.3)
Ungünstiges Risiko	- Zytogenetische Aberration die weder bei günstigem noch bei ungünstigem Risiko erscheint
	- t(6;9)(p23.3;q34.1)
	- t(v;11q23)/KMT2A Rearrangement
	- t(9;22) (BCR:ABL)
	- t(8;16)
	- inv(3)
	- t(3q26.2;v)
	- -5, del(5q), -7, -17, del(17p)
	- komplexer Karyotyp, monosomaler Karyotyp
	- mutiertes ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF, and/or ZRSR2
	- mutiertes TP53

inv16 und NPM1) wird die Hinzunahme eines gegen CD33 gerichteten Antikörper-Toxin Konjugates empfohlen. Bei Patienten mit FLT3 Mutation stellt die Hinzunahme eines FLT3-Inhibitors zur Chemotherapie inzwischen den Standard dar (www.onkopedia.com, Zugriff am 20.09.2023).

Patienten, bei denen die leukämischen Zellen MDS-assoziierte genetische Veränderungen aufweisen erhalten auf der Basis einer randomisierten Phase-III-Studie anstatt dem 3+7 Regime eine liposomale Formulierung mit fixer Kombination von Daunorubicin und Cytarabin ³.

Stammzelltransplantation (Abb. 2)

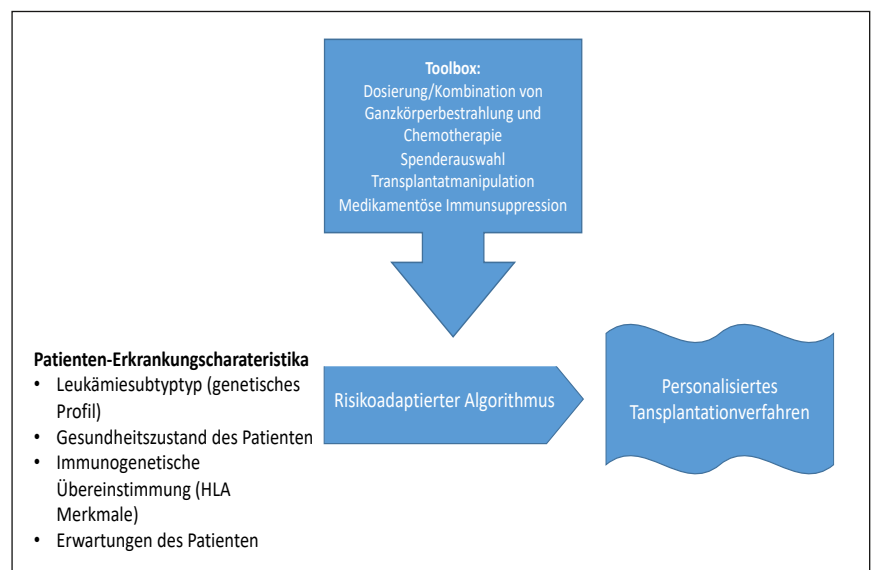
Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) stellt bei AML die Behandlungsmodalität mit dem geringsten Rückfallrisiko und damit der höchsten Heilungschance dar.

Die mit der Behandlung einhergehenden Risiken für lebensbedrohliche Komplikationen konnten in den vergangenen Jahren deutlich reduziert werden. In einer randomisierten Phase-III-Studie bei Patienten <60 Jahre in erster Remission lag die kumulative Inzidenz für therapiebedingte Sterblichkeit in den ersten zwei Jahren unter 10%⁴. Dieser Fortschritt ist im Wesentlichen auf die Einführung der hochauflösenden HLA-Typisierung, die Entwicklung von dosisadaptierten Konditionierungsregimen und die Verfügbarkeit von effektiven antimikrobiellen Prophylaxen zurückzuführen. Die Spenderverfügbarkeit hat sich in den vergangenen Jahren durch die ermutigenden Ergebnisse der haploidenten Transplantation mit Verwendung von Cyclophosphamid nach Transplantation erweitert. Dadurch können auch rasche Transplantationen in dringenden Situationen mit Familienangehörigen als möglichen Spendern geplant werden.

Für Patienten > 50 Jahre bzw. Patienten, die nicht für eine intensive Konditionierungsbehandlung in Frage kommen, konnte eine randomisierte Studie belegen, dass die Kombination von Treosulfan und Fludarabin dem Standard mit Busulfan und Fludarabin bei AML und MDS überlegen ist⁵. Dies hat zu einer der wenigen neuen Zulassungen im Bereich der Konditionierungsbehandlung bei AML und MDS geführt.

Die zunehmende Zahl an randomisierten Studien auch im Bereich der Stammzelltransplantation haben die Evidenz für den Stellenwert der allogenen Transplantation erneut untermauert. Während für Patienten mit normalem Karyotyp bei verfügbarem Spender und erreichter kompletter Remission auch die rasche Transplantation im Rezidiv ermutigende Ergebnisse erbringt⁴, konnte ebenfalls eine bundesdeutsche multizentrische Studie belegen, dass bei

Abbildung 2



Die internationale, prospektive Phase-III-Studie zur Konditionierungstherapie mit Treosulfan untersuchte ein Treosulfan/Fludarabin-basiertes Konditionierungsregime als Alternative zu der intensitätsreduzierten Busulfan/Fludarabin-Therapie bei 570 vorwiegend älteren und zum Teil komorbiden Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) und myelodysplastischen Syndromen (MDS), bei denen die allo-HSZT indiziert war. Bemerkenswert an den Studienergebnissen sind neben dem vorzeitigen Erreichen des primären Studienziels die Ergebnisse der sekundären Endpunkte, insbesondere mit Blick auf das Gesamtüberleben (OS) und die transplantationsbedingte Mortalität (TRM). So war das Overall Survival in der Treosulfangruppe mit 66,8 % deutlich höher als bei der Busulfan-basierten Konditionierungstherapie mit 56,3 %. Gleichzeitig war die TRM beim Treosulfan-basierten Regime mit 14,2 % wesentlich niedriger als beim Busulfan-Vergleichsarm mit 21 %⁵.

Hochrisikopatienten bzw. Patienten mit Rezidiv der AML eine zeitnahe Transplantation einer erneuten Remissionsinduktion und elektiven Transplantation nicht unterlegen ist, dafür aber deutlich Toxizität und Zeit im Krankenhaus reduziert werden kann⁶. Alternative Zelltherapien mit z. B. chimären Antigen-Rezeptor (CAR) T-Zellen sind bei der AML noch nicht etabliert und werden aktuell noch in frühen klinischen Studien evaluiert⁷.

Auch wenn diese kurze Übersicht auf die Behandlungsalgorithmen bei intensiv behandelbaren Patienten fokussiert, darf nicht unerwähnt bleiben, dass sich gerade auch für ältere Patienten eine Reihe von neuen, teilweise zielgerichteten Therapieoptionen bis zur Zulassung entwickelt haben und das therapeutische Armamentarium deutlich erweitert haben. Beispiele sind hier der BCL-2 Inhibitor Venetoclax in Kombination mit 5-Azacitidin bei Patienten, die sich nicht für eine intensive Therapie qualifizieren und der IDH1-Inhibitor Ivosidenib bei Patienten mit entsprechendem Mutationsstatus^{8,9}.

Fazit

Die akute myeloische Leukämie ist eine komplexe und aggressive Erkrankung, die rasch zur klinischen Verschlechterung und Komplikationen wie Blutungen und Infektionen führen kann. Bei klinisch stabilen Patienten sollte auf die Ergebnisse der genetischen Diagnostik gewartet werden, um die Therapiemodalitäten entsprechend individuell anzupassen¹⁰. Bei jüngeren Patienten mit ungünstigem Risiko bzw. bei refraktärer und rezidivierender Erkrankung sollte zeitnah eine allogene SZT geplant und durchgeführt werden. Patienten mit intermediärem Risiko können alternativ zur Transplantation auch eine konventionelle Konsolidierung erhalten, insbesondere wenn die Möglichkeit besteht, die messbare Resterkrankung unter der Behandlung zu verfolgen. Fortschritte in

der Forschung haben zu einem besseren Verständnis der Krankheit und neuen Behandlungsmöglichkeiten geführt. Die Verträglichkeit der allogenen SZT konnte in den vergangenen Jahren weiter verbessert werden, wozu auch wesentlich die optimierten Algorithmen der Spenderauswahl beigetragen haben. Sowohl die intensive Chemotherapie bei fitten Patienten als auch palliative Ansätze auf der Basis von z. B. 5-Azacitidin werden durch zielgerichtete Therapieansätze in Subgruppen ergänzt. Trotz der beschriebenen Therapieoptimierungen bestehen bei der AML weiterhin viele Herausforderungen, insbesondere bei Hochrisikopatienten. Bei älteren Patienten muss die Therapieverträglichkeit weiterhin optimiert werden, um auch die Lebensqualität während der Therapie zu erhalten.

Literatur

1. Eckardt J-N, Middeke JM, Riechert S, et al. Deep learning detects acute myeloid leukemia and predicts NPM1 mutation status from bone marrow smears. *Leukemia*. 2022;36(1):111–118.
2. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377.
3. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2018;36(26):2684–2692.
4. Bornhäuser M, Schliemann C, Schetelig J, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation vs Standard Consolidation Chemotherapy in Patients With Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia. *JAMA Oncol.* 2023;9(4):519.
5. Beelen DW, Stelljes M, Reményi P, et al. Treosulfan Compared with Reduced-Intensity Busulfan Improves Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Outcomes of Older Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients: Final Analysis of a Prospective Randomized Trial. *Am J Hematol.* 2022 May 26. doi: 10.1002/ajh.26620
6. Stelljes M, Middeke JM, Bug G, et al. In Patients with Relapsed/Refractory AML Sequential Conditioning and Immediate Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-HCT) Results in Similar Overall and Leukemia-Free Survival Compared to Intensive Remission Induction Chemotherapy Followed By Allo-HC. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):9–11.
7. Wermke M, Kraus S, Ehninger A, et al. Proof of concept for a rapidly switchable universal CAR-T platform with UniCAR-T-CD123 in relapsed/refractory AML. *Blood*. 2021;137(22):3145–3148.
8. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(7):617–629.
9. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(16):1519–1531.
10. Röllig C, Kramer M, Schliemann C, et al. Does time from diagnosis to treatment affect the prognosis of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia? *Blood*. 2020;136(7):823–830.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Martin Bornhäuser
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
an der Technischen Universität
Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
www.uniklinikum-dresden.de

Morbus Cushing: Eine seltene endokrine Erkrankung mit schweren Folgen

In seiner 1912 erschienenen Monografie "The pituitary body and its disorders" dokumentierte der US-amerikanische Neurochirurg Harvey Cushing 50 Krankengeschichten seiner Patienten. Minnie G., die medizinhistorisch wohl bekannteste von ihnen, litt zum Zeitpunkt ihrer ersten Vorstellung bei Cushing seit sieben Jahren unter Kopfschmerzen im Schläfenbereich, einer verminderten Sehschärfe, einer Gewichtszunahme, Muskelschwäche und einer ausbleibenden Menstruation. Cushing beschrieb sie als Frau von außergewöhnlicher Erscheinung mit kleiner Körpergröße, rundem Gesicht, Hypertrichose, dünner Haut, vermehrtem Fettgewebe und tief bräunlich-violetten Striae über dem Bauch. Er postulierte damals "ein etwas bizarres polyglanduläres Syndrom", konnte die Ursache ihrer Erkrankung aber noch nicht einordnen. Erst 20 Jahre später, im Jahr 1932, gelangte er anhand von Autopsiebefunden zweier seiner Patienten (darunter Minnie G.) und 10 ähnlichen Fällen aus der Literatur in seiner Schrift "The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations" zu der Schlussfolgerung, dass das bei diesen Patienten festgestellte „polyglanduläre Syndrom“ auf ein basophiles Adenom des Hypophysenvorderlappens zurückzuführen sei, das zu sekundären Veränderungen in der Nebenniere und damit verbundenen Symptomen führe. Im selben Jahr wurde von Bishop und Close ein weiterer klinischer Fall mit ähnlicher Symptomkonstellation veröffentlicht, die die Autoren erstmalig „Cushing-Syndrom“ nannten.

Einleitung

Der Begriff „Morbus Cushing“ wird für das Krankheitsbild eines ACTH (adrenocorticotropes Hormon) produzierenden Hypophysenadenoms verwendet, während unter der Bezeichnung „Cushing-Syndrom“ alle Ursachen des Hypercortisolismus (adrenal, ektop, exogen, zentral) zusammengefasst sind (Tab. 1).

Schätzungsweise zwei bis fünf Menschen pro eine Million Einwohner leiden an einem Morbus Cushing. Das Krankheitsbild gehört damit zu den seltenen Erkrankungen.

Bis zur richtigen Diagnose vergehen im Durchschnitt drei Jahre. Bis dahin erhalten Betroffene oft Fehldiagnosen und – wenn überhaupt – symptomatische Therapien. Die hormonelle Erkrankung, von der überwiegend Frauen im Alter von 30 – 40 Jahren betroffen sind, wird durch einen gutartigen, hormonproduzierenden Tumor (Adenom) der Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) verursacht. Diese erbsengroße Drüse an der Basis des Gehirns steuert die Produktion und Freisetzung vieler verschiedener Hormone im gesamten Körper. Normalerweise sorgen die körpereigenen Rückkopplungsmechanismen, z. B. im Hypothalamus (Zwischenhirn), dafür, dass immer genau die richtige Hormonmenge für die verschiedenen Körperfunktionen vorhanden ist. Entsteht in der Hypophyse allerdings ein Tumor, der den Körper mit einem Überschuss eines von ihr produzierten Hormones überschwemmt, führt dies zu zahlreichen, oft schwerwiegenden Krankheitssymptomen. Beim Morbus Cushing produziert ein monoklonales Adenom der corticotropen Hypophysenzellen das hypophysäre Steuerhormon Adrenocorticotropes Hormon, kurz ACTH, und setzt damit die fein eingestellten hormonellen Rückkopplungsmechanismen außer Kraft. Dadurch überschwemmt Cortisol, das durch die Wirkung von ACTH in den Nebennieren gebildet wird, den Körper.

Cortisol ist ein lebensnotwendiges Steroidhormon, welches in der Zona fasciculata der Nebenniere produziert wird und dafür sorgt, dass dem Körper in akuten Stress- und Gefahrensituationen zusätzliche Energie zur Verfügung gestellt wird. Es erhöht den Blutzucker, den Stoffwechsel von Proteinen, Kohlenhydraten und Fetten, unterdrückt das Immunsystem und beeinflusst Gedächtnis und Stimmung.

Doch eine anhaltende Überproduktion hat massive, schädliche Auswirkungen.

Patienten mit einem Morbus Cushing (oder anderen Ursachen für einen prolongierten Hypercortisolismus) entwickeln eine zentrale Gewichtszunahme mit einem dicken Bauch, dünnen Armen und Beinen und Fettablagerungen am Hals, oftmals auch rötlichen Dehnungsstreifen, einer Neigung zu Blutergüssen, Akne und einem abnormalen Haarwuchs im Gesicht. Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Osteoporose, Thromboseneigung, Infektanfälligkeit, eine proximale Muskelschwäche, Stimmungsschwankungen, Depressionen und Gedächtnisstörungen sind ebenfalls häufige Krankheitssymptome (Tab. 2). Unbehandelt verläuft ein Morbus Cushing in der Regel tödlich, oftmals schon nach fünf Jahren Krankheitsdauer. Zu den Haupttodesursachen zählen kardiovaskuläre Ereignisse und Infektionen, an denen die Betroffenen aufgrund ihres geschwächten Immunsystems versterben.

Der schwierige Weg zur Diagnose

Die körperlichen Veränderungen beim Morbus Cushing entwickeln sich meistens allmählich, und die ersten Krankheitssymptome sind oft nicht wegweisend. So konnte eine Studie unserer Arbeitsgruppe zeigen, dass Hausärzte meistens die ersten Ansprechpartner für Cushing-Erkrankte waren. Im weiteren Verlauf ihrer Erkrankung suchten Betroffene auch verschiedene Fachärzte auf, denen sie dann häufig nur einzelne – für das jeweilige Fachgebiet typische – Krankheitsanzeichen präsentierten. Die anfänglich oft unspezifischen Krankheitserscheinungen und Ähnlichkeit mit Symptomen bekannter Volkskrankheiten, eine isolierte Fokussierung auf spezifische Symptome für das jeweilige



Prof. Dr. med. Ilonka
Kreitschmann-Andermahr

Tabelle 1: Ursachen des Hypercortisolismus

Überproduktion von ACTH	ACTH-unabhängig
Hypophysenadenom (Morbus Cushing)	Nebennierenadenom oder -karzinom mit Cortisolüberproduktion
Ektope ACTH-Produktion (z. B. bei Bronchialkarzinom, Bronchialkarzinoid, Pankreaskarzinom)	latrogen durch Steroidmedikation (oral, topisch, inhalativ, Injektionen)
Ektope paraneoplastische Produktion von CRH (Rarität)	Mikronoduläre Hyperplasie der Nebennieren
	Ektope paraneoplastische Cortisolproduktion (Rarität)

Fachgebiet, fachgebietsbezogene Diagnostik und kurze Konsultationszeiten im ärztlichen Alltag sind neben der Seltenheit der Erkrankung wahrscheinliche Gründe dafür, warum beim Morbus Cushing die richtige Diagnose oft erst nach vielen Jahren gestellt wird. Für die Betroffenen ist der lange diagnostische Irrweg mit gravierenden gesundheitlichen Folgen verbunden: Menschen mit einem Morbus Cushing leiden oft auch nach der erfolgreichen Behandlung unter Stimmungsschwankungen bis hin zu schweren Depressionen oder unter den Folgen Osteoporose-bedingter Frakturen. Dauerhaft behandlungsbedürftige internistische und neuropsychiatrische Komorbiditäten sind keine Seltenheit und die Lebensqualität der Betroffenen bleibt trotz optimaler Therapie oft auf der Strecke. Viele der chronischen gesundheitlichen Beeinträchtigungen trotz erfolgreicher Behandlung des Morbus Cushing wären durch eine frühzeitigere Diagnosestellung vermutlich vermeidbar oder weniger stark ausgeprägt.

Die Verbesserung der Zeitspanne bis zur Diagnose ist beim Morbus Cushing – wie bei anderen seltenen Erkrankungen auch – von entscheidender Bedeutung, um die Prognose der Betroffenen zu verbessern. Cushing's Krankheitsbeschreibung von Minnie G. zeigt, dass die körperliche Untersuchung und Anamnese mit der Beschreibung der vielfältigen klinischen Symptome des Hypercortisolismus, den ersten

Tabelle 2: Klinische Symptome des Morbus Cushing

Haut	Hautverdünnung (Pergamenthaut), Striae rubrae, Striae distensae, Wundheilungsstörungen, Hautblutungen (Ekchymosen, Hämatome), Plethora, Hirsutismus (bei Frauen)
Umverteilung des Körperfetts	Stammbetonte Adipositas, dorsozervikale Lipo-Hypertrophie (Büffelnacken), Mondgesicht
Muskulatur	Proximal betonte Muskelschwäche (Steroidmyopathie)
Hypogonadismus	Amenorrhoe, Libido- und Potenzverlust
Knochen	Osteoporose, Frakturen (insbes. Wirbelkörper, Rippen), Rücken- und Knochenschmerzen
Zentrales Nervensystem	Depressionen, Dysphorie, Euphorie (Manie), kognitive Störungen, z.B. Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörungen
Zuckerstoffwechsel	Glucoseintoleranz, Diabetes mellitus
Kardiovaskuläres System	Hypertonie, Arteriosklerose, erhöhtes Thromboembolierisiko
Immunsystem	Erhöhte Infektanfälligkeit

und wichtigsten Schritt zur Abgrenzung von anderem Krankheitsentitäten darstellt.

Je seltener eine Krankheit ist, desto unwahrscheinlicher wird es, sie zu identifizieren. Vor mehr als 50 Jahren schlug der amerikanische Arzt Charles A. Nugent die Anwendung einer mathematischen Regel, den Satz von Bayes, auf den Diagnoseprozess des Cushing-Syndroms vor. Diese mathematische Gleichung, die zu den wichtigsten Regeln der Wahrscheinlichkeitsrechnung zählt und z. B. heute in der künstlichen Intelligenz Anwendung findet, setzt aktuelle und frühere Wahrscheinlichkeiten unter Berücksichtigung neuer Erkenntnisse in Beziehung. Nugent wies nach, dass die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem übergewichtigen Patienten die korrekte Diagnose „Cushing-Syndrom“ gestellt wird, deutlich zunimmt, wenn die für die Erkrankung spezifischen Symptome Muskelschwäche und Hämatomneigung, oder bestimmte Laborergebnisse, wie z. B. eine Hypokaliämie, in den diagnostischen Prozess einbezogen werden. Der erste Schritt zur Diagnose des Morbus Cushing ist daher, ungewöhnliche Symptomkombinationen, wie eine früh einsetzende Osteoporose in Kombination mit einer raschen Gewichtszunahme und einer proximalen Muskelschwäche, aber auch die Geschwindigkeit des Auftretens und des Fortschreitens von Symptomen in die klinischen Überlegungen einzubeziehen.

Differentialdiagnostik

Ist der klinische Verdacht auf einen Hypercortisolismus erst einmal gestellt und eine exogene Ursache ausgeschlossen, kommt endokrinologisches Wissen ins Spiel, denn aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen des Cortisolwerts und seiner Beeinflussung durch exogene Faktoren wie Stress, Müdigkeit und Emotionen, ist eine einzelne Blutabnahme nicht zielführend, um einen Cortisolüberschuss im Körper nachzuweisen.

Die drei nützlichsten Tests zur Bestätigung eines Hypercortisolismus sind die Messung des freien 24-Stunden-Urin-Cortisolspiegels, die Bestimmung des Mitternachts-Serum- oder Speichelcortisols (um die gestörte Tagesrhythmik des Stresshormons nachzuweisen) und der niedrig dosierte Dexamethason-Suppressionstest. Bei letzterem wird abends um 23 Uhr 1 Milligramm des synthetischen Glukokortikoids Dexamethason eingenommen und am nächsten Morgen das Serumcortisol bestimmt. Beim Gesunden hemmt Dexamethason über den negativen Feedback-Mechanismus die ACTH-Freisetzung aus dem Hypophysenvorderlappen und damit auch die endogene Cortisolproduktion der Nebenniere. Bei Menschen mit einem Morbus Cushing oder einem Cushing-Syndrom ist dieser Rückkopplungsmechanismus gestört und der Cortisolwert daher deutlich erhöht. Allerdings können verschiedene Medikamente (Kontrazeptiva, Antiepileptika) sowie andere Erkrankungen (z. B. Depressionen, Alkoholismus) zu falsch positiven Ergebnissen führen. In der Regel sind daher mehrere Tests erforderlich, um einen Hypercortisolismus abzusichern. Die Messung des ACTH-Plasmaspiegels hilft bei der Ursachenklärung. Nicht messbare Werte, sowohl basal auch als nach Stimulation mit Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) deuten auf eine primär adrenerge Ursache, hohe Spiegel auf eine hypophysäre oder ektope Quelle. Ergänzend können in der Differentialdiagnostik eines ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms auch ein hochdosierter Dexamethasonhemmtest und/oder ein Desmopressintest durchgeführt werden.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) der Hypophyse ist die zuverlässigste Methode zum Nachweis von Hypophysentumoren. Gerade bei der Verdachtsdiagnose eines Morbus Cushing sollte sie dünn-schichtig (2 mm dicke Schichten) in coronarer und sagittaler Schnittführung T2-gewichtet, und sowohl vor als auch nach Kontrastmittel T1-gewichtet durchgeführt werden, da die meisten ACTH-sezierenden Adenome unter einem Zentimeter groß sind (sogenannte Mikroadenome). Deshalb sind leistungsfähige Geräte (3-Tesla

Tabelle 3: Komorbiditäten und ihre Prävalenz beim aktiven (unbehandelten) Morbus Cushing

(Nach Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Comorbidities in Cushing's disease. *Pituitary*. 2015 Apr;18(2):188-94. doi: 10.1007/s11102-015-0645-6)

Kardiovaskulär/metabolisch	Prozent
Fettleibigkeit / Übergewicht	32-41 %
Gestörte Glukosetoleranz	21-64 %
Diabetes mellitus	20-47 %
Hypertonie	55-85 %
Dyslipidämie	38-71 %
Hyperkoagulopathie - hämostatische Anomalien	54 %
Hyperkoagulopathie - venöse Thrombembolien	Inzidenz: 2,5-14,6/1000 Personen/Jahr
Atherosklerotische Veränderungen	27-31 %
Strukturelle und funktionelle Veränderungen des Herzens	23-62 %
Knochen	
Osteoporose	38-50 %
Frakturen (Wirbel- und Rippenfrakturen)	15-50 %
Niere	
Nephrolithiasis	50 %
Neuropsychiatrische Störungen	
Allgemeine psychopathologische Veränderungen	67 %
Schwere Depressionen	55-80 %
Kognitive Störungen	
Schlechte, gesundheitsbezogene Lebensqualität	

MRT) und spezielle Untersuchungstechniken (hochauflösende Dünnschicht- und dynamische Kontrastmittelaufnahmen) bei der Diagnostik von Vorteil.

Die bilaterale Katheterisierung des Sinus petrosus inferior mit Bestimmung des zentral-peripheren ACTH-Gradienten ist vor allem dann angezeigt, wenn nicht-invasive Tests keine diagnostische Abgrenzung ermöglichen konnten und die Hypophysen-MRT keinen Adenomnachweis erbringen konnte.

Therapieoptionen

Steht die Diagnose einmal fest, ist Morbus Cushing gut behandelbar. Durch ein fachübergreifendes Vorgehen unter Beteiligung neurochirurgischer, endokrinologischer, manchmal auch strahlentherapeutischer Expertise gelingt es in der Regel, die Hormonwerte zu stabilisieren, Symptome zu lindern und schwere Folgekrankheiten zu vermeiden. Damit verbessert sich auch die Lebenserwartung.

Die operative transnasale, transphenoidale Adenomektomie durch einen in der Durchführung der Hypophysenchirurgie geübten Neurochirurgen stellt die Behandlungsmethode der ersten Wahl dar. Gelingt es, den Tumor vollständig zu entfernen, ist die Erkrankung geheilt, jedoch liegt die Rezidivquote innerhalb der ersten 5 Jahre bei 25 %. Zu den allgemeinen Risiken des operativen Eingriffs zählen Epistaxis, Rhinoliquorrhöe, raumfordernde Nachblutungen sowie passagere oder bleibende Störungen der Hypophysenvorder- oder Hinterlappen-

funktion. Beim Morbus Cushing besteht zusätzlich perioperativ eine erhöhte Thrombosegefahr, weshalb eine adäquate Thromboseprophylaxe erfolgen muss. Hydrocortison wird postoperativ substituiert. Die Dosierung muss an Stress- und Krankheitssituationen angepasst werden, um eine Nebennierenkrise zu vermeiden. Eine engmaschige endokrinologische Mitbetreuung während der postoperativen Phase und regelmäßige endokrinologische Verlaufsuntersuchungen sind erforderlich, um die Substitutionstherapie dieser und weiterer Hormonachsen zu überwachen und Komorbiditäten adäquat zu behandeln.

Wenn eine neurochirurgische Adenomektomie aufgrund des individuell hohen OP-Risikos nicht durchgeführt werden kann, ein operativer Eingriff nicht ausreichend erfolgreich war oder im Rezidivfall nicht erfolgversprechend scheint, stehen weitere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. In Deutschland wurden in den letzten Jahren verschiedene Medikamente zur Behandlung des Morbus Cushing (bzw. eines Cushing-Syndroms) zugelassen: Pasireotid unterdrückt die Freisetzung von ACTH aus der Hypophyse und dem Hypophysentumor, Ketoconazol, Osilodrostat und Metyrapon greifen in die Cortisol-synthese der Nebennieren ein und hemmen diese. Metyrapon kann neben seinem Einsatz in der Therapie des Cushing-Syndroms auch zur Diagnostik einer Nebennierenrindeninsuffizienz und zur Differentialdiagnostik des ACTH-abhängigen Cushing-Syndroms (sog. Metyrapon-Test) verwendet werden. Mit diesen Substanzen ist eine individuell auf die betroffene Person zugeschnittene Therapie gut möglich.

Die Radiotherapie (RT) kann sowohl zur lokalen Tumorkontrolle (bei invasiven Adenomen) oder zur Senkung des Hormonexzesses eingesetzt werden und ist in letzterer Indikation bei ca. zwei Drittel der Erkrankten im Verlauf von zwei Jahren wirksam. Im Vergleich zu früheren, konventionellen Verfahren verwenden moderne stereotaktische Bestrahlungstechniken (Radiochirurgie oder fraktionierte RT) eine computergestützte Dosisplanung und speziell entwickelte Fixierungssysteme für eine präzisere Patientenpositionierung. Dennoch müssen Risiken wie eine postradiogene Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Schädigung des optischen Systems, die Entwicklung von zerebrovaskulären Erkrankungen und sekundären Hirntumoren gegenüber dem Nutzen der Behandlung abgewogen werden.

Die bilaterale Adrenalectomie, die heutzutage fast ausschließlich laparoskopisch durchgeführt wird und bei allen Patienten eine dauerhafte Heilung des Hypercortisolismus bewirkt, steht ebenfalls als Zweitlinientherapie zur Verfügung. Risiken der Behandlung sind die unvermeidliche chronische Nebenniereninsuffizienz und die Entwicklung eines Nelson-Syndroms, eines schnell wachsenden, aggressiven ACTH-produzierenden Hypophysentumors, der nach beidseitiger Adrenalectomie aufgrund eines Morbus Cushing auftreten kann.

Durch die neurochirurgischen und medikamentösen Therapie-möglichkeiten sowie strahlentherapeutischen Optionen kann heute bei fast allen Patienten mit einem Morbus Cushing eine Normalisierung des Cortisol-überschusses erreicht werden. Dennoch bleibt das Leben der meisten Betroffenen durch diese seltene chronische Erkrankung geprägt und beeinträchtigt. Neben einer qualifizierten ärztlichen Betreuung bei nachgewiesener Erkrankung dürfte eine Verkürzung der Diagnosedauer eine wichtige Rolle in der Vermeidung von krankheitsassoziiertem Leid(en) beitragen.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Ilonka Kreitschmann-Andermahr
Leitung
Neurochirurgische Ambulanz
Universitätsklinikum Essen
Klinik für Neurochirurgie und
Wirbelsäulenchirurgie
Hufelandstraße 55
D- 45147 Essen
<https://neurochirurgie.uk-essen.de>
www.endokrinologie.net

Verlaufsmodifizierende Immuntherapien bei pädiatrischer Multipler Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, entzündlich-demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Sie äußert sich durch wiederkehrende Schübe, bei denen das Immunsystem Bestandteile der Nervenzellen angreift und zerstört. MS zählt zu den häufigsten neurologischen Krankheiten bei jungen Erwachsenen und tritt typischerweise zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. In seltenen Fällen kann die Autoimmunerkrankung jedoch bereits vor dem 16. Lebensjahr ausbrechen (pädiatrische Multiple Sklerose). Eine frühzeitige Diagnose und gezielte Therapien sind von entscheidender Bedeutung, um langfristige Beeinträchtigungen zu minimieren und den Kindern und Jugendlichen ein Höchstmaß an Lebensqualität zu sichern.

Symptomspektrum und Diagnose

Die Multiple Sklerose zeigt ein sehr breites Symptomspektrum und auch die Ausprägung der einzelnen Symptome kann sich von Patient zu Patient stark unterscheiden. Zu den klassischen Symptomen eines MS-Schubs gehören Entzündungen des Sehnervs, Lähmungen und Sensibilitätsstörungen wie Kribbeln oder Taubheitsgefühle. In und nach der Pubertät wie auch bei Erwachsenen dominiert meist ein Symptom, bei jüngeren Kindern treten oft mehrere Symptome gleichzeitig auf, wobei Bewegungs- und Gleichgewichtsstörungen mit Übelkeit und Erbrechen überwiegen. Sehr belastend für alle Altersgruppen sind die unspezifischen Begleitsymptome wie andauernde schwere Erschöpfung (Fatigue), kognitive Störungen (wie Gedächtnis- und Konzentrationsprobleme) und psychische Beschwerden (z. B. Depressionen).



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner

Treten bei Kindern oder Jugendlichen neurologische Störungen auf, die in der Symptomatik einem MS-Schub gleichen, bedeutet dies aber nicht zwangsläufig, dass eine MS vorliegt. Oft bleibt es bei einem einmaligen Ereignis und erst typische Befundkombinationen bzw. der weitere Krankheitsverlauf können auf eine MS hindeuten.

Zur Diagnostik gehört eine Anamnese und klinisch-neurologische Untersuchungen. Bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomographie (MRT) haben eine Schlüsselrolle inne, da sich so auch Schädigungen im Nervensystem, die keine äußerlich erkennbaren Symptome verursachen, nachweisen lassen. Mittels Nervenwasser- und Blutserumanalysen können weitere Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik aber anderen Krankheitsmechanismen ausgeschlossen werden.

Ursachen und Krankheitsentstehung der MS

Eine alleinige Ursache für den Ausbruch einer MS ist nicht bekannt. Es wird angenommen, dass Kombinationen aus genetischer Veranlagung und spezifischen Umweltfaktoren



Dr. rer. nat. Stina Schiller

wie beispielsweise Epstein-Barr-Virus-Infektionen, Vitamin-D-Mangel, Adipositas und Zigarettenrauch eine Krankheitsmanifestation begünstigen. Es ist ebenfalls wahrscheinlich, dass hormonelle Einflüsse eine Rolle spielen, da vor der Pubertät die Erkrankungsrate von Mädchen und Jungen ähnlich sind, die Erkrankung postpubertär jedoch häufiger bei Frauen auftritt.

Ein charakteristisches Merkmal der MS sind komplexe entzündlich-autoimmunologische Prozesse. Aufgrund einer fehlerhaften Regulation greift das körpereigene Immunsystem sowohl die Myelinscheiden an, die die Nervenzellen (Neurone) als schützende Isolationsschicht umgeben, als auch die Neuronen selbst. Besonders betroffen sind dabei die Axone, die Fortsätze der Nervenzellen, welche elektrische Nervenimpulse weiterleiten. Zusätzlich überwinden aktivierte T-Zellen, ebenfalls eine Komponente des Immunsystems, die Blut-Hirn-Schranke und dringen in das ZNS ein, wobei die Entzündungsreaktion durch die Aktivierung verschiedener Botenstoffe aufrechterhalten wird. Die sich bildenden Entzündungsherde im Nervengewebe sind ebenso namensgebend (Enzephalomyelitis disseminata: „verstreute Entzündung des Gehirns“ als alternative Bezeichnung der MS) wie die vernarbten Gewebereiche, die durch sie verursacht werden (Multiple Sklerose: „vielfältige Verhärtungen“).

Die autoimmune Natur der Multiplen Sklerose zeigt sich auch in bestimmten genetischen Varianten (Polymorphismen), die das Risiko für MS beeinflussen und in Genen auftreten, die für immunologische Funktionen verantwortlich sind. Hierbei sind vor allem spezifische Haplotypen des HLA-DR-Allels im MHC (major histocompatibility complex) von Bedeutung. Darüber hinaus bestätigt die Wirksamkeit von Therapien, die das Immunsystem beeinflussen, dass das Immunsystem eine wichtige Rolle im Krankheitsprozess der MS spielt.

MS bei Kindern und Jugendlichen

Obwohl die Risikofaktoren sowie das Spektrum der Symptome und der Verlauf der pädiatrischen MS denen der erwachsenen Form gleichen, müssen einige relevante Unterschiede bei der frühzeitigen Manifestation berücksichtigt werden.

Charakteristisch für eine MS im Kindes- und Jugendalter ist eine höhere Schubrate, bei der die einzelnen Schübe dichter aufeinanderfolgen, während gleichzeitig eine größere Anzahl von Schadensereignissen im Gehirn und Nervensystem beobachtet wird. Zwar schreitet die Erkrankung im Vergleich zu erwachsenen Patienten in vielen Fällen langsamer voran, da sich die Symptome oft schneller und vollständiger zurückbilden, jedoch sind Kinder und Jugendliche bei Krankheitsausbruch deutlich jünger. Demzufolge haben die Betroffenen das Risiko, bereits in einem frühen Lebensalter ein hohes Maß an Beeinträchtigungen zu entwickeln.

Darüber hinaus geht eine schubförmige MS nach längerer Zeit oft in ein zweites Krankheitsstadium über, das von einer schleichenden aber

stetigen Zunahme an Behinderungen gekennzeichnet ist. Auch hier sind die Patienten, die bereits in der Kindheit erkrankt sind, jünger als diejenigen, bei denen die Erkrankung erst im Erwachsenenalter auftritt.

Neben den rein klinischen Aspekten stellt die Diagnose einer MS bei einem Kind oder Jugendlichen zunächst eine erhebliche Unsicherheit für die Betroffenen und deren gesamtes Umfeld dar. Diese beschränkt sich nicht nur auf die offensichtlichen Symptome der Erkrankung oder die unspezifischen Begleitsymptome wie Müdigkeit, Erschöpfung und Konzentrationsschwierigkeiten. Auch die Angst vor einem möglichen nächsten Schub oder sogar einer dauerhaften Behinderung verursacht eine zusätzliche Dauerbelastung.

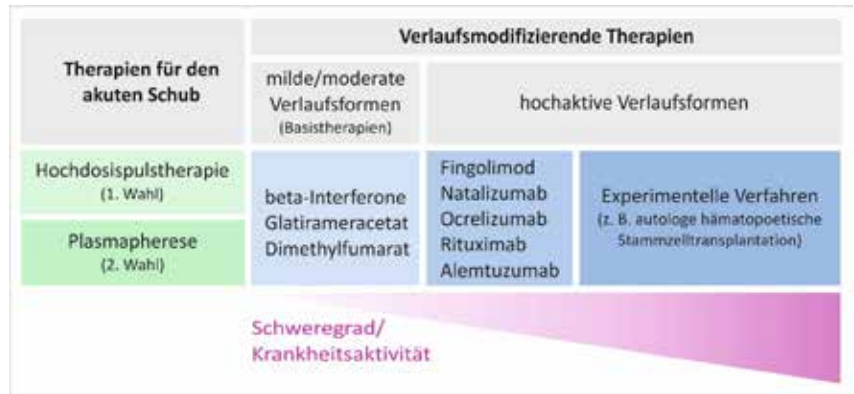
MS-Therapien in der Pädiatrie

Trotz intensiver Forschung ist es (noch) nicht möglich, MS vollständig zu heilen. Dennoch hat sich mittlerweile viel getan: Vor zwei oder drei Jahrzehnten bedeutete eine MS-Diagnose ein Leben mit stetig zunehmenden Behinderungen. Heute stehen jedoch eine Vielzahl verschiedener Therapien zur Verfügung, die sowohl die Krankheitsaktivität als auch das nicht sichtbare Voranschreiten der Erkrankung verlangsamen können. Die Therapien bestehen dabei in der Regel aus verschiedenen einander ergänzenden und aufeinander aufbauenden Komponenten (Abbildung). Zunächst wird die Behandlung auf die Linderung akuter Schübe ausgerichtet, wobei häufig eine komplette Rückbildung der Symptome erreicht werden kann. Das Ziel der sich anschließenden Langzeittherapie ist es, die klinische Schubrate und die radiologisch nachweisbare Krankheitsaktivität zum Stillstand zu bringen.

Schubtherapien dienen dazu, Dauer und Schwere eines Schubes zu verringern. Bei einem akuten Schub wird möglichst bald nach Einsetzen der Symptome eine Hochdosispulstherapie mit Methylprednisolon (Kortison) mittels intravenöser Infusion durchgeführt. Kortison ist ein Hormon, das auch vom Körper selbst gebildet wird und eine entzündungshemmende Wirkung besitzt. Sind die Symptome sehr ausgeprägt oder zeigt sich keine deutliche Besserung wird zeitnah eine „Blutwäsche“ in Form einer Plasmapherese (Austausch des Blutplasmas) oder einer Immunadsorption (Entfernen der krankheitsauslösenden Antikörper aus dem Blutplasma) durchgeführt. Schubtherapie und Blutwäsche beeinflussen jedoch nicht den langfristigen Verlauf einer MS. **Symptomatische Therapien** dienen zur Linderung von Schubsymptomen und ihren Folgen und werden nach einem Schub eingesetzt. Zu ihnen gehören auch nicht-medikamentöse Ansätze wie Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie und gegebenenfalls Rehabilitation. **Verlaufsmodifizierende Therapien** zielen darauf ab, mittels Immunsuppression oder Immunmodulation das fehlgeleitete Immunsystem daran zu hindern, weiterhin körpereigene Zellen anzugreifen. Diese Therapien werden langfristig eingesetzt, um die Krankheitsaktivität insgesamt zu reduzieren. Besonders im Kindes- und Jugendalter ist es ratsam, die Behandlung möglichst früh zu beginnen und konsequent fortzusetzen. Dadurch ist es möglich, die zu erwartenden gesundheitlichen Einschränkungen aufgrund des frühzeitigen Krankheitsbeginns hinauszuzögern.

Für verlaufsmodifizierende Therapien werden bei milden und moderaten Verlaufsformen rekombinante Interferon-beta-Präparate, Glatirameracetat oder Dimethylfumarat verwendet. Wenn eine hochaktive Verlaufsform vorliegt und/oder eine solche Basistherapie nicht die gewünschte Wirkung zeigt, stehen weitere Wirkstoffe zur Verfügung, die stärker in das Immunsystem eingreifen.

Zwar sind nur wenige der Medikamente, die bei Erwachsenen für verlaufsmodifizierende Therapien verwendet werden, auch für Kinder



Abfolge und Wirkstoffe der schub- und verlaufsmodifizierenden Therapien zur Behandlung einer pädiatrischen MS.

und Jugendliche zugelassen, zumal es kaum Daten aus prospektiven klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Medikamente bei Patienten unter 18 Jahren gibt, dennoch können viele dieser Medikamente bei Kindern und Jugendlichen im sogenannten "Off-Label-Use" angewendet werden. Dies sollte allerdings nur in Zusammenarbeit oder in Absprache mit spezialisierten Zentren erfolgen. Besonders bei jüngeren Patienten ist eine sorgfältige Anpassung der Medikamentendosis an Alter und Gewicht erforderlich, um potentielle Nebenwirkungen der Erwachsenendosen zu vermeiden. Eine kontinuierliche Überwachung der Patienten durch erfahrene Fachzentren sollte sowohl zu Beginn der Therapie als auch während des gesamten Behandlungsverlaufs erfolgen.

Eine individuell angepasste Therapie ist besonders im Kindes- und Jugendalter von Vorteil, da sich die Bedürfnisse der Patienten stark unterscheiden können. Einige Medikamente erfordern regelmäßige Injektionen, was gerade bei Kindern eine Herausforderung darstellen kann. Patienten, die Interferon-beta-Präparate erhalten, können zu Beginn der Therapie grippeähnliche Symptome entwickeln. Auch die hochwirksamen Medikamente können in einigen Fällen mit Nebenwirkungen einhergehen, weshalb es von entscheidender Bedeutung ist, den Nutzen und die Risiken sorgfältig abzuwägen. Sowohl die Verträglichkeit als auch die Darreichungsform der unterschiedlichen Wirkstoffe können eine entscheidende Rolle für die Therapietreue und somit auch für den Behandlungserfolg spielen. Optimierte und individuell angepasste Therapien ermöglichen es vielen (pädiatrischen) Patienten mit MS ein gutes Leben mit hoher Lebensqualität zu führen. Dennoch ist es, trotz der Vielzahl an verfügbaren Behandlungsoptionen, besonders während der sensiblen Entwicklungsphase der Pubertät, von großer Bedeutung, auch angemessen auf mögliche psychische Begleitsymptome zu reagieren. Zusammenfassend kann man sagen, dass mit einer adäquaten Behandlung heutzutage eine MS-Erkrankung bei fast allen Betroffenen zum Stillstand gebracht werden kann.

Mehr Informationen über pädiatrische MS erhalten Sie über das **Deutsche Zentrum für MS im Kindes- und Jugendalter**: <https://umg.eu/kinder-mszentrum>. Es bietet Beratungs- und Therapieangebote, die optimal auf die Bedürfnisse der Betroffenen abgestimmt sind.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
und Deutsches Zentrum für MS im Kindes- und Jugendalter
Dr. rer. nat. Stina Schiller
Wissenschaftliche Koordinatorin
Dr. med. Wiebke Stark
Universitätsmedizin Göttingen
Klinik für Kinder und Jugendmedizin
Zentrum für Seltene Erkrankungen
Göttingen (ZSEG)
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
<https://umg.eu/kinder-mszentrum>

Neue Therapieansätze bei der Amyotrophen Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine schwere, unheilbare, neurodegenerative Erkrankung, die zu fortschreitenden Lähmungen der gesamten willkürlich steuerbaren Muskulatur und nach einer mittleren Lebenserwartung von lediglich 3 Jahren zum Tod durch zunehmende Schwäche der Atmungsmuskulatur führt.



Prof. Dr. med. Johannes Dorst

Die Erkrankung manifestiert sich meistens zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr in Form einer Muskelschwäche an den Extremitäten (spinale Form), seltener auch in Form von Sprech- und Schluckstörungen (bulbäre Form). Im Verlauf kommt es dann zur Ausbreitung der Paresen und Muskelatrophien auf benachbarte Regionen, bis schließlich das Vollbild mit hochgradigen Lähmungen von Armen und Beinen sowie Sprech- und Schluck-Unfähigkeit und Notwendigkeit einer Ernährung über PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) vorliegt. Seit vielen Jahren stellt der Glutamat-Antagonist Riluzol die einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption dar, welche jedoch lediglich zu einer geringen Zunahme der Lebenserwartung um etwa 3 Monate führt. Die Zulassung von Riluzol geht auf eine Studie zurück, die bereits im Jahr 1994 publiziert wurde.

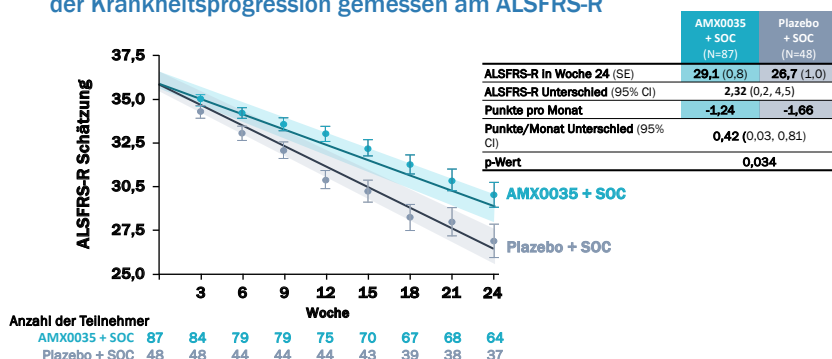
Klinische Studien bei ALS

Um die Wirksamkeit eines neuen Therapieansatzes nachzuweisen, ist es erforderlich, eine klinische Studie durchzuführen, in welcher die Substanz („Verum“) gegen eine Scheintherapie („Placebo“) getestet wird. Die Studienpatienten werden dabei zufällig einer der beiden Studienarme zugewiesen (Randomisierung) und über einen bestimmten Zeitraum beobachtet. Während der Studie ist weder den Studienärzten noch den Patienten bekannt, welche Patienten die wirksame Substanz und welche Placebo erhalten (doppelblinde Studie). Am Ende des Beobachtungszeitraums wird dann ein vorher festgelegter Parameter (Outcome-Parameter)

in beiden Gruppen miteinander verglichen, um festzustellen, ob die Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe profitierte. Als Outcome-Parameter werden bei der ALS in der Regel entweder das Überleben oder der Behinderungsgrad herangezogen. Letzterer wird üblicherweise mit einem standardisierten Score, dem ALS Functional Rating Scale revised (ALSF_{RS}-R) erhoben. Ein neuer, vielversprechender Therapiemarker sind die leichte Kette der Neurofilamente (Neurofilament light chain, NfL), welche im Blut oder im Nervengewebe bestimmt werden können. Dabei handelt es sich um Strukturproteine von Nervenzellfortsätzen, welche bei Schädigung freigesetzt werden und deren Höhe sehr gut mit dem Krankheitsverlauf korreliert, das heißt höhere Werte zeigen einen rascher fortschreitenden, aggressiveren Krankheitsverlauf an. Eine Studie wird dann als positiv angesehen, wenn sich der im Vorhinein festgelegte primäre Endpunkt zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant unterscheidet, das heißt der Unterschied muss so groß sein, dass das Risiko für eine zufällige Ungleichverteilung weniger als 5% beträgt.

Bei der Planung und Durchführung klinischer Studien ergeben sich eine Reihe von Herausforderungen. Da es sich bei der ALS um ein relativ seltenes Krankheitsbild handelt, ist es deutlich schwieriger, Studien mit hohen Patientenzahlen durchzuführen, wodurch die statistische Aussagekraft niedriger ist – das heißt, es besteht generell ein höheres Risiko, dass eine eigentlich wirksame Substanz im Rahmen einer klinischen Studie nicht als solche identifiziert wird, oder dass sich umgekehrt bei einer unwirksamen Substanz ein positives Ergebnis ergibt, das auf einer zufälligen Ungleichverteilung der Outcome-Parameter basiert. Darüber hinaus handelt es sich bei der ALS um eine sehr vielgestaltige Erkrankung, welche sehr langsam bis sehr schnell fortschreitende Verläufe umfasst. Klinische Studien müssen daher Maßnahmen implementieren, um die Studienpopulation zu homogenisieren, das heißt Studienteilnehmer sollten ähnliche Krankheits-Charakteristika aufweisen. Weiterhin stellt sich auch die Frage nach dem besten Outcome-Parameter: Überleben stellt den objektivsten Parameter dar, wird aber durch viele Faktoren beeinflusst (zum Beispiel, ob und in welchem Ausmaß lebensverlängernde Maßnahmen wie Beatmung in Anspruch genommen werden). Der ALS_{FRS}-R ist zwar nach einem kürzeren Zeitraum aussagekräftig, ist aber weniger objektiv, das heißt,

AMX0035: Natrium-Phenylbutyrat und Ursodoxicoltaurin Primärer Endpunkt nach 24 Wochen (mITT) - Signifikante Verlangsamung der Krankheitsprogression gemessen am ALS_{FRS}-R



Paganoni S, et al. N Engl J Med. 2020;383:919-30
mITT: Analyse der modifizierten Intention-to-Treat-Population (n=135) für den primären Endpunkt: SE, Standardfehler; CI, Konfidenzintervall; SOC, Standardbehandlung

unterschiedliche Untersucher können zu leicht abweichenden Ergebnissen kommen. Bei NfL besteht der große Vorteil, dass es sich hierbei um einen objektiven und verlässlichen Laborparameter handelt, der genau quantifiziert werden kann und innerhalb einer relativ kurzen Zeit anspricht. Auf der Negativseite muss aufgeführt werden, dass NfL nicht direkt, sondern nur indirekt auf die Krankheitsschwere des Patienten Rückschlüsse erlaubt. Da es sich um einen noch relativ neuen Parameter handelt, existieren zudem aktuell noch vergleichsweise wenig Erfahrungen über die Zuverlässigkeit als Outcome-Parameter in klinischen Studien.

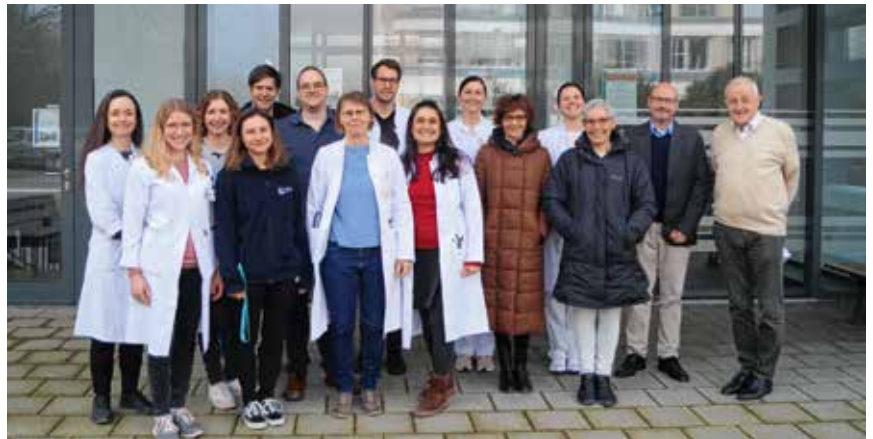
All diese Faktoren sind bei der Interpretation von Studienergebnissen zu berücksichtigen und machen deutlich, dass es bei der Bewertung nicht nur darauf ankommt, ob eine Studie statistisch positiv oder negativ ist, sondern auch, ob sie methodisch einwandfrei durchgeführt wurde und die Ergebnisse eine Übertragung auf die gesamte ALS-Population zulassen. Derartige Aspekte können mitunter dazu führen, dass verschiedene Zulassungsbehörden (in den USA die Food and Drug Administration, FDA, in Europa die European Medicines Agency, EMA) in manchen Fällen nicht zu dem gleichen Ergebnis kommen, ob eine Substanz zugelassen werden soll, oder ob zusätzliche Bedingungen für die Zulassung definiert werden.

Natrium-Phenylbutyrat / Ursodoxicoltaurin (Taurursodiol)

Im Jahr 2020 wurden im New England Journal of Medicine die Ergebnisse einer Placebo-kontrollierten Studie (CENTAUR Studie) mit 137 ALS-Patienten publiziert, die über 24 Wochen mit dem Kombinationspräparat AMX0035 bestehend aus Natrium-Phenylbutyrat/Ursodoxicoltaurin oder Placebo behandelt wurden. Es gibt Hinweise darauf, dass beide Einzelsubstanzen Nervenzellen vor schädigenden Einflüssen schützen und den Untergang von Nervenzellen hemmen.

Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1, d. h., doppelt so viele Patienten erhielten den aktiven Wirkstoff im Vergleich zu Placebo. Hinsichtlich des primären Endpunktes, dem ALSFRS-R, kam es in der Behandlungsgruppe zu einem Abfall von durchschnittlich -1,24 Punkten pro Monat, während Placebo-Patienten im Mittel -1,66 Punkte pro Monat verloren, was einem statistisch signifikanten Unterschied entsprach (Abb.). Zudem wies das Präparat eine gute Verträglichkeit auf, wobei es hauptsächlich zu gastrointestinalen Symptomen wie Durchfall, Bauchschmerzen oder Übelkeit kam. Die Autoren schussfolgerten, dass es sich bei Natrium-Phenylbutyrat/Ursodoxicoltaurin um eine aussichtsreiche Substanz handelt, deren Wirksamkeit und Sicherheit in Studien mit einer längeren Beobachtungszeit und einer größeren Patientenzahl weiter evaluiert werden sollte.

Darüber hinaus wurden etwas später weitere Ergebnisse der CENTAUR-Studie publiziert, die auch die sogenannte Open Label Extension (OLE)-Phase



berücksichtigten. Bei einer Open Label Extension-Phase handelt es sich um eine an den Placebo-kontrollierten Teil angeschlossene Periode, in der die Studienpatienten nicht mehr doppelblind mit Verum oder Placebo, sondern alle Teilnehmer offen mit dem Wirkstoff behandelt werden. Dabei fanden die Autoren, dass Patienten, die während des Placebo-kontrollierten Studienabschnitts mit Natrium-Phenylbutyrat/Ursodoxicoltaurin behandelt wurden, im weiteren Verlauf ein im Mittel um 4,8 Monate längeres Überleben aufwiesen im Vergleich zu denjenigen, die Placebo erhielten.

Auf Basis dieser Daten wurde Natrium-Phenylbutyrat/Ursodoxicoltaurin am 29.9.2022 von der FDA unter dem Handelsnamen Relyvrio zur Behandlung der ALS in den USA zugelassen. Das Medikament wird oral als Suspension eingenommen und kann auch über eine Magensonde appliziert werden. Für die EMA waren die Studienergebnisse nicht ausreichend, um das Medikament zuzulassen. In einem offiziellen Statement heißt es, dass die Hauptstudie nicht überzeugend gezeigt habe, dass das Präparat den Krankheitsprozess verlangsamen könne, und dass die Art der Erhebung und Analyse der Überlebensdaten nicht zuverlässig gewesen seien, so dass sich insgesamt kein positives Verhältnis von Chancen zu Risiken ergebe.

Klarheit soll nun durch eine zweite große, multi-zentrische Studie mit einer größeren Patientenzahl (664 Studienteilnehmer) und einer längeren Beobachtungsdauer von 48 Wochen geschaffen werden (PHOENIX Studie). Die Rekrutierung für die PHOENIX Studie wurde bereits abgeschlossen, und die Ergebnisse werden mit Spannung erwartet. Insgesamt lässt sich festhalten, dass es sich bei diesem Kombinationspräparat angesichts der bisher vorliegenden Studienergebnisse um eine vielversprechende Substanz handelt, dass aber andererseits auch die Haltung der EMA aufgrund der eingeschränkten Patientenzahl und Beobachtungsdauer nachvollziehbar ist.

Edaravone

Bei dem Antioxidans Edaravone handelt es sich um eine weitere Substanz, für die eine Zulassung durch die FDA, nicht jedoch durch die EMA vorliegt. Es handelt sich hierbei um einen Radikalfänger, d. h.

ALS-Team Neurologische Abteilung Uni Ulm: Zeynep Elmas, Dr. Christine Herrmann, Dr. Katharina Kandler, Luisa Jagodzinski, Zeljko Uzelac, Prof. Dr. Johannes Dorst, Dr. Ulrike Weiland, PD Dr. David Brenner, Dr. Özlem Parlak, Dr. Christina Lang, Elke Fröhlich, Dr. Regina Gastl, Kornelia Günther, Dr. Joachim Schuster, Prof. Dr. Albert C. Ludolph (v.l.)

eine Substanz, welche die Nervenzellen vor aggressiven Sauerstoffmolekülen schützen soll. Der Wirkstoff wird in Japan bereits seit vielen Jahren bei Patienten mit Schlaganfall eingesetzt. Nachdem im ALS-Tierversuch ein verlangsamter Verlust der motorischen Funktion unter Edaravone beobachtet wurde, kam es zu einer ersten Placebo-kontrollierten Studie beim Menschen. Obwohl diese negativ war, ergaben sich Hinweise auf einen möglichen positiven Effekt in einer bestimmten Untergruppe von Patienten, nämlich solchen, die eine Krankheitsdauer von maximal zwei Jahren, eine erhaltene Atmungsfunktion, eine relativ geringe Krankheitssymptomatik und eine geringe bis moderate Krankheitsprogression aufwiesen. Deshalb wurde eine Folgestudie mit 137 Patienten durchgeführt, die exakt diese Charakteristika aufwiesen. Hierbei ergab sich, dass Patienten mit Edaravone nach einer Beobachtungszeit von 24 Wochen einen um 30% langsameren Krankheitsfortschritt zeigten gegenüber Patienten, die Placebo erhielten. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde das Medikament unter dem Handelsnamen Radicava von der FDA am 5.5.2017 als intravenöse Infusion und später in 2022 auch als orale Suspension zugelassen. Obwohl die Studie lediglich einen Effekt für eine spezifische Subgruppe mit speziellen Charakteristika gezeigt hatte, gilt die FDA-Zulassung für alle ALS-Patienten, also auch solche, welche diese Kriterien nicht erfüllen.

Ein Kritikpunkt der zur Zulassung führenden Studie bezieht sich auf die relativ kurze Beobachtungsdauer von 6 Monaten. Obwohl es bis heute nicht zu einer Zulassung durch die EMA kam, wurde das Medikament auch in Deutschland und anderen europäischen Ländern zeitweise über individuelle Krankenkassen-Genehmigungen in der damals ausschließlich intravenös verfügbaren Form eingesetzt, wobei sich die vielversprechenden Ergebnisse der Zulassungsstudie überwiegend nicht bestätigten. Hierbei muss einschränkend gesagt werden, dass Beobachtungsstudien wie diese einen niedrigeren wissenschaftlichen Stellenwert und eine geringere Aussagekraft aufweisen als Placebo-kontrollierte Studien. Ein wesentlicher Nachteil des intravenösen Präparats ist die zeit- und kostenaufwändige Verabreichung. Zu erwähnen sind in diesem Zusammenhang zwei aktuellere Studien mit oralen Darreichungsformen von Edaravone. In der ersten Studien wurden zwei verschiedene orale Dosierungsschemata miteinander verglichen. Da diese Studie keinen Placebo-Arm aufwies, lässt sie jedoch keine zusätzlichen Schlüsse auf die Wirksamkeit der Substanz zu. Bei der zweiten Studie mit 300 Patienten über 48 Wochen (ADORE Studie) wird eine orale Formulierung mit Placebo verglichen. Die Ergebnisse dieser Studie werden wesentlich zur Bewertung der Wirksamkeit von Edaravone beitragen.

Zusammenfassend erscheint die Studienlage für Edaravone hinsichtlich der Nutzen-Risiko-Bewertung aktuell nicht überzeugend, und das Präparat wird dementsprechend zur Zeit nur in Einzelfällen in Deutschland eingesetzt. Während die Applikati-

on des intravenösen Präparats mit einem erheblichen praktischen Aufwand assoziiert ist, liegen für die orale Formulierung noch zu wenige Daten vor.

Tofersen

Bei Tofersen handelt es sich um ein Präparat, das für Patienten mit einer ALS-auslösenden Mutation im SOD1-Gen (Superoxid-Dismutase 1) entwickelt wurde. Patienten mit SOD1-Mutation machen etwa 2% aller ALS-Patienten aus, die Therapie ist somit für die meisten Patienten nicht geeignet. Dennoch macht die Entwicklung des Medikaments Hoffnung, da erstmals gezeigt wurde, dass durch gentherapeutische Ansätze der Erkrankungsverlauf positiv beeinflusst werden kann. Tofersen ist ein sogenanntes Antisense-Oligonukleotid (ASO). Bei ASOs handelt es sich um kleine Sequenzen einsträngiger DNA oder RNA, die sich an krankhaft veränderte Abschnitte des Erbguts anlagern und so die Bildung eines schädlichen Proteins verhindern sollen. Wenngleich die genauen Mechanismen noch nicht bekannt sind, gehen Wissenschaftler davon aus, dass es im Falle von Patienten mit SOD1-Mutation zur Bildung eines veränderten SOD1-Proteins kommt, das schädliche Effekte in den Nervenzellen hervorruft. Durch Gabe von Tofersen kann die Bildung des krankhaften SOD1-Proteins deutlich abgesenkt werden. Ein wesentlicher Nachteil der Substanz liegt darin, dass sie alle 4 Wochen per Lumbalpunktion in das Nervenwasser der Patienten injiziert werden muss, da die Substanz die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden kann. Nachdem ein verlängertes Überleben im Tiermodell demonstriert werden konnte, wurde eine Placebo-kontrollierte Studie im Menschen durchgeführt, bei der die Teilnehmer im Laufe der Zeit zunehmend größere Dosierungen des Medikaments erhielten. Hierbei zeigten sich vielversprechende Effekte auf den ALSFRS-R, die Atmungsfunktion und die Muskelkraft. In der Folge wurde mit der aussichtsreichsten Dosierung eine Placebo-kontrollierte Studie mit 108 Patienten (VALOR Studie) durchgeführt. Trotz klar erkennbarer positiver Effekte auf eine Reihe verschiedener Outcome-Parameter, insbesondere einer deutlichen Absenkung von NfL, verfehlte die Studie den primären Endpunkt (ALSFRS-R). Auch wenn die Studie formal negativ war, wurde Tofersen von der FDA auf Basis der NfL-Effekte zur Behandlung der SOD1-assoziierten ALS zugelassen, eine Entscheidung der EMA wird in Kürze erwartet.

In Deutschland ist die Substanz aktuell im Rahmen eines Härtefallprogramms verfügbar. ALS-Patienten mit einer SOD1-Mutation, die ihren Wohnsitz in Deutschland haben, kommen prinzipiell für eine Behandlung mit Tofersen im Rahmen des Härtefallprogramms in Frage. Die praktische Erfahrung hat dabei gezeigt, dass sich der Krankheitsprozess in vielen Fällen deutlich verlangsamen lässt.

In Abhängigkeit der Ergebnisse aktuell laufender Studien könnte sich die Therapie der ALS in den nächsten Jahren deutlich verändern.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Johannes Dorst
Leitung Motoneuronambulanz
Neurologische Universitätsklinik
Universitäts- und Rehabilitations-
kliniken Ulm gGmbH
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
www.rku.de

Infektionsprophylaxe

Leitlinien-konforme Immunglobulin-Therapie bei sekundären Immundefekten am Beispiel der chronisch lymphatischen Leukämie

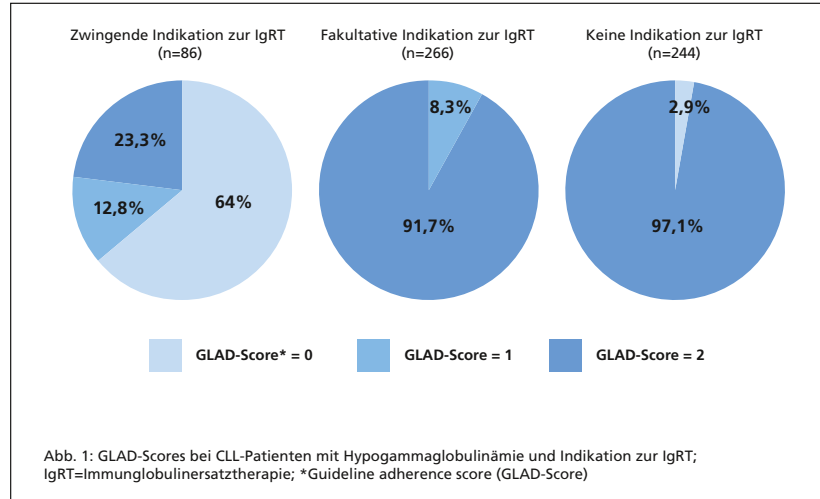
Einleitung

Bei einem Mangel an Immunglobulinen der Klasse G (IgG) treten vermehrt Infektionen auf. Maligne Erkrankungen stellen eine bedeutende Ursache für den sekundären Immundefekt bei hämatologischen Neoplasien dar. Der Immundefekt zeigt sich klinisch durch eine signifikant erhöhte Infektanfälligkeit und Immundysregulation. In der Folge ist das Risiko einer letalen Infektion bei hämato-onkologischen Erkrankungen erhöht. Infektionen sind bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) die häufigste Todesursache. Beim Multiplem Myelom (MM) sterben mehr als ein Drittel der Erkrankten an den Folgen einer Infektion. Ein Mangel an Immunglobulinen der Klasse G kann die Infektionsbereitschaft erhöhen. Eine frühzeitige Substitutionstherapie mit Immunglobulinen kann das Infektionsrisiko bei onkologischen Patienten reduzieren.

Dies gilt sowohl für den primären als auch für den wesentlich häufigeren sekundären Antikörpermangel, der krankheitsassoziiert bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie, multiplem Myelom, aber auch anderen hämatologischen Neoplasien auftritt. Zusätzlich kann die medikamentöse Therapie der malignen Erkrankung eine Immundefizienz, Lymphozytopenie und Neutropenie verstärken oder verursachen, wodurch das Risiko bakterieller, viraler, mykotischer und opportunistischer Infektionen darüber hinaus erhöht wird. Infektionen sind häufige Todesursachen bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und multiplem Myelom.

Eine erhebliche Morbidität und Mortalität durch Infektionen (durch die CLL selbst und durch therapiebedingte unerwünschte Ereignisse) werden in klinischen Studien berichtet und in der täglichen klinischen Praxis beobachtet. Es wurde jedoch keine Veränderung des Mortalitätsrisikos durch Infektionen als Ursache oder Infektionen als Mitursache dokumentiert. Ein um etwa 50 % erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Infektionen als Mit- oder Todesursache wurde im Vergleich zu den entsprechenden Kontrollen festgestellt. Auch beim aktuellen Standard der CLL-Primärtherapie mit Venetoclax und Obinutuzumab beträgt die Infektionsrate der Schweregrade 1 und 2 53,1% und des Grades 3 13,2%.

Die Verminderung der Immunglobulinproduktion (IgG) korreliert mit dem Schweregrad der CLL, d.h. mit fortgeschrittener Erkrankung liegt der IgG Wert signifikant niedriger. Die resultierende Hypogamma-



globulinämie ist mit einem höheren Infektionsrisiko und tödlich verlaufenden Infektionen assoziiert.

Immunglobulin-Substitution bei sekundärem Immundefekt (SID)

Basierend auf den Erkenntnissen bei Kindern mit primärem Antikörpermangel hat sich die regelmäßige Substitutionstherapie mit IgG (IgRT) zum Standard bei sekundärem Antikörpermangel und gehäuften Infektionen etabliert. Mehrere Studien konnten belegen, dass mit der regelmäßigen IgG-Substitution die Rate an bakteriellen Infektionen bei CLL und MM verringert werden kann. Die IgRT kann sowohl intravenös (IVIg) als auch mit geeigneten Präparaten subkutan (SCIg) erfolgen. Die Vorteile von SCIg sind stabile Serum-Immunglobulin-G-Spiegel, eine gute Verträglichkeit und die Flexibilität einer selbst durchgeführten Behandlung zu Hause.

Leitlinien

Die Leitlinien der onkologischen Fachgesellschaften empfehlen die IgG-Substitution bei sekundärem Antikörpermangel unter den folgenden Bedingungen, der European Medicines Agency (EMA) und der Bundesärztekammer:

Bei Patienten mit schweren oder rezidivierenden Infektionen, unwirksamer antimikrobieller Therapie und entweder nachgewiesenem spezifischen Antikörpersversagen (PSAF) oder Serum-IgG-Spiegeln



Prof. Dr. med. Hartmut Link

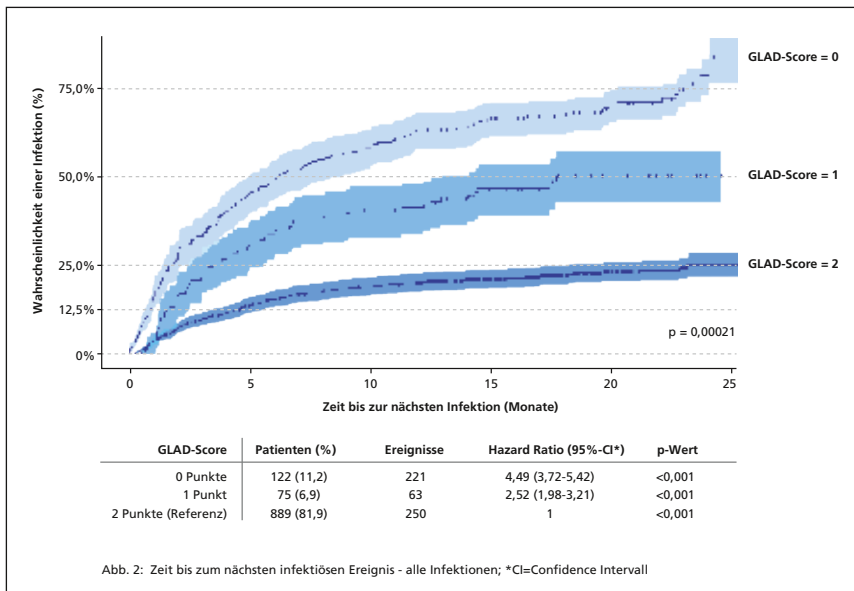


Abb. 2: Zeit bis zum nächsten infektiösen Ereignis - alle Infektionen; *CI=Confidence Intervall

<4 g/l. Die empfohlene Dosis für die IgG-Substitution beträgt dann 0,2-0,4 g/kg alle drei bis vier Wochen.

Die Leitlinienempfehlungen der EMA wurden auch von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) übernommen. Auch die krankheitsspezifischen Leitlinien für CLL und MM empfehlen die IgRT unter diesen Bedingungen.

Die Arbeitsgemeinschaften Internistische Onkologie (AIO) und Supportive Maßnahmen in der Onkologie (AGSMO) der Deutschen Krebsgesellschaft haben die Umsetzung der Leitlinien zur Immunglobulin-Substitution in einer repräsentativen retrospektiven Studie untersucht. Ausgewertet wurden Originaldaten von Patienten aus Praxen und Krankenhäusern in Deutschland, die anhand von zuvor erhobenen Versorgungsparametern der teilnehmenden Einrichtungen repräsentativ ausgewählt wurden. Die retrospektiven Behandlungs- und Infektionsparameter wurden bei Patienten erhoben, die entsprechend der im Jahr 2018 geltenden Leitlinien zur Therapie der CLL oder des MM behandelt wurden. Der Zeitraum wurde so gewählt, dass die Pati-

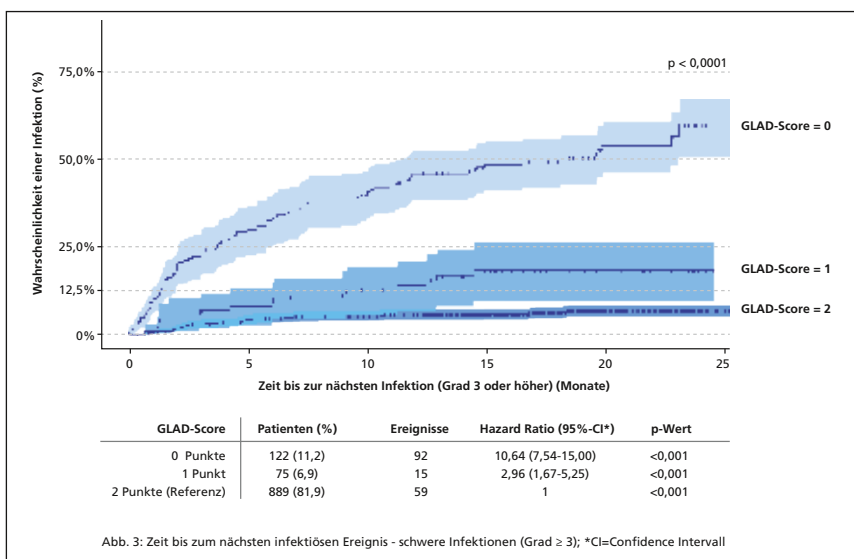


Abb. 3: Zeit bis zum nächsten infektiösen Ereignis - schwere Infektionen (Grad ≥ 3); *CI=Confidence Intervall

enten mindestens 12 Monate nachbeobachtet wurden, um Daten zu Infektionen und zu möglichen sekundären Immundefekten erheben zu können.

Leitlinienadhärenz – GLAD (Abb. 1)

Die Leitlinienadhärenz – guideline adherence – (GLAD) wurde anhand der Onkopedia-Leitlinie der DGHO, der Empfehlungen der Bundesärztekammer, der EMA und des Europäischen Konsensusvorschlages zur Immunglobulintherapie analysiert.

Zur Operationalisierung der Leitlinienempfehlungen (GL) für eine quantitative Analyse wurden folgende Definitionen verwendet:

- Bei SID wird eine Immunglobulin-Substitution (IgRT) dringend empfohlen bei Patienten mit IgG-Spiegeln < 4 g/l (oder IgG-Subklassenmangel)
- und zusätzlich mehr als 3 Infektionen oder einer schweren Infektion (≥ Grad 3)
- und optional (kann indiziert sein) bei IgG-Spiegeln < 4 g/l und/oder 1-3 weniger schweren Infektionen (≤ Grad 2).
- Die initiale IgRT sollte 0,2-0,4 g/kg Körpergewicht alle 3-4 Wochen (jeweils ± 10 %) betragen.

Die IgRT ist nicht indiziert, wenn die Patienten keine der beiden Bedingungen erfüllen.

Die Definition der Indikation für eine IgRT bei mehr als 3 Infektionen wurde in Anlehnung an die zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültige Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer von 2014 gewählt. Die Neufassung der Leitlinie von 2020 (wie auch die GL der DGHO und der EMA) bezieht sich nur noch auf rezidivierende Infektionen.

Für die Analyse der GLAD wurde folgender Score entwickelt:

2 Punkte: vollständige Leitlinienadhärenz

1 Punkt:

- Abweichungen in der Initialdosis oder im Intervall (mehr als ± 10 %) oder
- verspäteter Beginn der IgRT (> 28 Tage nach schwerer Infektion [Grad 3])

0 Punkte:

- IgRT ohne Indikation (Übertherapie) oder
- keine IgRT trotz Indikation (Untertherapie) oder
- wenn sowohl die Dosis als auch das Intervall von den Empfehlungen der GL abwichen (z. B. Unterdosierung, Einzeldosis) oder
- wenn die IgRT erst mehr als 3 Monate nach einer Hypogammaglobulinämie und mindestens einer schweren Infektion erfolgte.

Der Impfreaktionstest wurde aufgrund der sehr seltenen Durchführung nicht analysiert.

Mit komplexen statistischen Verfahren wurden die folgenden Fragen auf der Basis der dokumentierten Diagnostik und Therapie der Patienten überprüft:

1. Wie ist der Grad der Leitlinienadhärenz bezüglich der deutschen, europäischen und EMA-Leitlinien?
2. Korreliert die Qualität der Leitlinienadhärenz mit der Inzidenz von Infektionen?
3. Korreliert die Qualität der Leitlinienadhärenz mit dem Schweregrad der auftretenden Infektionen?

4. Gibt es Patienten- und Therapie-spezifische mögliche Risikofaktoren, die mit dem Auftreten von Infektionen korrelieren?

(Weitere Details siehe Originalpublikation (Link, H., et al., Immunoglobulin substitution in patients with secondary antibody deficiency in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: a representative analysis of guideline adherence and infections. Support Care Cancer, 2022. 30(6): p. 5187-5200).

Die Daten von 1086 Patienten (CLL 490, MM 596) wurden von 86 Zentren dokumentiert. 253 (51,6%) der CLL-Patienten und 286 (48,0%) der MM-Patienten erhielten eine Erstlinientherapie ihrer bösartigen Erkrankung.

Die Patienten (n (%)) verteilten sich wie folgt auf die verschiedenen Krankheitsstadien: CLL-Stadium nach Binet: A - 169 (34,5%), B - 128 (26,1%), C - 164 (33,5%), keine Angabe 29 (5,9%). Der Charlson-Comorbidity Index (CCI) lag im Median bei 2, die 25% und 75% Perzentile lagen bei 2 und 3, der Range reichte bei CLL von 2 bis 9.

Bei 26,9% der CLL-Patienten wurden die IgG-Werte vor der Therapie nicht bestimmt. Die Immunglobulinsubklassen wurden vor Therapie bei 1,4% der Patienten bestimmt. Auch während der Therapie lagen diese Werte bei maximal 2,1%.

Insgesamt erhielten 115 (23,5%) der 490 CLL-Patienten eine IgRT, 17,4% in der Erstlinien-, 26,7% in der Zweitlinien- und 35,6% in der Drittlinientherapie.

Der Anteil der leitliniengerecht behandelten Patienten (GLAD) mit Immunglobulinsubstitution ist in Deutschland bei der CLL insgesamt mit 79,2% relativ hoch. Ein Grund für die hohe GLAD könnte jedoch sein, dass die IgRT nur für eine Subgruppe von Patienten empfohlen wird, bei denen die IgRT im Wesentlichen vernachlässigt wird: Die GLAD ist jedoch schlecht bei Patienten mit einer zwingenden Indikation für eine IgRT, mit einem GLAD-Score von 0 bei 64,0% dieser Subgruppe der CLL-Patienten. Nur 23,3% dieser CLL-Patienten mit einer absoluten Indikation für eine IgRT wurden auch behandelt.

Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion war bei leitliniengerechter Therapie (GLAD-Score von 2 oder 1) signifikant geringer als bei einem Score von 0, wie die gemeinsame Analyse von Patienten mit CLL und MM zeigt (Abb. 2). Das gleiche Bild zeigt sich auch beim Auftreten von schweren Infektionen (Abb.3).

Risikofaktoren für infektiöse Ereignisse

Patienten mit CLL, die mit BTK-Inhibitoren und Chemotherapie behandelt wurden, wiesen ein signifikant höheres Risiko für schwere Infektionen auf. Die Behandlung mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern hatte keinen Einfluss auf die Anfälligkeit für schwere Infektionen. Als Risikofaktoren konnten ein höherer Charlson-Comorbidity-Index (CCI ≥ 4) sowie eine spätere Therapielinie (Linie 3+) dokumentiert werden. Eine

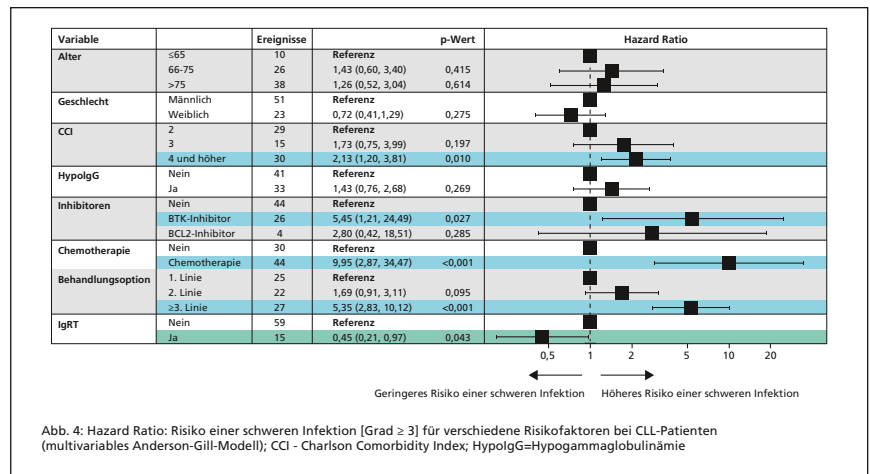


Abb. 4: Hazard Ratio: Risiko einer schweren Infektion [Grad ≥ 3] für verschiedene Risikofaktoren bei CLL-Patienten (multivariables Anderson-Gill-Modell); CCI - Charlson Comorbidity Index; HypogG=Hypogammaglobulinämie

bestehende Hypogammaglobulinämie erhöhte das Risiko nicht signifikant (Abb. 4).

Es ist bekannt, dass bei Patienten mit CLL eine höhere Komorbidität mit einer schlechteren Überlebensrate korreliert. Dies gilt auch für den hier verwendeten CCI, welcher das Risiko einer schweren Infektion erhöht. Höheres Alter stellt bei CLL keinen Risikofaktor für schwere Infektionen dar. Interessanterweise wurde ein Alter von über 75 Jahren als günstiger Risikofaktor festgestellt, wenn alle Infektionen berücksichtigt wurden. Möglicherweise kann dies durch die Therapie der Grunderkrankung erklärt werden, die auf das Alter abgestimmt und somit weniger aggressiv ist, was zu weniger behandlungsbedingten Komplikationen und Infektionen führt.

Fazit

Die wichtigsten Ergebnisse der Studie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Nahezu 24% der CLL-Patienten erhielten eine IgRT.
- Etwa 35% der Patienten (CLL, MM) mit Indikation für eine IgRT erhielten eine Immunglobulinsubstitution; GLAD-Score 2: 22,7%; GLAD-Score 1: 14%.
- Faktoren, die zu einem signifikant erhöhten Risiko für schwere Infektionen bei CLL führen:
 - Ein Charlson-Comorbidity Index (CCI) ≥ 4
 - Therapie mit BTK-Inhibitor
 - Chemotherapie
 - 3. oder höhere Therapielinie
- Der Faktor, der zu einem signifikant niedrigeren Risiko für schwere Infektionen bei CLL führt ist die Therapie mit Immunglobulinen.
- Es treten signifikant weniger Infektionen auf, wenn die IgRT gemäß den Leitlinien durchgeführt wird.

Die Leitlinien zur Immunglobulin-Substitution basieren auf Studien vor der Einführung der aktuellen Therapiemöglichkeiten der CLL. Es wäre sinnvoll eine IgRT-Prophylaxe durchzuführen, bevor mögliche schwere Infektionen eintreten. Das Ergebnis der entsprechenden primären Prophylaxe-Studie bleibt abzuwarten (PRO-SID Study, NCT04502030).

Informationen

■ Prof. Dr. med. Hartmut Link
 ehem. Chefarzt Westpfalz-Klinikum
 Kaiserslautern
 Finkenrain 8
 67661 Kaiserslautern
 www.onkologie-kaiserslautern.de

Ursachen, Behandlung und Abklärung der Anaphylaxie

Die Anaphylaxie ist eine akute, schwere, potenziell lebensbedrohliche Reaktion, die durch unterschiedliche Allergene wie Insektengifte, Nahrungsmittel oder auch Medikamente ausgelöst werden kann. In über 42 % der Fälle wurden Insektengifte als ursächlich dokumentiert. Für die akute Therapie steht als wichtigstes Medikament Adrenalin zur Verfügung, das in der Regel primär intermuskulär appliziert wird. Die spätere adäquate allergologische Untersuchung dient der Abklärung der jeweiligen Ursache. Betroffene Patienten werden mit Notfallmedikamenten (Adrenalin zur Eigeninjektion, Antihistaminikum, Glukokortikoid, ggf. β_2 -Sympathomimetikum Dosieraerosol) ausgerüstet und müssen die Anwendung der Medikamente in speziellen Schulungen erlernen.

Einleitung

Bei einer Anaphylaxie treten meist unmittelbar nach Allergenexposition Symptome an verschiedenen Organsystemen auf. An der Haut dominieren Juckreiz, Rötung und Quaddeln, an den Atemwegen Rhinoconjunctivitis, Husten und Luftnot, im Magen-Darm-Trakt Bauchkrämpfe, Erbrechen und Durchfall. Am bedrohlichsten sind schwere Kreislaufreaktionen mit Blutdruckabfall, Tachykardie und Bewusstlosigkeit. Im schlimmsten Fall kann eine Anaphylaxie tödlich enden.

Im akuten Notfall muss die weitere Allergenzufuhr unmittelbar gestoppt werden. Als therapeutisches Mittel der ersten Wahl steht zunächst intramuskulär zu verabreichendes Adrenalin zur Verfügung, bei Atemwegobstruktion auch Lungen-erweiternde Medikamente (inhalative β_2 -Sympathomimetika). H1-Antihistaminika blockieren die Histaminrezeptoren und sollen die Wirkung des freigesetzten Histamins abschwächen. Glukokortikoide wirken einem biphasischem (zweigipfligen) Reaktionsverlauf entgegen, bei dem es einige Stunden nach der Symptomatik zu einem erneuten Auftreten von Symptomen kommt.

Nach stattgehabter Anaphylaxie muss unbedingt eine allergologische Abklärung erfolgen, da betroffene Patienten ein hohes Risiko für eine erneute anaphylaktische Reaktionen haben. Dazu zählen neben allergologischen Tests zur Identifikation des jeweiligen Auslösers eine ausführliche allergologische Anamnese und die körperliche Untersuchung insbesondere auch hinsichtlich einer möglichen Mastozytose (Urticaria pigmentosa).

Der Begriff Anaphylaxie ist weltweit nicht einheitlich definiert. In

Deutschland wird nach Leitlinie unter dem Begriff eine akute systemische Reaktion mit Symptomen einer allergischen Sofortreaktion verstanden, die den ganzen Organismus erfassen kann und potenziell lebensbedrohlich ist. Am 1.1.2022 ist die ICD-11 Kodierung in Kraft getreten. Hier lautet die Definition der Anaphylaxie: Die Anaphylaxie ist eine schwere, lebensbedrohliche systemische Überempfindlichkeitsreaktion, die sich durch einen schnellen Beginn mit potenziell lebensbedrohlichen Atemwegs-, Atmungs- oder Kreislaufproblemen auszeichnet und in der Regel, wenn auch nicht immer,



Prof. Dr. med.
Randolph Brehler

mit Haut- und Schleimhautveränderungen verbunden ist. Unterteilt wird nach Auslösefaktoren und Schweregraden.

Liegt einer Anaphylaxie keine IgE-vermittelte Soforttypallergie zugrunde, wird üblicherweise von einer Pseudo-allergischen Reaktion oder einer nicht immunologischen Anaphylaxie gesprochen; aufgrund der klinischen Symptome ist eine Unterscheidung nicht möglich.

Symptomatik

Zu Beginn einer anaphylaktischen Reaktion treten häufig Prodromalsymptome wie Juckreiz und Brennen an Haut und Schleimhäuten oder im Genitalbereich auf, hinzu kommen können metallischer Geschmack, Angstgefühl, Kopfschmerzen oder Desorientiertheit. Im weiteren Verlauf sind typische dermatologische Symptome generalisierter Juckreiz, Rötung, Urtikaria und Angioödem. Im Gastrointestinaltrakt präsentiert sich die Symptomatik mit krampfartigen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall; es kann zu unwillkürlicher Defäkation (Stuhlabgang) und zu unwillkürlicher Miktion (Harnabgang) kommen. Oft kommt es zu Kribbeln und Juckreiz im Bereich der Mundschleimhaut, Schwellungen im Bereich der Zunge und im Rachen mit dadurch bedingten Schluckbeschwerden und Speichelüberproduktion. Schwellungen im Rachenbereich sind potenziell lebensbedrohlich. Ohne medizinische und medikamentöse Versorgung droht der Patienten zu ersticken. In den unteren Atemwegen werden asthmatische Beschwerden wie Giemen, Husten und Luftnot beobachtet, Permeabilitätsstörungen können zum Lungenödem führen. Herz-Kreislauf-Symptome manifestieren sich in Schweißausbrüchen, Schwäche, Schwindel, Blutdruckabfall und Tachykardie, gegebenenfalls Arrhythmie und kardialen Versagen. Unbehandelt führen Atemwegobstruktion und/oder kardiovaskuläres Versagen zum Tod.

Nach Leitlinie kann die klinische Symptomatik einer allergischen Reaktion in vier Schweregrade unterteilt werden (Tab. 1). Grad IV definiert einen akuten und lebensbedrohlichen Atem- und Kreislaufstillstand.

Epidemiologie

Aus den letzten Jahren liegen verschiedene Datenerhebungen zur Häufigkeit von Anaphylaxien vor, bei Bewertung der Ergebnisse ist jedoch die unterschiedliche Definition zu berücksichtigen. Zahlen zur Inzidenz aus den USA, Großbritannien und Australien gehen von einer jährlichen Inzidenz in der Größenordnung von 7-50 Betroffenen pro 100.000 Menschen aus, die Tendenz ist steigend. Insgesamt scheint die Zahl von Anaphylaxien zuzunehmen, wobei kein Anstieg der Mor-

Grad	Haut- und Allgemein-symptome	Abdominelle Symptome	Respiratorischer Symptome	Kardiovaskuläre Symptome
I	Pruritus	–	–	–
II	Flush Urticaria Angioödem	Übelkeit Erbrechen Krämpfe	Rhinorrhoe Heiserkeit Dyspnoe	Tachykardie Hypotension Herzrhythmusstörungen
III		Erbrechen Defäkation	Larynxödem Bronchospasmus Zyanose	Schock
IV		Erbrechen	Atemstillstand	Kreislaufstillstand

Tab. 1: Schweregrade der Anaphylaxie

Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen, kein Symptom ist obligatorisch. (Abbildung in Anlehnung an Ring J. 2021)

talität beobachtet wurde, was sich möglicherweise mit einer intensivierten Patientenaufklärung und Notfall-Versorgung erklären lässt.

Auslöser (Abb. 1)

Nach einer Auswertung aus dem europäischen Anaphylaxieregister wurden im Zeitraum 2007–2019 12.848 Anaphylaxien registriert. Mit 42,48 % wurden die meisten Fälle durch Insektenstiche ausgelöst, 37,37 % durch Lebensmittel und 20,15 % durch Medikamente.

Die Allergie gegen Bienengift, die insbesondere Imker betrifft, ist seltener als die Allergie gegen Wespengift. Eine Insektengiftallergie ist nicht angeboren, einer allergischen Reaktion geht eine Sensibilisierung durch einen Stich voraus. Die Lebenszeitprävalenz für Bienen-/Wespengiftallergie wird mit 56–94% angegeben; ausgeprägte Lokalreaktionen (Quaddel >10 cm Durchmesser) sind bei 2,4–26,6% der Bevölkerung zu erwarten. Eigenanamnestisch reagieren bis zu 3,4% der Kinder und bis zu 7,5% der Erwachsenen mit einer Systemreaktion. In Deutschland werden jährlich ~ 20 Todesfälle durch Insektenstiche dokumentiert. Nach einer systemischen Reaktion soll eine allergologische Vorstellung erfolgen. Festgestellt werden muss, ob die Indikation für eine spezifische Immuntherapie mit Insektengift gestellt werden kann. Durch eine spezifische Immuntherapie kann eine Toleranz gegenüber Insektengift induziert werden, die Patienten vor schweren Reaktionen bei zukünftigen Stichen schützen kann. Essentiell ist auch die Ausstattung mit Notfallmedikamenten zur Selbstanwendung.

Bei den Anaphylaxien auf Medikamente lagen Analgetika an erster Stelle (41,27 %), gefolgt von Antibiotika (33,17 %) – insbesondere von Penicillinen und Cephalosporinen. In deutlich weniger Fällen erfolgte eine Auslösung durch Lokalanästhetika (7,38 %), Röntgenkontrastmittel (5,18 %), antineoplastische Medikamente (3,64 %) und Protonenpumpeninhibitoren (2,7 %).







	Medikamente 20,15%	Nahrungsmittel 37,4%	Insektenstiche 42,5%
	+ (7%)	+++ (60%)	++ (22%)
Kinder			
	++ (22%)	+ (16%)	+++ (52%)
Erwachsene			

Abb1: Auslöser für Anaphylaxien im Kindes- und Erwachsenenalter

In der Kindheit überwiegt die Auslösung durch Lebensmittel gefolgt von Medikamenten und Insektenstichen, bei Erwachsenen dominieren Medikamente und Lebensmittel gefolgt von Insektenstichen.

Hinsichtlich der Auslösung durch Lebensmittel überwiegen bei Kindern Erdnüsse, Kuhmilch, Hühner- und Cashewkerne und Fisch; Erwachsene reagieren besonders häufig auf Weizen, Krustentiere, Haselnuss, Soja, Sellerie und Erdnuss. Dabei handelt es sich bei den Reaktionen auf Weizen fast ausschließlich um Weizen-abhängige Anstrengungs-induzierte Anaphylaxien (WDEIA).

Akuttherapie

Wichtig ist, wenn möglich, zunächst das unmittelbare Stoppen der Allergen-zufuhr und bei einer Anaphylaxie (wenn vorhanden) die sofortige Anwendung eines Adrenalin-Autoinjektors durch den Patienten.

Der Betroffene sollte bis zum Eintreffen des Notarztes liegend gelagert werden, körperliche Anstrengung ist strikt zu vermeiden. Bei eingeschränkter Bewusstseinslage und intaktem Kreislauf wird die stabile Seitenlage empfohlen, die Trendelenburg-Lagerung (mit Hochlagerung der Beine) verbessert die hämodynamische Situation bei Blutdruckabfall.

Sauerstoff sollte frühzeitig verabreicht werden. Indiziert ist weiterhin ein großlumiger venöser Zugang, der die Möglichkeit zur Volumensubstitution und Applikation von Medikamenten sichert. Bei schweren Verläufen ist eine intensivmedizinische Versorgung zwingend erforderlich. Die medikamentöse Behandlung richtet sich nach den führenden Symptomen der Reaktion, verwiesen wird auf die ausführliche Darstellung in der aktuellen Leitlinie Akuttherapie und Management der Anaphylaxie - Update 2021.

Bei Kreislaufbeschwerden steht die Volumenzufuhr im Vordergrund. Empfohlen werden vorrangig balancierte Vollelektrolytlösungen oder alternativ physiologische Kochsalzlösungen.

Das wichtigste Medikament in der Behandlung der Anaphylaxie ist Adrenalin, das aufgrund des hohen Nutzens und des sehr geringen Risikos für unerwünschte Wirkungen frühzeitig vom Patienten selbst intramuskulär injiziert werden sollte. Verwendet wird dabei unverdünntes Adrenalin (1 mg/ml), die individuelle Dosierung richtet sich nach dem Körpergewicht. Bei unzureichendem Ansprechen kann die Gabe nach 5-10 Minuten wiederholt werden. Bei einer nicht unbe-trächtlichen Anzahl an anaphylaktischen Reaktionen sind repetitive Adrenalingaben notwendig, weshalb die Verordnung von zwei Adrenalinautoinjektoren sinnvoll sein kann.

Bei schweren Verläufen kann Adrenalin vom Arzt auch intravenös verabreicht werden (intravenös nur verdünnt - 1 mg/10 ml). Bei fehlendem intravenösem Zugang kann Adrenalin über einen intraossären Zugang appliziert werden.

Nachrangig ist die Gabe von Antihistaminika, die die Wirkung von Histamin durch Rezeptorblockade hemmen und systemischen Glukokortikoiden, die zwar verzögert wirken, aber insbesondere biphasischen Reaktionen entgegenwirken. Wegen der Gefahr für biphasische Reaktionen ist zumindest bei schwereren Reaktionen eine stationäre Überwachung für 24 Stunden anzuraten.

Hinsichtlich Reanimation bei einer systemischen allergischen Reaktion Grad IV sei auf die Leitlinien des European Resuscitation Council (ERC) zur kardiopulmonalen Reanimation 2021: Update und Kommentar verwiesen (<https://leitlinien.dgk.org/2022/leitlinien->

des-european-resuscitation-council-erc-zur-kardiopulmonalen-reanimation-2021-update-und-kommentar).

Nach einer anaphylaktischen Reaktion sollen Betroffene und insbesondere bei Kindern auch Angehörige ausführlich über das Krankheitsbild informiert werden. Zum Entlassungsmanagement gehört ein Notfallplan für den Patienten und die Verordnung eines Notfallsets mit Medikamenten zur Soforthilfe, die lebensrettend sein können. Patienten müssen zur Abklärung des Auslösers der Reaktion einer adäquaten Allergiediagnostik zugeführt werden. Anzustreben ist eine Anaphylaxie-Schulung, in der Patienten ausführlich hinsichtlich Vermeidung einer Anaphylaxie und dem Verhalten und der Therapie bei Anaphylaxie geschult werden.

Diagnostik

Im Akutfall wird die Diagnose einer Anaphylaxie klinisch gestellt, wenn Hautsymptome plötzlich und zusammen mit respiratorischen Symptomen oder Kreislaufbeschwerden auftreten, wenn plötzlich auftretende allergische Beschwerden an zumindest zwei Organsystemen nach Exposition mit einem wahrscheinlichen Allergen auftreten oder es zur Hypotonie nach Exposition mit einem bekannten Allergen kommt. Innerhalb eines Zeitraums von ca. zwei Stunden nach einer Reaktion wird die Gewinnung von Serum zur Bestimmung der Tryptase empfohlen. Tryptase ist ein Mediator anaphylaktischer Reaktionen und kann eine Abgrenzung einer anaphylaktischen Reaktion von beispielsweise einer Lungenembolie, einem kardialen Ereignis oder einer Panikattacke erleichtern.

Aufgabe der späteren Untersuchung betroffener Patienten ist in den meisten Fällen die Identifizierung des Auslösers des akuten Ereignisses. Hierzu dienen nach ausführlicher allergologischer Anamnese allergologische Untersuchungen wie Prick-Test, Intrakutantest und Bestimmung allergenspezifischer IgE-Antikörper. Mit diesen Tests können allerdings nur Sensibilisierungen eines Patienten nachgewiesen werden. Die Beantwortung der Frage, ob ein Allergen, gegen das eine Sensibilisierung besteht, tatsächlich Auslöser der Reaktion war, kann ggf. zusätzlich eine Provokation erfordern. Zu beachten ist, dass die Auslösung einer anaphylaktischen Reaktion häufig zusätzlicher Faktoren bedarf. Vermutet wird, dass mindestens 30 % aller Anaphylaxien solcher Kofaktoren wie körperliche Anstrengung, Alkohol und/oder ASS bedürfen.

Patientenschulung

Für Patienten, die eine Anaphylaxie erlitten haben, ist eine Anaphylaxie-Schulung ausgesprochen hilfreich. Geschult werden Erwachsene und Eltern von betroffenen Kindern. Schulungsinhalte betreffen die Funktion des Immunsystems, die Symptome und Auslöser einer Anaphylaxie, Strategien zur Meidung von Allergenen, und für den Fall einer erneuten Anaphylaxie ist zentraler Schulungsbestandteil das Wissen über die Anwendung von Notfallmedikamenten und dabei

insbesondere das sichere Erlernen des Umgangs mit einem u. U. lebensrettenden Adrenalin-Autoinjektor. Für die Inhalte hat die Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie Training und Medikation Edukation e.V. (AGATE) ein standardisiertes Trainingsprogramm entwickelt und deutschlandweit etabliert (www.anaphylaxieschulung.de). Die Kosten für die Schulung werden vielfach von den Krankenkassen erstattet, wobei die Kostenübernahme individuell beantragt werden muss.

In Deutschland stehen für die Eigeninjektion Injektoren mit 150, 300 und 500 µg Adrenalin zur Verfügung. Die empfohlene Adrenalin-dosis hängt vom Alter und vom Körpergewicht ab (Tab. 2).

Kilogramm Körpergewicht (KG)	Adrenalin-Autoinjektor
< 7,5 kg KG	Keine Zulassung
7,5-25 (30) kg KG (abhängig vom Präparat)	150 µg
30-60 kg KG	300 µg
> 60 kg KG	1-2 x 300 µg oder 500 µg

Tab. 2: Empfohlene Adrenalin-dosis (Adrenalin-Autoinjektor) in Abhängigkeit vom Alter (nach Ring J. 2021)

Der empfohlene Injektionsort ist der Musculus vastus lateralis (Oberschenkel seitlich). Bei Anwendung von Adrenalininjektoren ist zu beachten, dass diese in der Faust gehalten werden – der Daumen umfasst den Injektor. Mit der anderen Hand wird dann die Sicherung (oben und/oder unten am Injektor, spezifisch für die unterschiedlichen Injektoren) entfernt. Der Injektor wird mit der Seite, in dem sich die Nadel befindet, kräftig auf den Oberschenkel gedrückt, die Nadel durchdringt Kleidung problemlos.

Anwendung des Adrenalin-Autoinjektors:

- Adrenalin-Pen mit der führenden Hand greifen
- Sicherheitskappe mit der anderen Hand entfernen
- Nadelende fest auf die Oberschenkel-Außenseite drücken
- Nach ca. 10 Sekunden Injektor entfernen
- Ggf. nach 5 - 15 Minuten zweiten Pen verwenden

Zu beachten ist, dass die Injektion in den Muskel erfolgen muss, bei Injektion in das Fettgewebe wird Adrenalin nur sehr langsam resorbiert. Damit muss die Dicke der subkutanen Fettgewebeschicht mit über den geeigneten Adrenalin-Autoinjektor entscheiden, die in Deutschland verfügbaren Autoinjektoren haben Nadellängen zwischen 1,27 und 2,3 cm. Bei einer dickeren subkutanen Fettgewebeschicht kann die Gabe in den Wadenmuskel empfohlen werden.

Sicherheitsshalber sollten in bestimmten Situationen zwei Adrenalin-Autoinjektoren rezeptiert werden, empfohlen wird dies nach Literatur bei:

- einem Körpergewicht >100 kg,
- besonderem Risiko für Anaphylaxie (zum Beispiel Mastozytose),
- sehr schwerer Anaphylaxie in der Vorgeschichte,
- größerer räumlicher Entfernung zwischen Wohnung und medizinischer Einrichtung,
- Kindesalter (Kindergarten/Schule).

Ausblick

Aktuell ist das wichtigste Medikament zur Behandlung einer Anaphylaxie Adrenalin, das vom Arzt verabreicht wird, aber auch für Patienten zur Selbstapplikation in Form von Adrenalin-Pens zur Verfügung steht und im Notfall lebensrettend sein kann. Betroffene Patienten sollten mindestens einen Autoinjektor und ihren Allergiepass jederzeit bei sich tragen.

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
www.ukm.de/kliniken/hautklinik

■ Weitere Informationen:
https://register.awmf.org/assets/guidelines/061-0251_S2k_Akuttherapie-Management-Anaphylaxie_2021-10.pdf

<https://leitlinien.dgk.org/2022/leitlinien-des-european-resuscitation-council-erc-zur-kardiopulmonalen-reanimation-2021-update-und-kommentar>

www.anaphylaxieschulung.de
www.insektengiftallergie.de
www.portallergy.de

Multiple Sklerose:

Langzeitdaten von Ofatumumab der offenen Verlängerungsstudie ALITHIOS

Bei der aktiven RMS haben sich die Behandlungsmöglichkeiten in den letzten Jahren durch verlaufsmodifizierende Therapien deutlich erweitert.

Auf der Jahrestagung der European Academy of Neurology (EAN 2023) wurden Wirksamkeitsdaten über einen Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren vorgestellt.

Durch eine frühzeitige Anwendung von Therapien mit höherer Wirksamkeit ab der Ersttherapie („Flipping the Pyramid“) können Patienten inzwischen größere Verbesserungen bei den klinischen Outcomes wie einer Verlangsamung der Behinderungsprogression erwarten als unter den herkömmlichen, eskalierenden Behandlungsstrategien [1]. Für aktive RMS-Patienten, die von Beginn an mit Ofatumumab

behandelt wurden, ergaben sich auch im Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren konstant niedrige jährliche Schubraten (s. Abbildung 2) [2]

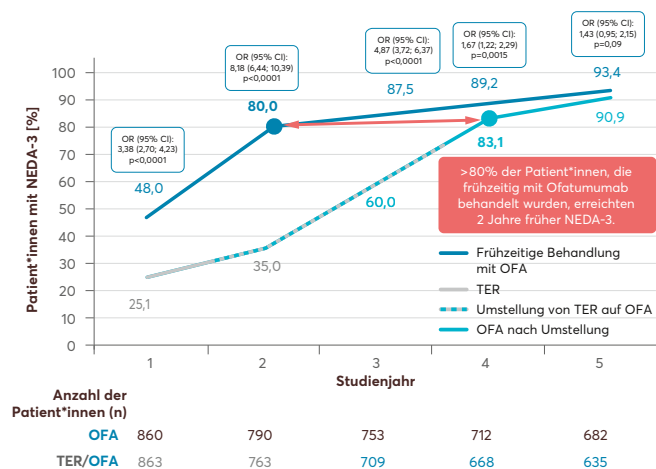
Erste Real-World-Erfahrungen aus Deutschland zeigen, dass die subkutan applizierbare Therapiemodalität eine frühe Anwendung erleichtert, was mit einer hohen Akzeptanz beim Patienten einhergeht [3].

Gemessen am NEDA-3-Status (NEDA, No Evidence of Disease Activity; NEDA 3: keine Schübe, Behinderungsgrad stabil, keine neuen MRT-Herde) waren 93,4 % der Patienten die frühzeitig eine Behandlung mit Ofatumumab begonnen haben und diese fortsetzten, nach 5 Jahren frei von Behinderungsprogression, entzündlicher MRT-Aktivität oder einem Schubereignis (s. Abbildung 1) [2]

Abbildung 1

NEDA-3 unter frühzeitiger Behandlung mit Ofatumumab

8 von 10 Patient*innen bereits 2 Jahre früher auf NEDA-3 als mit späterem Therapiewechsel



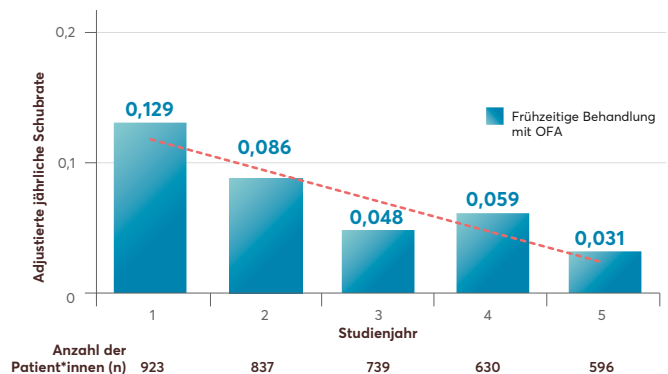
CI = Konfidenzintervall; NEDA = No Evidence of Disease Activity, keine Anzeichen von Krankheitsaktivität; n = Anzahl der Patient*innen ohne diejenigen, die die Behandlung aus anderen Gründen als mangelnder Wirksamkeit oder Tod vorzeitig abbrechen. OFA = Ofatumumab; TER = Teriflunomid

In der ALITHIOS-Studie waren 80 % der Patient*innen, die frühzeitig Ofatumumab erhielten, nach 2 Jahren frei von Krankheitsaktivität (NEDA-3). Nach 5 Jahren lag dieser Anteil bei mehr als 93 %. Patient*innen, die 2 Jahre später auf Ofatumumab umgestellt wurden, erreichten entsprechend später diese NEDA-Ziele.

Abbildung 2

Reduktion der Schubrate unter frühzeitiger Behandlung mit Ofatumumab

Konsistenter Rückgang der Schubrate im Beobachtungszeitraum bis zu 5 Jahren



OFA = Ofatumumab

Quelle: Abb. 1 und Abb. 2 modifiziert nach Kappos L et al. EAN 2023; EPR-097.

Literatur

- [1] Spelman T et al. Jama Neurol 2021; 78: 1197-1204
- [2] Kappos L et al. Five-Year Efficacy Outcomes of Ofatumumab in Relapsing MS Patients: Insights From ALITHIOS Open-label Extension Study. EAN 2023 ePresentation, Budapest, Ungarn. #EPR-097
- [3] Klimas R et al. Über ein Jahr B-Zell-gerichtete Therapie mit Ofatumumab s. c.: erste Ergebnisse einer prospektiven, Patient*innenzentrierten Real-world-Beobachtungsstudie. Nervenarzt 2023. <https://doi.org/10.1007/s00115-023-01470-y>

Kesimpta® 20 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Kesimpta® 20 mg Injektionslösung im Fertigpen

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Wirkstoff: Ofatumumab (ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mithilfe rekombinanter DNA-Technologie in einer Mauszelelinie (NS0) produziert wird.) **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksame Bestandteile: Jede Fertigspritze enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml). Jeder Fertigpen enthält 20 mg Ofatumumab in 0,4 ml Lösung (50 mg/ml). **Sonstige Bestandteile:** L-Arginin, Natriumacetat-Trihydrat, Natriumchlorid, Polysorbat 80, Dinatriumedetat-Dihydrat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Kesimpta wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig verlaufender multipler Sklerose (Relapsing Multiple Sclerosis, RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; stark immungeschwächte Patienten; schwere aktive Infektion, bis diese abgeklungen ist; bekannte aktive maligne Erkrankung. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Reaktionen an der Injektionsstelle (lokal), Injektionsbedingte Reaktionen (systemisch). Häufig: Lippenherpes, Abnahme von Immunglobulin M im Blut. **Verschreibungspflichtig.** **Weitere Hinweise:** Siehe Fachinformation. Stand: Februar 2023 (MS 03/23.5). **Novartis Pharma Vertriebs GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma Vertriebs GmbH

Diagnostik und Therapie von Gliomen

Als Gliome werden verschiedene primäre Hirntumoren des Zentralnervensystems bezeichnet (v. a. Glioblastome, Astrozytome, Oligodendrogliome), die nach histomolekularen Kriterien klassifiziert werden. Dabei sind Glioblastome die am häufigsten vorkommenden hirneigenen Tumoren. Das Glioblastom ist in der Regel mit einer schlechten Prognose assoziiert.

Einleitung

Gliome stellen mit einer Inzidenz von zirka 6/100.000/Jahr die häufigsten hirneigenen Tumore dar. Neben klinischen Faktoren beeinflusst vor allem der Malignitätsgrad (Einteilung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Tumore des zentralen Nervensystems (ZNS) von Grad 1 (z. B. pilozytisches Astrozytom) bis Grad 4 (z. B. Glioblastom)) maßgeblich die Prognose, welche von einer normalen Lebenserwartung (ZNS WHO-Grad 1) bis zu einem medianen Überleben von 15-20 Monaten beim Glioblastom (ZNS WHO-Grad 4) reicht. Die meisten Gliome wachsen infiltrierend. Unter den Gliomen kommen Glioblastome mit einer Inzidenz von 3-4/100.000/Jahr am häufigsten vor. Auf die ZNS WHO-Grad 1 Gliome, welche beim Erwachsenen selten sind, wird hier nicht eingegangen. Je nach Größe, Wachstumsmuster und Lage des Tumors kann eine Vielzahl von neurologischen Symptomen (insbesondere fokale-neurologische Ausfälle, epileptische Anfälle, psychische Veränderungen, kognitive Defizite) verursacht werden. Gerade bei neu diagnostizierten Grad 2-Gliomen sind epileptische Anfälle sehr häufig und treten in mehr als 60% der Fälle auf (2).

Dieser Artikel beschreibt die wichtigsten diagnostischen und therapeutischen Grundsätze sowie die häufigsten Therapieschemata, die in den aktuellsten internationalen Leitlinien empfohlen werden (3).

Bildgebende Diagnostik

Die native Computertomographie (CT) ist die Bildgebung, die häufig bei akuter klinischer Symptomatik durchgeführt wird. Im Rahmen der weiteren Planung von Diagnostik und Therapie, zur Verlaufskontrolle unter Therapie und im therapiefreien Intervall ist die konventionelle Magnetresonanztomographie (MRT) die Methode der Wahl. Hierbei sollten dünn-schichtige bzw. native T1, T2 sowie fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)-Sequenzen und kontrastgestützte T1-Sequenzen angefertigt werden. In MRT-Perfusionsuntersuchungen kann



Univ.-Prof. Dr. med.
Norbert Galldiks

im Bereich solider Anteile maligner Gliome ein erhöhtes Blutvolumen beobachtet werden. Weitere MRT-Techniken wie die MR-Spektroskopie ermöglichen die Erhebung von weiteren molekularen Informationen. Andere MRT-Sequenzen auf Basis der diffusionsgewichteten Bildgebung können zur Darstellung struktureller Konnektivität zur Operationsplanung herangezogen werden.

Zur Darstellung der Tumorausdehnung über die schranken-gestörten Anteile hinaus hat sich die Aminosäure-PET, z. B. mit dem Tracer O-(2-[¹⁸F]-fluoroethyl)-L-tyrosin (FET), als sehr hilfreich er-

wiesen. Mehrere Studien legen nahe, dass die metabolisch aktiven Bereiche deutlich größer sind als die Kontrastmittelaufnahme (Abb. 1) (4). Areale mit pathologisch erhöhter metabolischer Aktivität können somit als Zielstruktur zur Biopsieplanung sowie zur Definition des Resektions- und Bestrahlungsvolumens herangezogen werden.

Insbesondere in der Verlaufsbeurteilung während bzw. nach Therapie lässt die konventionelle MRT-Bildgebung häufig keine sichere Unterscheidung zwischen erneutem Tumorwachstum und therapieassoziierten Veränderungen wie beispielsweise eine Pseudoprogression oder Radionekrose zu. Hier bietet in unklaren Fällen die Aminosäure-PET die Möglichkeit, mit hoher Sensitivität und Spezifität aktives Tumorgewebe von nicht-malignen Veränderungen zu unterscheiden (Abb. 2) (5).

Neuropathologische Diagnose

Zur sicheren Gliom-Diagnose vor allem zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und häufig auch in der Rezidivsituation ist die histologische und molekulargenetische Untersuchung von repräsentativen Gewebeprobe obligat. Dabei können Gewebeprobe im Rahmen der Tumorsektion oder auch durch minimal-invasive Verfahren wie die stereotaktische Serienbiopsie gewonnen werden. Infolge der Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit bei der Differenzialdiagnose von Hirntumoren durch den Einsatz molekularer Marker (6), der starken prognostischen Aussagekraft einer Mutation im Isozitratdehydrogenase (IDH)-Gen, der therapeutischen Relevanz der 1p/19q Ko-Deletion (7) und der Einführung von molekular definierten neuen Tumortypen (z. B. diffuses Mittelliniengliom ZNS WHO-Grad 4 mit Histon-Mutation) führten diese Punkte 2016 zu einer Revision der WHO-Klassifikation für Gliome (8) mit integrierter histologischer und molekularer Diagnostik. In den letzten Jahren haben rapide Fortschritte in der Molekularpathologie das Verständnis von ZNS-Tumoren noch weiter verbessert; die Beschreibung weiterer, neuer molekularer Marker haben daher in 2021 zu einer erneuten Revision der WHO-Klassifikation geführt (9).

Grundsätzliche Therapieprinzipien

Die Behandlung von Patienten mit Gliomen besteht in der Regel aus einer Kombination aus Resektion, fraktionierter Radiotherapie und alkylirender bzw. nitrosoharnstoffbasierter Chemotherapie.

Resektion

Die Tumorsektion hat die Entfernung der kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile (insbesondere bei Glioblastomen) oder bei Gliomen ohne Schrankenstörung hyperintenser Areale der in der T2-/FLAIR-Wichtung (vor allem bei Gliomen des WHO-Grades 2) zum Ziel. Um das Resektionsausmaß bei malignen Gliomen zu erhöhen, sollte präoperativ 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) verabreicht werden. Es konnte gezeigt werden, dass die 5-ALA-fluoreszenzbasierte Resektion

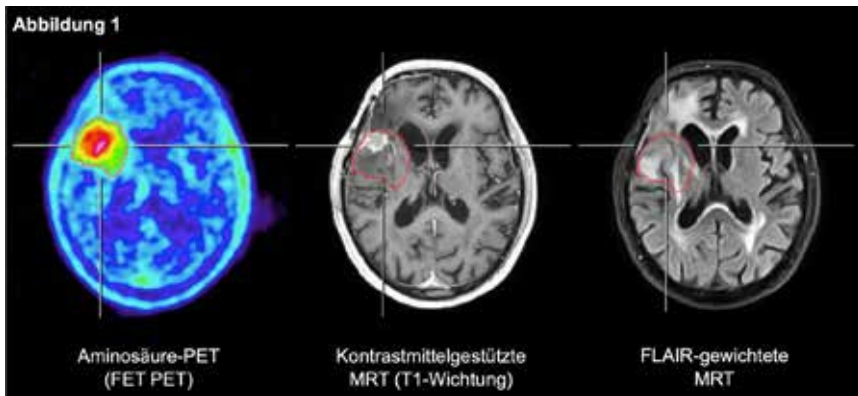


Abbildung 1: Die Ausdehnung des metabolisch aktiven Tumors (hier Glioblastom) in der Aminosäure-PET mit dem Tracer O-(2-[¹⁸F]-fluoroethyl)-L-tyrosin (FET) übersteigt die Ausdehnung des kontrastverstärkten Tumoranteils und zeigt erhebliche räumliche Diskrepanzen zum Bereich der FLAIR-Hyperintensitäten.

(Quelle: Galldiks et al., 2023 (25); modifizierte Darstellung).

das progressionsfreie Überleben verlängert (10). Erste Untersuchungen legen weiterhin nahe, dass eine Resektion über die kontrastmittelaufnehmenden Tumoranteile hinaus die Überlebenszeit signifikant verlängern kann (11). Bei Glioblastomen scheint nicht nur das Ausmaß der Resektion, sondern auch das verbliebene postoperative Tumolvolumen einen starken prognostischen Einfluss zu haben (12).

Radiotherapie

Die Radiotherapie sollte nicht später als 5-6 Wochen nach der Resektion beginnen und wird in der Regel mit einer Gesamtdosis von 50 bis 60 Gy in Fraktionen von 1,8 bis 2 Gy täglich durchgeführt. Hypofraktionierte Schemata mit einer höheren Dosis pro Fraktion und einer niedrigeren Gesamtdosis (z. B. 15 x 2,67 Gy) sind bei älteren Patienten (>65 Jahre) mit reduziertem Allgemeinzustand (z. B. Karnofsky performance status scale (KPS) 70%) zu erwägen. Zur postoperativen Zielvolumendefinition bei Glioblastomen wird in der Regel das Tumorbett sowie eventuell vorhandene schrankengestörte Tumorreste zusätzlich eines Sicherheitssaums von bis zu 2 cm aufgrund des infiltrativen Charakters herangezogen (13). Erste Studien legen nahe, dass die Hinzunahme der Information aus der Aminosäure-PET zur Bestrahlungsplanung die Prognose verbessern kann (14).

Alkylierende Chemotherapie

Sowohl bei neu diagnostizierten Gliomen als auch bei Gliomen in der Rezidivsituation spielen orale DNA-Alkylantien wie Temozolomid sowie Alkylantien aus der Klasse der Nitrosoharnstoffe wie Lomustin (CCNU) in Kombination mit anderen antineoplastischen Substanzen (z. B. das PCV-Schema aus Procarbazin, CCNU und Vincristin) oder als Monotherapie eine wesentliche Rolle. Hier ist wichtig zu erwähnen, dass eine Methylierung des O-6-Methylguanin-Methyltransferase (MGMT)-Promoters ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf eine alkylierende Chemotherapie ist (15). Bei Glioblastomen ist beispielsweise nur in 30-40% der Fälle der MGMT-Promoter methyliert.

Therapie von ZNS WHO-Grad 4 Gliomen (Glioblastom)

Neben histologischen Kriterien werden Glioblastome durch das Fehlen einer IDH-Mutation bzw. Histon-Muta-

tion molekular charakterisiert. Patienten unter 65 Jahre werden postoperativ mittels einer Radiotherapie mit konkomitanter Temozolomid-Gabe gefolgt von 6 Zyklen adjuvanter Temozolomid-Chemotherapie behandelt (16). Zusätzlich zur adjuvanter Phase kann eine ergänzende Behandlung durch die externe Applikation von alternierenden niederenergetischen elektrischen Wechselfeldern erwogen werden (17). Bei Vorliegen eines methylierten MGMT-Promotors kann bei jüngeren Patienten zusätzlich zur Radiotherapie auch ein Kombination-Schema bestehend aus bis zu 6 Zyklen CCNU mit Temozolomid verabreicht werden (18). Bei Glioblastom-Patienten mit einem Alter von ≥ 65 Jahren mit methyliertem MGMT-Promotor ist eine Behandlung mit einer verkürzten hypofraktionierten Radiochemotherapie mit konkomitantem und adjuvanter Temozolomid gerechtfertigt (19).

Therapie von ZNS WHO-Grad 3 Gliomen

ZNS WHO-Grad 3 Oligodendrogliome, molekular charakterisiert durch eine 1p/19q Ko-Deletion und eine IDH-Mutation, werden mit einer Kombination aus Radiotherapie gefolgt von einer PC(V)-Chemotherapie behandelt (7). Auf Vincristin wird aufgrund des Neurotoxizitätsrisikos und fehlender Blut-Hirn-Schrankgängigkeit oft verzichtet. Bei Patienten mit einem Astrozytom des ZNS WHO-Grades 3, molekular charakterisiert durch eine IDH-Mutation und intaktem 1p/19q-Deletionsstatus, legt die CATNON-Studie nahe, dass eine adjuvante Therapie mit Temozolomid über 12 Zyklen nach der Radiotherapie zu längerem Gesamtüberleben führt (20).

Therapie von ZNS WHO-Grad 2 Gliomen

Patienten mit ZNS WHO-Grad 2 Gliomen, bei denen Risikofaktoren wie z. B. eine inkomplette Resektion oder ein Alter von mindestens 40

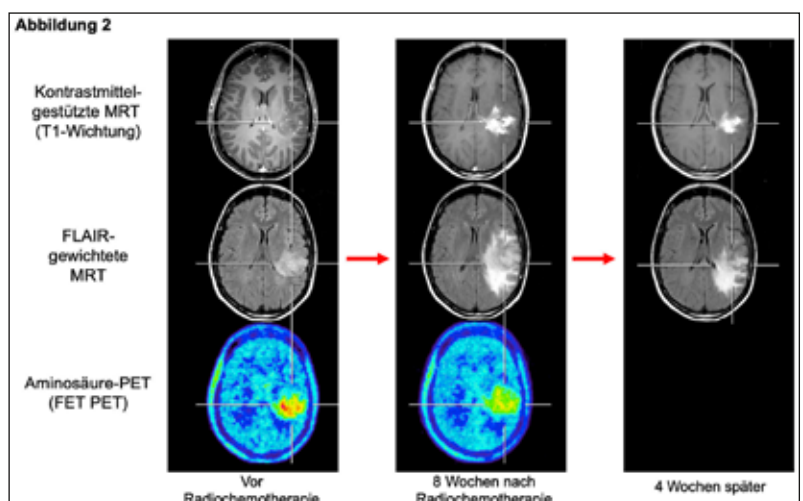


Abbildung 2: Beispiel einer Pseudoprogression eines Glioblastoms im Rahmen der Erstlinien-Therapie. Im Vergleich zur MRT vor der Radiotherapie mit konkomitanter Temozolomid-Chemotherapie (links) legen die Aufnahmen nach Abschluss der Radiochemotherapie (Mitte) eine Tumorprogression nahe, während die FET PET im Gegensatz dazu einen deutlichen Rückgang der Stoffwechselaktivität zeigt und somit mit einer Pseudoprogression vereinbar ist. Die MRT-Verlaufskontrolle vier Wochen später (rechts) zeigt bereits eine Rückbildung der Befunde ohne Behandlungsänderung, was ebenfalls auf eine Pseudoprogression hindeutet.

Jahren vorliegen (21), können mit einer alleinigen Radiotherapie gefolgt von einer PC(V)-Chemotherapie behandelt werden (22). Bei jüngeren Patienten (<40 Jahre) nach stattgehabter kompletter Resektion und Fehlen von Risikofaktoren kann erwogen werden, von einer adjuvanten Behandlung abzusehen und eine klinische und bildmorphologische Verlaufskontrolle in 6-Monatsabständen durchzuführen. Bei Astrozytomen oder Oligodendrogliomen des WHO ZNS-Grades 2, die bislang nur mittels Resektion behandelt wurden, legt die INDIGO-Studie nahe, dass im Rezidiv oder nach inkompletter Resektion der IDH-1-/2-Inhibitor Vorasidenib die Zeit zur nächsten therapeutischen Intervention bzw. das progressionsfreie Überleben signifikant verlängern kann (23).

Gliomtherapie im Rezidiv

Im Gliomrezidiv wird geprüft, ob eine erneute Resektion, Radiotherapie und/oder eine medikamentöse Tumortherapie möglich sind. Unter Berücksichtigung der Vortherapien kommen dann im Rezidiv ggf. eine Chemotherapie mit Temozolomid, eine CCNU-basierte Chemotherapie oder andere Substanzen (oft experimentelle Therapien, verabreicht im Off Label-Use) in Betracht. Hierbei können antiangiogene Substanzen wie Bevacizumab oder Multikinaseinhibitoren wie Regorafenib angewendet werden. Bei nachgewiesener Targetexpression kann in der Rezidivsituation im Sinne der Präzisionsonkologie eine zielgerichtete Therapie erwogen werden (z. B. BRAF-Inhibitor Dabrafenib in Kombination mit dem MEK-Inhibitor Trametinib zur Behandlung von Gliomen mit nachgewiesener BRAFV600E-Mutation) (24).

Fazit

Bei der Behandlung von Gliomen spielen in den meisten Fällen multimodale Therapieansätze eine wesentliche Rolle. Therapieentscheidungen und Prognose hängen entscheidend vom molekularen Tumorprofil ab. Innovative neue Therapiekonzepte befinden sich aktuell in klinischer Erprobung.

Literatur

1. Q. T. Ostrom et al., CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol* 24, v1-v95 (2022).
2. C. Audrey et al., Prevalence of seizures in brain tumor: A meta-analysis. *Epilepsy Res* 187, 107033 (2022).
3. M. Weller et al., EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol* 18, 170-186 (2021).
4. P. Lohmann et al., FET PET reveals considerable spatial differences in tumour burden compared to conventional MRI in newly diagnosed glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46, 591-602 (2019).
5. N. Galldiks et al., The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol* 17, 1293-1300 (2015).
6. F. Sahm et al., Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 128, 551-559 (2014).
7. M. J. van den Bent et al., Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 31, 344-350 (2013).
8. D. N. Louis et al., The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131, 803-820 (2016).
9. D. N. Louis et al., The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 23, 1231-1251 (2021).
10. W. Stummer et al., Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol* 7, 392-401 (2006).
11. A. M. Molinaro et al., Association of Maximal Extent of Resection of Contrast-Enhanced and Non-Contrast-Enhanced Tumor With Survival Within Molecular Subgroups of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. *JAMA Oncol* 6, 495-503 (2020).
12. P. Karschnia et al., Prognostic validation of a new classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. *Neuro Oncol* 25, 940-954 (2023).
13. M. Niyazi et al., ESTRO-EANO guideline on target delineation and radiotherapy details for glioblastoma. *Radiother Oncol* 184, 109663 (2023).
14. N. N. Laack et al., Initial Results of a Phase 2 Trial of (18)F-DOPA PET-Guided Dose-Escalated Radiation Therapy for Glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 110, 1383-1395 (2021).
15. M. E. Hegi et al., MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 997-1003 (2005).
16. R. Stupp et al., Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352, 987-996 (2005).
17. R. Stupp et al., Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 318, 2306-2316 (2017).
18. U. Herrlinger et al., Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393, 678-688 (2019).
19. J. R. Perry et al., Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 376, 1027-1037 (2017).
20. M. J. van den Bent et al., Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 22, 813-823 (2021).
21. F. Pignatti et al., Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 20, 2076-2084 (2002).
22. J. C. Buckner et al., Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 374, 1344-1355 (2016).
23. I. K. Mellinghoff et al., Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med* 389, 589-601 (2023).
24. V. Subbiah et al., Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 29, 1103-1112 (2023).
25. N. Galldiks et al., Amino Acid PET in Neurooncology. *J Nucl Med* 64, 693-700 (2023).

Informationen

■ Univ.- Prof. Dr. med.
Norbert Galldiks
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Leiter der Neuroonkologischen
Spezialsprechstunde
Leitung der AG Neuroonkologie
Universitätsklinik Köln
Kerpener Str. 62, 50937 Köln
<https://neurologie.uk-koeln.de/forschung/ag-neuroonkologie>
und
Institut für Neurowissenschaften
und Medizin (INM-3)
Forschungszentrum Jülich
www.fz-juelich.de

■ Weitere Informationen:
[/www.hirntumorhilfe.de](http://www.hirntumorhilfe.de)
www.medac.de/fuer-patienten/therapiegebiete/krebserkrankungen/hirntumoren

Ergebnisse der CASTLE-HTx-Studie:

Neue Perspektiven für Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern

Einleitung

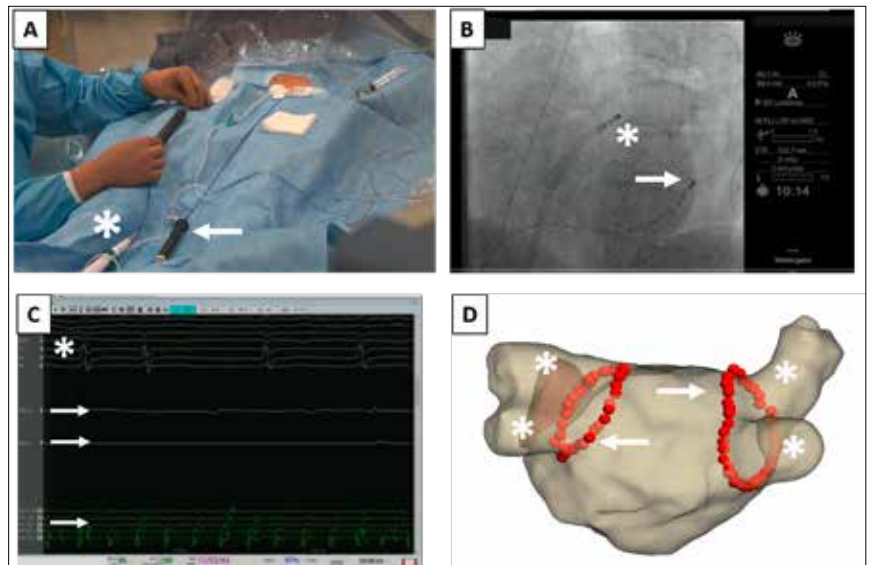
Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz stellen aufgrund der weltweit hohen Inzidenzen wichtige Arbeitsgebiete der modernen kardiovaskulären Forschung und Medizin dar. Dabei handelt es sich grundsätzlich um zwei eigenständige Krankheitsbilder, die jedoch oftmals als Komorbiditäten existieren und sich gegenseitig bedingen oder aufrechterhalten können. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz stellt Vorhofflimmern einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten unerwünschter Ereignisse wie Sterblichkeit, Hospitalisierung und systemische Thromboembolien dar. Die Katheterablation von Vorhofflimmern hat sich in den vergangenen Jahrzehnten zu einer effektiven und sicheren Behandlung entwickelt, die sich weltweit etabliert hat. Bei der Katheterablation wird arrhythmogenes Gewebe im Herzen mittels Katheter-basierter Energieabgabe gezielt zerstört oder moduliert. Der Stellenwert der Ablationstherapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium und Vorhofflimmern ist bisher noch nicht erforscht. Somit könnte aufgrund der fehlenden Datenlage eine potentiell vorteilhafte Therapieoption diesen schwer erkrankten Patienten vorenthalten bleiben. In der CASTLE-HTx-Studie (Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in patientS With End-stage Heart Failure and Eligibility for Heart Transplantation) konnten neue Erkenntnisse bezüglich der Ablation von Vorhofflimmern bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz gewonnen werden. Die Studie wurde im Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen, Bad Oeynhausen (Klinik für Rhythmologie, Studienleitung Prof. Dr. med. Philipp Sommer und Prof. Dr. med. Christian Sohns) durchgeführt und im Oktober 2023 im New England Journal of Medicine publiziert. Im Folgenden soll der aktuelle Stand der Forschung zur Vorhofflimmerbehandlung bei Herzinsuffizienz wiedergegeben und die Ergebnisse der CASTLE-HTx-Studie vorgestellt werden.

Hintergrund

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung des Menschen. In Deutschland sind etwa 1-2% der Bevölkerung von Vorhofflimmern betroffen. Weltweit können in den letzten Jahren steigende Prävalenzen und Inzidenzen der Erkrankung beobachtet werden. Vorhofflimmern wird häufig durch Trigger ausgelöst, die im Bereich der Lungenvenenmündungen im linken Vorhof ent-

stehen. Es wird angenommen, dass diese elektrischen Entladungen an der Entstehung von Vorhofflimmern direkt beteiligt sind. Während des Vorhofflimmerns beträgt die Herzfrequenz der Vorhöfe typischerweise 350-600 pro Minute und es kann zu einem schnellen Herzschlag beim betroffenen Patienten kommen. Bei einer derart hohen Frequenz wird das Blut aus dem Vorhof nicht mehr regelrecht in die Herzkammern gepumpt. Das Schlagvolumen des Herzens nimmt unter Vorhofflimmern um bis zu 25% ab. Durch die nur partielle Überleitung von Vorhofflimmern auf die Herzkammern über den Atrioventrikularknoten entsteht zudem eine unregelmäßige ventrikuläre Erregung. Die Folgen von hohen Vorhoffrequenzen und unregel-

Abbildung 1:



- A) Steril abgedeckter Untersuchungstisch bei einer Pulmonalvenenisolation. Der weiße Stern markiert den Ablationskatheter, der von der Beinvene bis in den linken Vorhof geführt wird. Der weiße Pfeil markiert einen diagnostischen Katheter, der in den Koronarvenensinus eingebracht wird und intrakardiale Signale erfassen kann.
- B) Fluoroskopische Darstellung der eingebrachten Katheter (weißer Stern: Ablationskatheter, weißer Pfeil: diagnostischer Katheter im Koronarvenensinus).
- C) Während der gesamten Untersuchung werden elektrische Signale aufgezeichnet und fortlaufend dargestellt (weißer Stern: Oberflächen-EKG, weiße Pfeile: intrakardiale Elektrogramme, die über den Ablationskatheter bzw. den Koronarvenensinuskatheter abgeleitet werden).
- D) Fertiges Modell des linken Vorhofes nach Pulmonalvenenisolation mit Hilfe eines modernen 3D-Mappingsystems (EnSite X, Abbott Medical GmbH). Die weißen Sterne markieren die vier Lungenvenen. Die weißen Pfeile markieren die vom Computersystem dargestellten Ablationspunkte, die kreisförmig um die beiden Lungenvenenpaare gesetzt wurden.



Dr. med. Vanessa Sciacca



Prof. Dr. med. Philipp Sommer

mäßiger eklektischer Erregung der Herzkammern sind mannigfaltig und schließen das Auftreten von Schlaganfällen sowie die Entwicklung oder Progredienz einer Herzschwäche ein. In zahlreichen Studien konnte eine signifikante Erhöhung von Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Vorhofflimmern beobachtet werden. Die Studien konnten dabei im Besonderen den negativ synergistischen Effekt von Vorhofflimmern auf eine bereits bestehende Herzinsuffizienz belegen. Die interventionelle Behandlung von Vorhofflimmern durch Katheterablation hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten zu einer effektiven und sicheren Therapie für Patienten mit Vorhofflimmern entwickelt. Die Isolation der Lungenvenen zur Ausschaltung der häufigsten Vorhofflimmer-Trigger stellt dabei den wichtigsten Schritt der Vorhofflimmerablation dar. Zur Durchführung einer Lungenvenenisolation werden minimalinvasiv Katheter über venöse Zugangswege in den Beinen zunächst in den rechten Vorhof eingebracht. Im Anschluss erfolgt eine Punktion der Vorhofscheidewand zur Schaffung eines Zugangsweges in den linken Vorhof. Anschließend wird mittels atraumatischer diagnostischer Katheter und spezieller Computernavigationssysteme eine 3D-Karte („Map“) des linken Vorhofes erstellt. Es können dabei elektrische Informationen zur Vitalität des Vorhofgewebes in das entstehende anatomische Modell integriert werden. Mittels spezieller therapeutischer Ablationskatheter können dann gezielt die Mündungsstellen der Lungenvenen mit unterschiedlichen Energieformen verödet werden. Ziel des Eingriffs ist die kreisförmige elektrische Isolation aller Lungenvenen. Weitere Schritte der Behandlung, wie die gezielte Verödung von Narbengewebe, sind optional und werden in der Regel individualisiert anhand der Ergebnisse des elektroanatomischen Modells durchgeführt. Abbildung 1 zeigt einen Ablationseingriff zur Behandlung von Vorhofflimmern unter Zuhilfenahme eines modernen 3D-Computernavigationssystems. Mehrere kontrolliert-randomisierte Studien konnten die Katheterablation von Vorhofflimmern mit einer Reduktion von Mortalität und Herzinsuffizienz assoziieren. Die aktuell gültigen europäischen Leitlinien zur Behandlung von Vorhofflimmern empfehlen daher die Durchführung einer Katheterablation mit dem höchsten Empfehlungsgrad (Klasse-I-Empfehlung) bei Patienten mit Vorhofflimmern und ineffektiver medikamentöser Therapie, sowie bei Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz mit eingeschränkter LV-Funktion.

Trotz umfangreicher Fortschritte in der Entwicklung medikamentöser und interventioneller Therapien in den letzten Jahrzehnten, ist das Erkrankungsbild der Herzinsuffizienz im Allgemeinen weiterhin mit einer schlechten Prognose in Hinblick auf Morbidität und Mortalität verbunden. Die Herztransplantation ist derzeit die einzige Methode zur kurativen Behandlung einer Herzinsuffizienz, jedoch aufgrund des gravierenden Mangels an Spenderorganen nur einer sehr limitierten Zahl an Patienten im Endstadium ihrer Herzinsuffizienz un-

ter strengen Regularien vorbehalten. So verstarben auf der Warteliste von Eurotransplant zuletzt jährlich 18% der Patienten ohne ein Organangebot erhalten zu haben. Eine alternative Behandlungsmethode zur Herztransplantation für Patienten mit Herzschwäche im Endstadium stellt die Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems dar. Diese Systeme werden in herzchirurgischen Operationen als Pumpe in die linke Herzkammer implantiert und müssen über eine externe Batterie mit Energie versorgt werden. Für neuere linksventrikuläre Unterstützungssysteme konnten 5-Jahres-Überlebensraten von bis zu 48% beobachtet werden. Aufgrund der Invasivität eines solchen implantierten mechanischen Unterstützungssystems und der damit verbundenen Einschränkungen im täglichen Leben kommt das System jedoch für viele Patienten nicht in Frage oder wird nur zu einem sehr späten Zeitpunkt im weiteren Krankheitsverlauf in Erwägung gezogen.

Auch für Patienten mit Vorhofflimmern und einer vorbestehenden chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Funktion konnte eine Zunahme der Evidenz für die Katheterablation von Vorhofflimmern in den vergangenen Jahren beobachtet werden. Hier konnten signifikante Verbesserungen der linksventrikulären Funktion, der Lebensqualität sowie Mortalitätsvorteile bei Patienten beobachtet werden, die einer Katheterablation von Vorhofflimmern zugeführt wurden im Vergleich zu Patienten, die lediglich eine medikamentöse Therapie erhielten. In den bisher publizierten Studien wurden jedoch Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Endstadium nicht eingeschlossen. Die CASTLE-HTx-Studie stellt die erste prospektive randomisierte Studie dar, die Effektivität und Durchführbarkeit einer Vorhofflimmerablation bei Patienten mit Herzschwäche im Endstadium untersucht.

Die CASTLE-HTx-Studie: Studienaufbau

Die CASTLE-HTx-Studie ist eine randomisierte monozentrische unverblindete klinische Prüfung, in der Patienten mit symptomatischem Vorhofflimmern und terminaler Herzinsuffizienz untersucht wurden. Die Studie wurde im Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen in Bad Oeynhausen durchgeführt. Mit über 2500 Herztransplantationen seit 1989 ist das Herz- und Diabeteszentrum NRW das größte Transplantationszentrum Europas. Innerhalb der Bundesrepublik Deutschland entfielen in den letzten Jahren die meisten Herztransplantationen auf dieses Zentrum. Zudem wurden seit 1989 mehr als 4000 linksventrikuläre Unterstützungssysteme bei Patienten mit terminaler Herzinsuffizienz implantiert. Neben der kardiologisch-herzchirurgischen Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz stellt die interventionelle Behandlung von Herzrhythmusstörungen einen weiteren Behandlungsschwerpunkt des Herz- und Diabeteszentrums in Bad Oeynhausen dar. In der Klinik für Elektrophysiologie/Rhythmologie werden pro Jahr ca. 1800 Ablationsbehandlungen durchge-

führt. Durch die gemeinsame herzchirurgisch-kardiologische Schnittstelle können im HDZ eine Vielzahl von Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern interdisziplinär behandelt werden.

In der Studie wurden 194 Patienten 1:1 zu einer Katheterablation oder zu einer medikamentösen Therapie von Vorhofflimmern randomisiert. Alle Patienten haben eine optimale Herzinsuffizienztherapie und ein implantiertes kardiales Device mit Telemonitoring erhalten (Herzschrittmacher, Defibrillator oder Eventrekorder), um hierdurch eine lückenlose Herzrhythmusüberwachung zu gewährleisten. Der primäre Studienendpunkt bestand aus einer Kombination aus Tod, Implantation eines Linksherzunterstützungssystems oder dringlicher Herztransplantation. Einschlusskriterien für die Studie waren unter anderem eine Herzschwäche mit deutlich reduzierter linksventrikulärer Funktion (Ejektionsfraktion <35%) bei gleichzeitigem Vorhandensein von symptomatischem Vorhofflimmern sowie die Eignung für eine Herztransplantation.

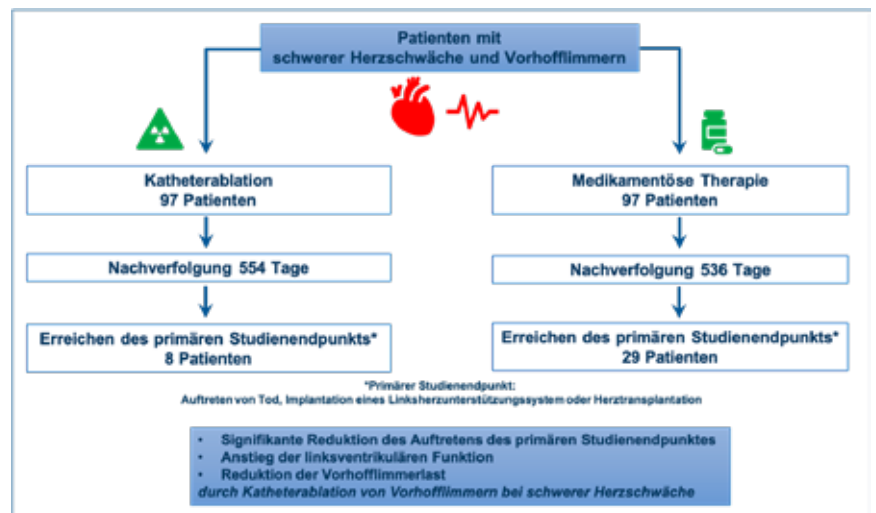
Ergebnisse CASTLE-HTx-Studie

Die Studie wurde ein Jahr nach Abschluss der Patientenrandomisierung aufgrund der eindeutig guten Wirksamkeit der Katheterablation frühzeitig beendet. Das mittlere Patientenalter betrug zum Studieneinschluss 64 Jahre und 19% der eingeschlossenen Patienten waren weiblichen Geschlechts. Eine Katheterablation wurde in 81 von 97 Patienten in der Katheterablationsgruppe (84%) und in 16 von 97 Patienten in der medikamentösen Kontrollgruppe (16%) durchgeführt. Der primäre Studienendpunkt trat bei 8 Patienten in der Ablationsgruppe (8%) und 29 Patienten in der medikamentösen Studiengruppe (30%) auf, wodurch sich das Ergebnis signifikant zugunsten der Katheterablation unterschied. Hinsichtlich der Analyse sekundärer Endpunkte zeigte sich ein signifikant selteneres Auftreten von Todesfällen im Ablationsarm (6 Patienten [6%] gegenüber 19 Patienten [20%]). Die Katheterablation führte zudem zu einer relevanten Verbesserung der linksventrikulären Pumpfunktion und zu einer relevanten Abnahme der Vorhofflimmer-Last im Ablationsarm. Prozedur-assoziierte Komplikationen traten bei 3 Patienten der Ablationsgruppe (3%, Leistenkomplikationen) und bei einem Patienten der konservativen Gruppe (1%, Leistenkomplikation) auf. Keine der aufgetretenen Komplikationen war schwerwiegend. Die Ergebnisse der Studie werden in Abbildung 2 zusammengefasst.

Diskussion

Die CASTLE-HTx-Studie liefert wichtige Erkenntnisse über die Therapie von Patienten mit schwerer Herzschwäche, welche unter Vorhofflimmern als Begleiterkrankung leiden. Es konnte bereits in zwei vorangegangenen randomisierten, multizentrischen Studien gezeigt werden, dass eine Katheterablation mit einer signifikant niedrigeren Sterb-

Abbildung 2:



Aufbau der CASTLE-HTx-Studie

lichkeit im Vergleich zu einer alleinigen medikamentösen Therapie bei Patienten mit Vorhofflimmern und Herzschwäche einhergeht. In der CASTLE-HTx-Studie wurden nun erstmalig auch Patienten mit schwerwiegender Herzschwäche im Endstadium untersucht. Erfreulicherweise konnte auch in diesem besonderem Patientenkollektiv ein eindeutig positiver Nutzen für die Vorhofflimmerablation beobachtet werden. Die Studie liefert somit wichtige Erkenntnisse für ein Patientenkollektiv, welches aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes häufig von klinischen Prüfungen ausgeschlossen wurde. Insbesondere für schwer herzinsuffiziente Patienten, die sich auf der Warteliste für eine Herztransplantation befinden oder die sich für die Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystems qualifizieren, besteht nun Hoffnung durch eine minimalinvasive Ablationsbehandlung mit adäquatem Sicherheitsprofil die Notwendigkeit einer Transplantation oder eines mechanischen Unterstützungssystems zu verhindern oder wenigstens zu verzögern.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

CASTLE-HTx ist eine randomisierte klinische Studie, in welcher der Effekt der Katheterablation im Vergleich zu einer rein medikamentösen Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz im Endstadium und symptomatischem Vorhofflimmern untersucht wurde. In der Studie konnte ein signifikant selteneres Auftreten des primären Studienendpunktes (Tod, Implantation von Linksherzunterstützungssystemen, Herztransplantationen) in der Ablationsgruppe nachgewiesen werden. Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen durch die Katheterablation auf. Die Katheterablation von Vorhofflimmern stellt somit eine effektive und sichere Behandlungsmethode für Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz dar und sollte daher bei diesen Patienten vorrangig als Therapiemodalität bedacht werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Vanessa Sciacca
 Prof. Dr. med. Philipp Sommer
 Klinik für Rhythmologie/
 Elektrophysiologie
 Herz- und Diabeteszentrum
 Nordrhein-Westfalen
 Universitätsklinik der
 Ruhr-Universität Bochum
 Georgstr. 11
 32545 Bad Oeynhausen
 www.hdz-nrw.de

Neue Therapieansätze bei pulmonal arterieller Hypertonie

Ergebnisse der Phase-III-Studie STELLAR

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit erheblicher Morbidität und Mortalität einhergeht. Durch die Etablierung gezielter Therapien konnten Lebenserwartung und Lebensqualität betroffener Patienten erheblich verbessert werden. Jedoch bleibt die PAH derzeit eine unheilbare und progrediente Erkrankung. Neue Therapiekonzepte zielen auf die Rückführung des für die Erkrankung ursächlichen Gefäß-Remodelings in der Lungenstrombahn ab.

Einleitung

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist eine relativ seltene, jedoch schwerwiegende Erkrankung der kleinen Widerstandsgefäße in der Lunge. Hierbei kommt es zu funktionellen (Vasokonstriktion) und strukturellen (vaskuläres Remodeling) Veränderungen der pulmonalen Arteriolen. Durch die daraus resultierende Einengung des Gefäßlumens kommt es zu einem Anstieg des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (mPAP >20 mmHg) und des pulmonalen Gefäßwiderstandes (PVR >2 WE), welche zugleich eine erhöhte Nachlast des rechten Herzens darstellen. Aufgrund der resultierenden Rechtsherzinsuffizienz geht die PAH mit einer deutlich eingeschränkten Lebenserwartung einher. Unbehandelt führt die Erkrankung innerhalb weniger Jahre zum Tod. Infolge der Rechtsherzinsuffizienz kommt es einerseits zu systemischer Stauung und andererseits zu verminderter Herzleistung. Dies bringt Folgeerscheinungen in zahlreichen Organ-systemen mit sich, welche für die Morbidität und Mortalität mitverantwortlich sind.

Aktuelle Therapieoptionen bei pulmonal arterieller Hypertonie

Zur Behandlung der PAH sind mittlerweile zahlreiche Wirkstoffe aus mehreren Substanzklassen zugelassen, welche den NO-Signalweg, den Endothelin-Signalweg, sowie den Prostacyclin-Signalweg beeinflussen. Hierzu gehören Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE5i), Stimulatoren des löslichen Guanylylcyclase (sGC), Endothelin-Rezeptor-Antagonisten (ERA), Prostacyclin-Analoga sowie Prostacyclin-Rezeptor-Agonisten. Nach Leitlinien-Empfehlungen erfolgt die Therapie auf Basis eines Risiko-adaptierten Vorgehens, bei welchem die o.g. Substanzklassen bei den meisten Patienten in Kombination eingesetzt werden. Zur individuellen Risiko-Stratifikation sind validierte Konzepte etabliert. Ziel der medikamentösen Therapie ist das Erreichen eines Niedrig-Risiko-Status, welcher mit einem niedrigen Mortalitätsrisiko (< 5 % pro Jahr) einhergeht. Die aktuell zur Verfügung stehenden medikamentösen Therapien fungieren primär als pul-



Prof. Dr. med.
Stephan Rosenkranz

monale Vasodilatoren und haben die Behandelbarkeit der PAH erheblich verbessert. So können mPAP und PVR reduziert, die Rechtsherzfunktion verbessert und Morbiditäts-/Mortalitäts-Ereignisse vermindert werden. Jedoch wird das zugrundeliegende Gefäß-Remodeling mit diesen Therapien nur wenig beeinflusst, so dass die PAH eine progrediente chronische Erkrankung mit eingeschränkter Lebenserwartung bleibt.

„Reverse Remodeling“-Strategien bei pulmonal arterieller Hypertonie

Aktuelle Strategien zielen auf eine Beeinflussung der molekularen Mechanismen des der Erkrankung zugrundeliegenden Gefäß-Remodelings ab. Ziel dieser therapeutischen Ansätze ist es, die strukturellen Gefäßwandveränderungen (pulmonal vaskuläres Remodeling) zurückzuführen („Reverse-Remodeling“) und so durch eine Erweiterung des Gefäßlumens eine Reduktion von PAP und PVR mit konsekutiver Verbesserung der Rechtsherzfunktion zu ermöglichen. Hierbei sind verschiedene peptidische Wachstumsfaktoren bedeutsam, welche ihre Signale über Tyrosinkinasen bzw. Serin-/Threoninkinasen vermitteln.

Verschiedene Arbeiten konnten beispielsweise eine Bedeutung von Platelet-derived growth factor (PDGF) in diesem Kontext zeigen. In prä-klinischen Modellen führten genetische oder pharmakologische Ansätze zur Inhibition von PDGF bzw. dessen Signalübertragung zu einer Rückführung der strukturellen Gefäßveränderungen sowie zur Besserung der kardiopulmonalen Hämodynamik. Die klinische Relevanz solcher Reverse-Remodeling-Strategien beim Menschen ist bereits belegt. So konnte der Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib, welcher u.a. den PDGF-Rezeptor inhibiert, bei Patienten mit PAH zusätzlich zu etablierter Therapie versus Placebo eine signifikante Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke (primärer Endpunkt), invasiv gemessener hämodynamischer Parameter inklusive mPAP und PVR sowie echokardiographischer Parameter der Rechtsherzdysfunktion erzielen. Aufgrund von Nebenwirkungen sowie Sicherheitsbedenken wurde Imatinib jedoch nicht für die Indikation PAH zugelassen. Neuere Ansätze zur PDGF-Inhibition verfolgen inhalative Strategien mit einem modifizierten Imatinib sowie einem neuartigen Tyrosinkinase-Inhibitor mit modifiziertem Kinaseprofil (Seralutinib).

Aktivin-Inhibition und Entwicklung von Sotatercept

Ein weiterer neuer Therapieansatz, dessen klinische Entwicklung weit voran geschritten ist, zielt auf die Inhibition von Activin. Activin ist ein dimeres Proteohormon, welches in verschiedene Prozesse wie die

Hämatopoese, Wundheilung, Angiogenese und Immunregulation involviert ist. Activin und strukturell verwandte Hormone gehören zur Transforming Growth Factor- β (TGFB)-Superfamilie, deren Signale via Typ 1 und Typ 2 Serin/Threonin-Kinase Rezeptoren vermittelt werden.

Vaskuläres Remodeling bei PAH wird unter anderem durch eine gestörte Homöostase zwischen TGFB/Activin vermittelten und Bone Morphogenic Protein (BMP)/GDF vermittelten zellulären Effekten begünstigt. Durch die Inhibition von Activin soll dieses gestörte Gleichgewicht wiederhergestellt und so strukturelle Gefäßveränderungen zurückgeführt werden. Eine aktuelle Studie konnte zeigen, dass Activin bei Patienten mit PAH auch als prognostisch bedeutsamer Biomarker fungieren kann.

Als neuer medikamentöser Ansatz wurde nun Sotatercept als erster Vertreter einer neuen Medikamenten-Klasse, sog. „Activin Signaling Inhibitoren“ (ASI), entwickelt. Sotatercept ist ein Fusionsprotein (ACTRIIA-Fc), bestehend aus der extrazellulären Domäne des humanen Activin-Rezeptors Typ 2A und der Fc-Domäne von humanem Immunglobulin G (IgG). Diese Substanz fungiert als „Ligand Trap“ für Activin und andere Growth Differentiation Factors (GDF's), d. h., es bindet überschüssiges extrazelluläres Activin und vermindert so dessen Wirksamkeit in der pulmonalen Gefäßwand. In prä-klinischen Modellen der PAH konnte Sotatercept einen ausgeprägten Effekt im Sinne der Rückführung der strukturellen Gefäßveränderungen („Reverse Remodeling“) zeigen, was auf anti-proliferative sowie pro-apoptische Effekte in den Zellen der Gefäßwand zurückzuführen ist. Diese Effekte waren im Vergleich zu anderen PAH-Medikamenten wie Sildenafil deutlich stärker ausgeprägt.

In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-2-Studie PULSAR wurde Sotatercept über 24 Wochen gegenüber Placebo getestet. Sotatercept wurde in 2 Dosierungen (0,3 oder 0,7 mg/kg) alle 3 Wochen subkutan injiziert. In der Studie konnte ein dosisabhängiger Effekt von Sotatercept gegenüber Placebo auf hämodynamische und klinische Parameter gezeigt werden. Insbesondere zeigte sich zusätzlich zu den etablierten PAH-Therapien eine substanzielle Reduktion des pulmonalen Gefäßwiderstandes (primärer Studienendpunkt) um $-145.8 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ (95% Konfidenzintervall [CI], -241.0 bis -50.6) gegenüber Placebo in der 0,3 mg/kg Gruppe ($p=0.003$) und um $-239.5 \text{ dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$ (95% CI, -329.3 bis -149.7) gegenüber Placebo in der 0,7 mg/kg Gruppe ($p<0.001$). Zudem zeigten sich auch Verbesserungen der Belastungstoleranz (6-Minuten-Gehstrecke) sowie der bei PAH aufgrund der B-Typ Rechtsherzinsuffizienz erhöhten Plasmaspiegel von N-terminalem natriuretischem Peptid (NT-proBNP), und die Substanz zeigte sich auch in der höheren Dosierung als gut verträglich. Im Anschluss an die 24-wöchige Placebo-kontrollierte Studienphase konnten die Studienteilnehmer im Rahmen einer „Open-Label-Extension“-Studie (OLE) alle Sotatercept erhalten. Hierbei wurden Patienten, die zunächst Placebo erhielten, im Verhältnis 1:1 re-randomisiert zu Sotatercept 0,3 oder 0,7 mg/kg (Placebo-crossover Gruppe); diejenigen, die initial für Sotatercept randomisiert wurden, verblieben auf derselben Sotatercept-Dosierung. Von den 106 in PULSAR eingeschlossenen Patienten führten 97 die Behandlung im Rahmen der OLE-Studie fort. In der Placebo-crossover Gruppe zeigten sich signifikante Verbesserungen hinsichtlich primärer und sekundärer Endpunkte, und bei Patienten, die be-

STELLAR: Sekundäre Endpunkte in hierarchischer Testreihenfolge Veränderung zum Ausgangswert in Woche 24

	Sekundäre Endpunkte	Veränderung gegenüber Baseline (95% KI)		Sotatercept vs. Placebo	
		Placebo (N = 160)	Sotatercept (N = 163)	Veränderung gegenüber Placebo (95% KI)	p-Wert*
1	Multikomponenten-Verbesserung (Anteil der Patienten, welche die definierten Kriterien hinsichtlich 6MWD, NT-proBNP-Spiegel und WHO-FK erreichten): n (%)	16 (10,1)	63 (38,9)	--	<0,001
2	PVR in $\text{dyn}\cdot\text{sec}\cdot\text{cm}^{-5}$	32,8 (26,5; 40,0)	-165,1 (-176,0; -152,0)	-234,6 (-288,4; -180,8) [†]	<0,001
3	NT-proBNP in pg/ml	58,6 (46,0; 67,0)	-230,3 (-236,0; -223,0)	-441,6 (-573,5; -309,6) [†]	<0,001
4	WHO-FK: n (%)	22 (13,8)	48 (29,4)	--	<0,001
5	Zeit bis zum ersten Auftreten eines Todesfalls oder einer nicht tödlichen klinischen Verschlechterung HR (95%KI)			0,16 (0,08; 0,35)	<0,001) [‡]
6	Niedrigrisiko im French Risk Score: n (%)	29 (18,2)	64 (39,5)	--	<0,001
7	PAH-SYMPACT* Körperliche Auswirkungen	0,01 (0,00; 0,13)	-0,13 (-0,15; 0,00)	-0,26 (-0,49; -0,04) [†]	0,010
8	PAH-SYMPACT* Kardiopulmonale Symptome	-0,01 (-0,03; 0,00)	-0,12 (-0,14; -0,08)	-0,13 (-0,26; -0,01) [†]	0,028
9	PAH-SYMPACT* Kognitive/Emotionale Auswirkungen	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	-0,16 (-0,40; 0,08) [†]	0,156

*Basierend auf dem Wilcoxon-Test für kontinuierliche Parameter oder der Cochran-Mantel-Haenszel-Methode für dichotome Variablen, beide geschichtet nach Randomisierungsfaktoren. † Definiert als Erreichen aller 3 Kriterien: Verbesserung der 6MWD (Anstieg um ≥ 30 Meter); Verbesserung des NT-proBNP-Spiegels (Rückgang um $\geq 30\%$) oder Beibehaltung/Erreichung eines NT-proBNP-Spiegels < 300 pg/ml und Verbesserung der WHO-FK (Wechsel von Klasse III zu II oder Klasse II zu I) oder Beibehaltung von Klasse II. ‡ Log-Rank-Test p-Wert. * basierend auf dem HL-Location-Shift

6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; HL: Hodges-Lehmann; KI: Konfidenzintervall; NT-proBNP: N-terminal Pro-brain Natriuretic Peptide; PVR: pulmonaler vaskulärer Widerstand; WHO-FK: World Health Organization Funktionsklasse. Hoepfer MM et al. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1478-1490. doi: 10.1056/NEJMoa2213558. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36877098.

reits initial Sotatercept erhielten und bei denen die Therapie fortgeführt wurde, zeigte sich ein anhaltender Behandlungseffekt über den Beobachtungszeitraum von 24 Monaten. Insgesamt wiesen diese Ergebnisse auf einen dosisabhängigen und nachhaltigen klinischen Benefit durch Sotatercept bei PAH hin. Die Studie erbrachte zudem Ergebnisse zur Langzeit-Sicherheit über 2 Jahre.

Ergebnisse der Phase-III-Studie STELLAR

Basierend auf den oben genannten Daten wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotatercept nun in der zulassungsrelevanten STELLAR-Studie eingehend untersucht. STELLAR ist eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-3-Multicenter-Studie, in welche insgesamt 323 Patienten mit PAH eingeschlossen wurden. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert für Placebo oder Sotatercept (Zieldosierung 0,7 mg/kg). Die Medikation wurde subkutan alle 3 Wochen verabreicht. Primärer Studienendpunkt war die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 24 Wochen gegenüber Placebo im Vergleich zum Ausgangswert. Darüber hinaus wurden 9 sekundäre Endpunkte hierarchisch wie folgt getestet: Multi-Komponenten-Verbesserung (Multi component improvement, MCI; definiert als Verbesserung der 6MWD um ≥ 30 m und Reduktion der NT-proBNP Spiegel um $\geq 30\%$ bzw. Erreichen eines Wertes < 300 pg/ml und Verbesserung der WHO-Funktionsklasse bzw. Verbleiben in Klasse II), Veränderung des PVR, Veränderung des NTproBNP, Verbesserung der WHO-Funktionsklasse, Zeit bis zum Tod oder klinischen Verschlechterung, PAH-Risikostatus, Veränderung des PAH-SYMPACT-Score.

Von den in STELLAR eingeschlossenen Studienteilnehmern erhielten 163 Sotatercept und 160 Placebo. Bei Studieneinschluss waren alle Patienten in der WHO-Funktionsklasse 2 oder 3, und alle Patienten erhielten eine stabile, gezielte PAH-Therapie. Als Basistherapie erhielten 4,0 % der Patienten eine Monotherapie aus ERA oder PDE5i, 34,7 % eine duale Kombinationstherapie aus ERA + PDE5i, während 61,3 % eine 3-fach-Therapie inklusive eines Prostacyclin-Analogons oder Prostacyclin Rezeptor-Agonisten erhielten.

Die Veränderung der 6-Minuten-Gehstrecke nach 24 Wochen (primärer Studienendpunkt) betrug in der Sotatercept-Gruppe gegenüber Placebo 40,8 m (95%CI, 27,5 - 54,1; $p<0,01$) (Abb. 1). Darüber hinaus waren die ersten 8 sekundären Studienendpunkte ebenso signifikant verbessert durch Sotatercept im Vergleich zu Placebo, während sich im PAH-SYMPACT-Kognitiv-Score keine signifikante Veränderung zeigte (Tab.). Bemerkenswert ist die substanzielle Re-

Abb. 1

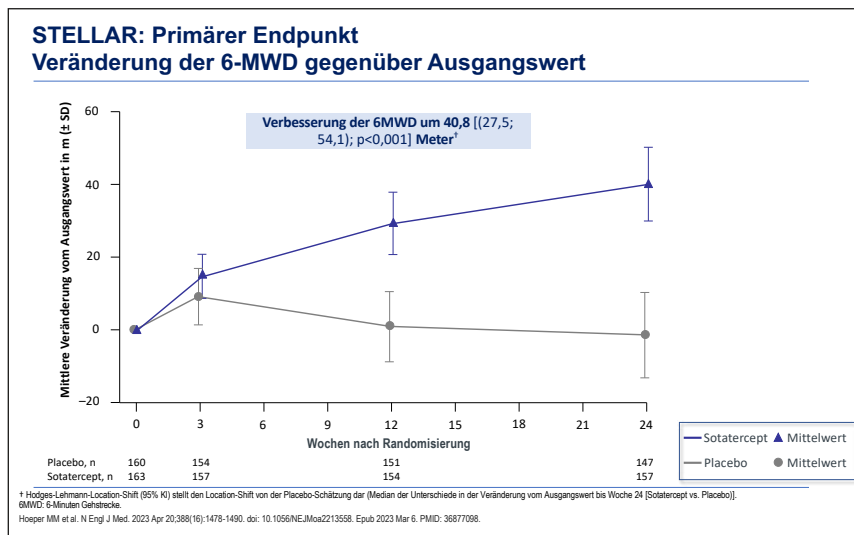
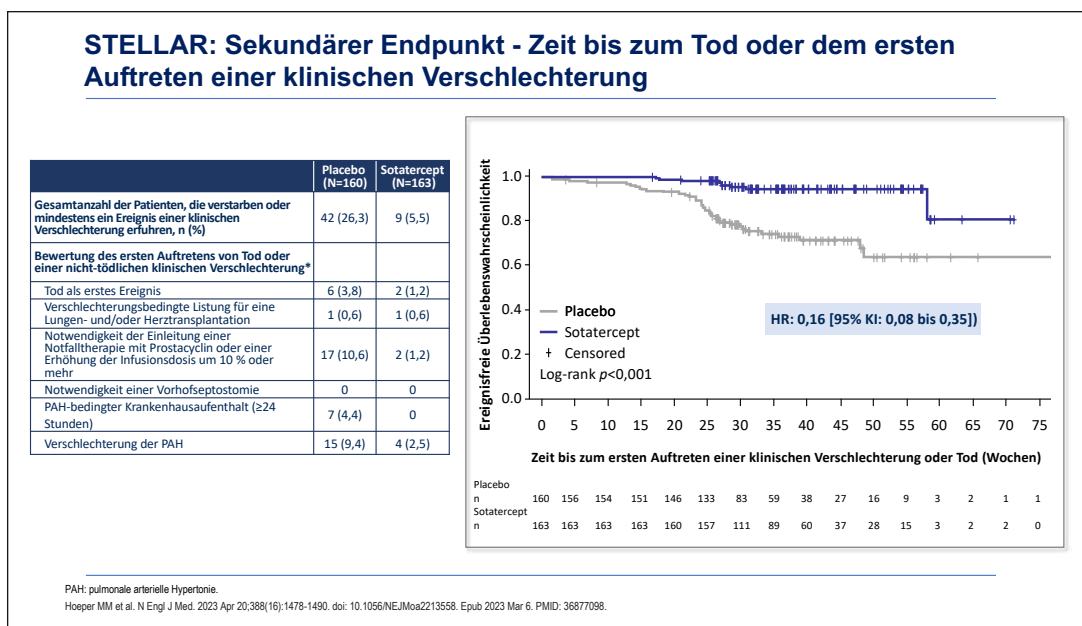


Abb. 2



graphischen Auswertungen zeigten eine Regredienz der initial deutlich erweiterten rechten Herzhöhlen sowie eine Verbesserung des prognostisch bedeutsamen Verhältnisses von Rechtsherzfunktion (gemessen als Tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE) zu systolischem pulmonal arteriellem Druck (sPAP) (TAPSE/sPAP-Ratio).

Insgesamt wurde Sotatercept gut vertragen. Nebenwirkungen, die unter Sotatercept häufiger auftraten als unter Placebo waren: Epistaxis (12.3 vs. 1.9 %), Schwindel (10.4 vs. 1.9 %), Teleangiectasien (10.4 vs. 3.1 %), gesteigerte Hämoglobin-Werte (5.5 vs. 0 %), Thrombozytopenie (6.1 vs. 2.5 %) und erhöhter systemischer Blutdruck (3.7 vs. 0.6 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen (severe adverse events) traten bei 8.0 % in der Sotatercept-Gruppe und bei 13.1 % in der Placebo-Gruppe auf. 2 Patienten (1.2 %) in der Sotatercept-Gruppe und 7 Patienten (4.4 %) in der Placebo-Gruppe verstarben während des Beobachtungszeitraums.

Fazit für die Praxis

PAH ist eine schwerwiegende, jedoch behandelbare Form der prä-kapillären PH, die durch pulmonale Vasokonstriktion und vasculäres Remodeling verursacht wird. Während aktuelle Therapien primär als pulmonale Vasodilatoren fungieren, zielen neue Konzepte auf eine Rückführung des pathologischen Gefäßremodelings ab. Neue Erkenntnisse zur Pathobiologie der PAH und Ergebnisse aus prä-klinischen Studien haben die Entwicklung vielversprechender neuer Behandlungsansätze ermöglicht.

Die aktuell am weitesten fortgeschrittene Substanz ist der Activin Signaling-Inhibitor Sotatercept. Aus den Daten der PULSAR (Phase II) und STELLAR (Phase III) Studien kann gefolgert werden, dass Sotatercept die Belastungstoleranz (6-Minuten-Gehstrecke) wie auch weitere relevante Parameter (inklusive hämodynamischer Parameter mit Reduktion des PVR) sowie die Rate an klinisch bedeutsamen Ereignissen deutlich zu verbessern vermag, dies zusätzlich zur bestehenden PAH-Hintergrund-Therapie. Sotatercept ist bisher nicht zugelassen; jedoch wird eine Zulassung zur Behandlung der PAH in den USA und Europa im Laufe des Jahres 2024 erwartet. Expertengremien haben den Stellenwert im Kontext eines möglichen zukünftigen Therapie-Algorithmus bereits skizziert.

Die Entwicklung vielversprechender neuer Behandlungsansätze ermöglicht. Die aktuell am weitesten fortgeschrittene Substanz ist der Activin Signaling-Inhibitor Sotatercept. Aus den Daten der PULSAR (Phase II) und STELLAR (Phase III) Studien kann gefolgert werden, dass Sotatercept die Belastungstoleranz (6-Minuten-Gehstrecke) wie auch weitere relevante Parameter (inklusive hämodynamischer Parameter mit Reduktion des PVR) sowie die Rate an klinisch bedeutsamen Ereignissen deutlich zu verbessern vermag, dies zusätzlich zur bestehenden PAH-Hintergrund-Therapie. Sotatercept ist bisher nicht zugelassen; jedoch wird eine Zulassung zur Behandlung der PAH in den USA und Europa im Laufe des Jahres 2024 erwartet. Expertengremien haben den Stellenwert im Kontext eines möglichen zukünftigen Therapie-Algorithmus bereits skizziert.

Bezüglich der Zeit bis zum Tod oder einer klinischen Verschlechterung zeigte sich unter Sotatercept eine relative Risikoreduktion um 84% im Vergleich zu Placebo (HR = 0.16 [95% CI: 0.08 - 0.35]) (Abb. 2).

Eine kürzlich publizierte weitere Analyse der STELLAR-Studie fokussierte auf die per Rechtsherzkatheter gemessenen hämodynamischen Verbesserungen sowie auf die Änderungen echokardiographischer Rechtsherzparameter. In dieser Auswertung zeigte sich jeweils gegenüber Placebo insbesondere eine bedeutsame Absenkung des mittleren pulmonal arteriellen Druckes (mPAP) um -13.9 mmHg (95% CI -16.0 - -11.8 mmHg; p<0.001) sowie eine deutliche Absenkung des PVR um -254.8 dyn·s·cm⁻⁵ (95% CI -309.0 - -200.6 dyn·s·cm⁻⁵; p<0.0001), jedoch keine wesentliche Zunahme des Herzzeitvolumens. Die echokardio-

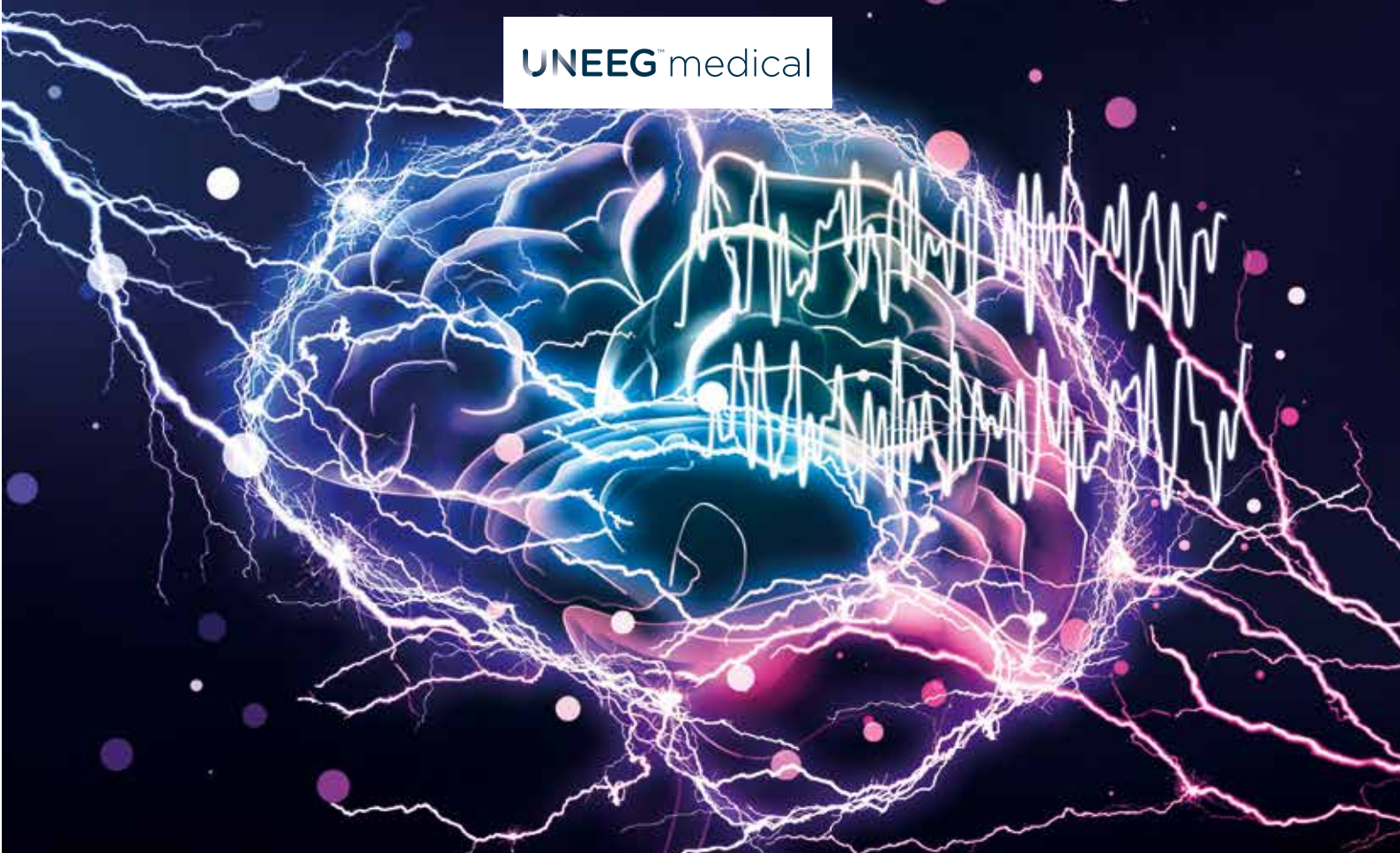
Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Stephan Rosenkranz
Klinik III für Innere Medizin
Zentrum für Molekulare Medizin
Köln (ZMMK)
Cologne Cardiovascular Research Center (CCRC)
Herzzentrum der Universität zu Köln
Kerpener Str. 62
50937 Köln
www.uk-koeln.de

EEG-Monitoring bei Epilepsie

UNEEG™ medical



247™
EEG SubQ



Mit der 24/7 EEG™ SubQ-Solution steht ein Langzeit-EEG-Monitoring zur zuverlässigen Anfallskontrolle zur Verfügung. Das System besteht aus einem subkutanen Implantat, einem Rekorder zur Datenübertragung und einer EEG-Analyse-Software für den Behandler.

Der Rekorder zeichnet die EEG-Daten des Patienten bis zu 15 Monaten kontinuierlich auf. Der Behandler kann den Verlauf jederzeit in der Klinik einsehen und bewerten - ein Klinikbesuch für den Patienten ist dafür nicht notwendig.

UNEEG™ medical

AUS ALLTAG WIRD FREIHEIT

Mit 4 – 5 Injektionen
im Jahr*

 **NEBIDO**[®]
Testosteronundecanoat

Komfort für Ihre Patienten –
Höchste Therapiekontrolle für Sie

Erhalten Sie Zugang zu Services, medizinisch-wissenschaftlichen Informationen
und Fortbildungsangeboten rund um das Thema Hypogonadismus



Nebido® 1000 mg Injektionslösung. Verschreibungspflichtig. Wirkstoff: Testosteronundecanoat. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: 1 Ampulle bzw. 1 Durchstechflasche enthält: 1000 mg Testosteronundecanoat in 4 ml Injektionslösung, entsprechend 631,5 mg Testosteron. **Sonstige Bestandteile:** Benzylbenzoat, raffiniertes Rizinusöl. **Anwendungsgebiete:** Testosteronersatztherapie bei männlichem Hypogonadismus, wenn der Testosteronmangel klinisch und labormedizinisch bestätigt wurde. **Gegenanzeigen:** Androgenabhängiges Karzinom der Prostata oder der männlichen Brustdrüse, frühere oder bestehende Lebertumore, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Die Anwendung bei Frauen ist kontraindiziert. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Nebido ist bei Kindern und Jugendlichen nicht indiziert. Vor Behandlungsbeginn ärztl. Untersuchung zum Ausschluss eines vorbestehenden Prostatakarzinoms. Während der Beh. mindestens 1x jährl. Kontrolluntersuchung der Prostata (digitale rektale Untersuchung, PSA-Serumspiegel) und der Brust. Ältere Pat. u. Risikopat. mindestens 2x jährl. Kontrolluntersuchung. Nationale Richtlinien zur Überwachung d. Sicherheit unter Testosteronersatztherapie berücksichtigen. Testosteron-Serumspiegel vor Beginn und während der Therapie regelmäßig bestimmen. Der Arzt sollte die Dosis auf den einzelnen Patienten individuell anpassen, um die Aufrechterhaltung eugonadaler Testosteron-Serumspiegel sicherzustellen. Folgende Laborparameter regelmäßig überprüfen: Hämoglobin, Hämatokrit, Leberfunktionstests und Lipidprofil. Androgene können die Entwicklung eines subklinischen Prostatakarzinoms und einer benignen Prostatahyperplasie beschleunigen. Mit Vorsicht anwenden bei Krebspatienten, bei denen aufgrund von Knochenmetastasen ein Risiko für eine Hyperkalzämie besteht, regelmäßig Serum-Kalziumspiegel kontrollieren. Es wurden Fälle von benignen und malignen Lebertumoren bei Anwendern von hormonalen Substanzen, z. B. androgenen Verbindungen, berichtet. Bei schweren Oberbauchbeschwerden, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Bei Pat. mit schwerer Herz-, Leber- oder Niereninsuffizienz oder einer ischämischen Herzerkrankung kann die Therapie mit Testosteron ernsthafte Komplikationen verursachen (Ödeme, mit oder ohne kongestive Herzinsuffizienz). In diesem Fall Therapie sofort abbrechen. Bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion Testosteronersatztherapie nur mit Vorsicht. Testosteron kann einen Anstieg des Blutdrucks bewirken, Nebido sollte daher bei Männern mit arterieller Hypertonie mit Vorsicht angewandt werden. Die für Pat. mit erworbenen oder angeborenen Blutgerinnungsstörungen geltenden Einschränkungen bei der Anwendung intramuskulärer Injektionen stets einhalten. Vorsicht bei Pat. mit Thrombophilie oder Risikofaktoren für venöse Thromboembolien, Fälle von Thrombosen, auch unter Antikoagulation wurden berichtet. Bei Pat. mit Epilepsie oder Migräne nur mit Vorsicht anwenden, da sich diese Erkrankungen verschlimmern können. Bei androgenbehandelten Pat., die nach der Testosteronersatztherapie normale Testosteron-Plasmaspiegel erreichen, kann es zu einer verbesserten Insulinempfindlichkeit kommen. Reizbarkeit, Nervosität, Gewichtszunahme, lang anhaltende o. häufige Erektionen können auf eine übermäßige Androgenexposition hinweisen u. erfordern eine Dosisanpassung, bei Symptompersistenz Therapieabbruch. Eine vorbestehende Schlafapnoe kann sich verstärken. Testosteronmissbrauch birgt ernsthafte Gesundheitsrisiken. Exakt intramuskulär und sehr langsam über zwei Minuten tief in den Gesäßmuskel injizieren! Eine pulmonale Mikroembolie mit öligen Lösungen kann in seltenen Fällen zu Symptomen wie Husten, Dyspnoe, Unwohlsein, Hyperhidrosis, thorakale Schmerzen, Schwindel, Parästhesie oder Synkope führen. Diese Reaktionen können während od. unmittelbar nach der Injektion auftreten und sind reversibel. Der Pat. muss deshalb während u. unmittelbar nach jeder Injektion beobachtet werden, damit eine rechtzeitige Erkennung von Anzeichen und Symptomen einer öligen pulmonalen Mikroembolie möglich ist. Die Behandlung erfolgt gewöhnlich mit unterstützenden Maßnahmen, z. B. durch zusätzliche Sauerstoffgabe. Es wurden Verdachtsfälle von anaphylaktischen Reaktionen im Anschluss an eine Nebido-Injektion berichtet. Auswirk. b. Fehlgebrauch zu Dopingzwecken: Bei Dopingkontrollen: positive Ergebnisse mögl.; nicht geeignet bei gesunden Personen z. Förderg. d. Muskelentw. od. körperlichen Leistungsfähig.; gesundheitliche Folgen b. Anw. als Dopingmittel nicht absehbar; schwerwieg. Gesundheitsgefährd. nicht auszuschließen. **Nebenwirkungen:** Unerwünschte Wirkungen, die bei Anwendung von Androgenen auftreten können, siehe auch „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“. **Häufig:** Polyzythämie, Anstieg des Hämatokrit, Anstieg der Erythrozyten, Anstieg des Hämoglobins, Gewichtszunahme, Hitzewallung, Akne, Anstieg des prostataspezifischen Antigens, abnormaler Untersuchungsbefund der Prostata, benigne Prostatahyperplasie, verschiedene Arten von Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Beschwerden, Pruritus, Rötung, Hämatome, Reizung, Reaktion). **Gelegentlich:** Überempfindlichkeitsreaktionen, Appetitzunahme, Anstieg des Glykohämoglobins, Hypercholesterinämie, Anstieg der Triglyceride und des Cholesterins im Blut, Depression, emotionale Störung, Schlaflosigkeit, Ruhelosigkeit, Aggression, Reizbarkeit, Kopfschmerzen, Migräne, Tremor, kardiovaskuläre Störung, Hypertonie, Schwindel, Bronchitis, Sinusitis, Husten, Dyspnoe, Schnarchen, Dysphonie, Diarrhoe, Übelkeit, anormale Leberfunktionswerte, Anstieg der Glutamatoxalacetattransaminase, Alopezie, Erythem, Hautausschlag einschl. papulöser Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelstörungen (Muskelkrampf, Muskelzerrung, Muskelschmerzen), Steifigkeit in der Skelettmuskulatur, Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut, Abnahme des Harnflusses, Harnverhaltung, Harnwegsstörung, Nykturie, Dysurie, intraepitheliale Neoplasie der Prostata, Verhärtung der Prostata, Prostatitis, Prostata-Störungen, Libidoveränderungen, Hodenschmerzen, Verhärtung der Brust, Brustschmerz, Gynäkomastie, Anstieg des Estradiols, Anstieg des Testosterons, Müdigkeit, Asthenie, Hyperhidrosis. **Selten:** Pulmonale Öl- und Mikroembolie. Zusätzliche Nebenwirkungen während d. Behandlung mit testosteronhaltigen Präparaten: Nervosität, Feindseligkeit, Schlafapnoe, versch. Hautreaktionen einschl. Seborrhoe, verstärkter Haarwuchs, erhöhte Erektionshäufigkeit und sehr selten Gelbsucht. Eine hoch dosierte Anwendung von Testosteronpräparaten bewirkt eine reversible Unterbrechung od. Verminderung der Spermatogenese mit Abnahme der Hodengröße. Testosteronersatztherapie bei Hypogonadismus kann in seltenen Fällen schmerzhaft Dauererektionen (Priapismus) verursachen, in hohen Dosen od. Langzeittherapie gelegentlich Wasserretention u. Ödeme. **Packungsbeilage beachten.**

Stand der Information: 11/2022 Grünenthal GmbH • 52099 Aachen • Deutschland

* Corona G et al. Expert Opin Pharmacother 2014;15(13):1903-1926

 GRUNENTHAL

M-NEB-DE-06-23-0007