

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

Oktober/November 2026



*Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Michael Zitzmann
Medizinische Fakultät der
Universität Münster
und Institut für Integrative
Männergesundheit und
Andrologie*

Titelthema:

Klinefelter-Syndrom



■ Aktuelle Leitlinien

| Therapie der Vitiligo
| Hämolytisch-urämisches Syndrom



■ Minimal-invasive Herzchirurgie

| Endoskopische Bentall-Operation
| Transvenöse Elektrodenextraktion



■ Onkologie

| Multiples Myelom
| Lungenkarzinom

3 ■ Das Klinefelter-Syndrom im Alter
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Zitzmann

6 ■ Multiple Sklerose in Schwangerschaft und Stillzeit
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth, Dr. med. Leonie Rolfes

9 ■ Paradigmenwechsel beim hereditären Angioödem
Prof. Dr. med. Markus Magerl

12 ■ Bispezifische Antikörper (BsAK) in der klinischen Praxis
Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

15 ■ 17. Myeloma Workshop in Freiburg

16 ■ Digitale Versorgung von Hämophilie-Patienten
Dr. med. Kai Severin
Dr. med. Georg Goldmann

19 ■ Behandlung von Alpha- und Beta-Thalassämien
Prof. Dr. med. Ferras Alashkar

22 ■ Erworbene Hemmkörperhämophilie A
Dr. med. Georg Goldmann
Dr. med. Kai Severin

25 ■ Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms: BRAF im Fokus
Prof. Dr. med. Christoph Roderburg

28 ■ Hämolytisch-urämisches Syndrom
Prof. Dr. med. Dominik Müller
Clemens Eduard Weber

31 ■ Die voll-endoskopische Bentall-Operation
PD Dr. med. Kaveh Eghbalzadeh
Prof. Dr. med. Farhad Bakhtiary

34 ■ MajesTEC-3: Phase-III-Daten zu Teclistamab + Daratumumab
Dr. med. Raphael Teipel

37 ■ Diagnostik und Therapie der Vitiligo
Prof. Dr. med. Markus Böhm

40 ■ Versorgungsstrukturen in der Neurologie
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Sven Meuth, PD Dr. med. Marc Pawlitzki

43 ■ Personalisierte Therapie des Lungenkarzinoms
PD Dr. med. Damian Rieke

46 ■ Refraktive Hornhautchirurgie
Priv.-Doz. Dr. med. Hyeck-Soo Son
Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth

49 ■ CAR-T-Zell-Therapie beim Multiplen Myelom
Priv.-Doz. Dr. med. Amelie Boquoi
Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow

52 ■ Transvenöse Sondenextraktion
Prof. Dr. med. Sergio Richter
Justus Kretzschmar

Liebe Leser,



tialdiagnostisch nicht bedacht.

Die Chromosomenanomalie präsentiert sich in unterschiedlicher Ausprägung und Schweregraden. Dabei weist die Mehrzahl der Patienten den Karyotyp 47, XXY auf. Betroffene Jungen und Männer leiden unter Hodenatrophie und Hypogonadismus. Der Testosteronspiegel ist vermindert und die Gonadotropinsekretion erhöht. Bei den meisten Klinefelter-Patienten liegt eine nicht-obstruktive Azoospermie vor. Sind Spermien vorhanden, zeigen diese Einschränkungen in Form und Motilität. Neben der häufigen Infertilität ist die genetische Veränderung mit metabolischen, kardiovaskulären und autoimmunen Erkrankungen assoziiert. Die Manifestationen des Klinefelter-Syndroms sind vielfältig und variabel – Therapieoptionen limitiert. Mit Eintritt der Pubertät sollte der bestehende Testosteronmangel durch eine entsprechende Hormon-Ersatztherapie ausgeglichen werden.

Betroffene Patienten sind in der Regel auf eine dauerhafte und lebenslange Testosteron-Substitution und endokrinologische Betreuung angewiesen. Der Hormonstatus sollte regelmäßig überprüft und der Patient entsprechend medikamentös eingestellt werden. Insbesondere der ältere und hochbetagte Klinefelter-Patient erfordert besondere Aufmerksamkeit in Therapie und Verlaufskontrolle.

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Zitzmann, Medizinische Fakultät der Universität Münster und Institut für Integrative Männergesundheit und Andrologie, ein international anerkannter Experte für das Klinefelter-Syndrom, hat seinen Fachbeitrag dieser häufig vulnerablen Gruppe gewidmet.

Es besteht nach wie vor Aufklärungsbedarf zu dieser nicht seltenen aber selten diagnostizierten Erkrankung.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.
Durch die Kombination von moderner Technik
und ökologischen Materialien sowie weg-
weisenden Umweltzertifikaten erfüllen wir
unseren Anspruch, bei besten Druckergebnissen
Mensch und Umwelt zu schützen.

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. F. Alashkar, Prof. Dr. med. G. Auffarth
Prof. Dr. med. F. Bakhtiary, Prof. Dr. med. M. Böhm
PD Dr. med. A. Boquoi, PD Dr. med. K. Eghbalzadeh
Prof. Dr. med. M. Engelhardt, Dr. med. G. Goldmann
Dr. med. S. Grewe, J. Kretzschmar, Prof. Dr. med. M. Magerl
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. S. Meuth
Prof. Dr. med. D. Müller, PD Dr. med. M. Pawlitzki
Prof. Dr. med. habil. S. Richter, PD Dr. med. D. Rieke
Prof. Dr. med. C. Roderburg, Dr. med. L. Rolfes
Dr. med. S. Salamate, K. Schön, Dr. med. K. Severin,
PD Dr. med. H.-S. Son, Dr. med. R. Teipel
Prof. Dr. med. B. von Tresckow, C. E. Weber
Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Zitzmann

Layout

Bonifatius GmbH,
Druck- und Medienhaus, Paderborn
Michael Meermeyer|prepress

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Michael Meermeyer
Melanie Schmidt

Bezug | Verteilung

Lesezirkel Hamburg
Abonnenten-Service Bonifatius GmbH
abo.fs@bonifatius.de

Titelbild

© cre8ors GmbH, Münster
© Weitere Bilder:
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Hautkrankheiten
Herzzentrum Universitätsklinikum Bonn
Tumorzentrum Universitätsklinikum Freiburg

Copyright

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



Das Klinefelter-Syndrom im Alter: Handlungsbedarf und Therapieoptionen

Das Klinefelter-Syndrom ist eine genetisch bedingte Chromosomenaberration. Betroffene haben ein Chromosom mehr als andere Männer und so ergibt sich statt des regulären Chromosomensatzes 46, XY der Satz 47, XXY. Die Erkrankung kann aufgrund des damit verbundenen Testosteronmangels mit unterschiedlichen und unter Umständen schweren Gesundheitsstörungen einhergehen. Die Beschwerden, die durch die Unterfunktion der Keimdrüsen (Hypogonadismus) hervorgerufen werden, lassen sich gut mit einer dauerhaften Testosteron-Substitution behandeln. Ältere und hochbetagte Klinefelter-Patienten erfordern besondere Aufmerksamkeit und eine regelmäßige Therapiekontrolle.

Einleitung

Bei den meisten Männern mit einem Klinefelter-Syndrom beginnt die Testosteronproduktion im 3. Lebensjahrzehnt zu schwinden, jedoch gibt es auch viele Patienten, die einen Androgenmangel bereits während der (dann unvollständig) ablaufenden Pubertät aufweisen. Die genetisch bedingte Erkrankung endet jedoch nicht mit der reproduktionsmedizinischen Lebensphase. Vielmehr verändert sich die Symptomatik mit dem Alter: Zu dem chromosomal bedingten primären Hypogonadismus kommen Adipositas, Typ-2-Diabetes, vaskuläre Erkrankungen, Schlafapnoe, Osteoporose, Sarkopenie, Polypharmazie und nachlassende funktionelle Reserven hinzu. Gerade bei älteren Patienten genügt es deshalb nicht, eine in jüngeren Jahren begonnene Testosterontherapie unverändert fortzuführen oder allein auf einen Laborwert zu reagieren. Erforderlich ist eine wiederkehrende Prüfung, ob die gewählte Applikationsform und Dosierung noch zur gesundheitlichen Situation, zum Hämatokrit, zur Selbstständigkeit und zu den individuellen Therapiezielen des Patienten passt.

Viele Männer mit Klinefelter-Syndrom erreichen ein höheres Lebensalter, ohne dass die Diagnose je gestellt wurde. Müdigkeit, Muskelabbau, Libidoverlust, Anämie oder eine niedrige Knochendichte werden dann leicht dem normalen Alterungsprozess zugerechnet, während der Kinderwunsch als klassischer diagnostischer Anlass längst in den Hintergrund getreten ist. An das Syndrom sollte insbesondere bei kleinen, festen Hoden, Gynäkomastie, relativ langen Extremitäten, spärlicher Körperbehaarung und der Kombination aus primärem Hypogonadismus, abdomineller Adipositas, Diabetes mellitus, Osteoporose oder venösen Thromboembolien gedacht werden. Die Diagnose wird durch die Karyotypisierung gesichert, meist mit dem Befund 47,XXY; Mosaik und höhergradige Aneuploidien sind möglich.

Eine Erstdiagnose im Alter verlangt eine behutsame Kommunikation. Wenn ein Mann Kinder hat oder sein bisheriges Selbstverständnis nie durch eine genetische Diagnose berührt wurde, können

Karyotypisierung und Befundbesprechung biografische und familiäre Fragen auslösen. Der diagnostische Gewinn bleibt dennoch erheblich, weil sich aus der Diagnose ein strukturierter Blick auf metabolische, kardiovaskuläre, osteologische, psychische, sexuelle, thyreoidale, ophthalmologische, dentale und autoimmune Begleiterkrankungen ergibt (siehe Abbildung 1).

Primärer und funktioneller Hypogonadismus überlagern sich

Der Hypogonadismus beim Klinefelter-Syndrom ist zunächst organisch bedingt: Die testikuläre Dysgenese begrenzt die Leydigzellreserve, LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikelstimulierendes Hormon) sind typischerweise erhöht, und die Testosteronproduktion nimmt im Verlauf häufig weiter ab. Im höheren Lebensalter kommt jedoch nicht selten ein funktioneller Anteil hinzu. Adipositas, chronische Entzündung, schwere Allgemeinerkrankungen, Immobilität, Diabetes mellitus und Medikamente wie Opioide können die Achse zusätzlich beeinträchtigen. Damit entsteht eine doppelte Belastung, die erklärt, weshalb ältere Männer mit Klinefelter-Syndrom trotz früher ausreichender Behandlung später erneut Symptome und niedrigere Konzentrationen entwickeln können.

Zur Beurteilung gehören Gesamt-Testosteron (siehe Abbildung 2), SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) und Albumin zur Berechnung des freien Testosterons sowie LH und FSH. Entscheidend ist die Zusammenschau aus klinischem Phänotyp, Beschwerden und Laborwerten. Bei erhöhten Gonadotropinen, niedrig-normalem Testosteron und überzeugenden Zeichen der Androgeninsuffizienz kann eine Therapie auch dann angemessen sein, wenn das Gesamt-Testosteron formal noch im Referenzbereich liegt. Bleibt die klinische Wirkung trotz plausibler Serumkonzentrationen schwach, sollte nicht reflexhaft immer weiter aufdosiert werden. Bei Männern mit Klinefelter-Syndrom können lange CAG-Wiederholungen im Androgenrezeptor-Gen und eine ungünstige X-Chromosom-Inaktivierung die Androgenantwort abschwächen;



Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Michael Zitzmann

Abbildung 1:



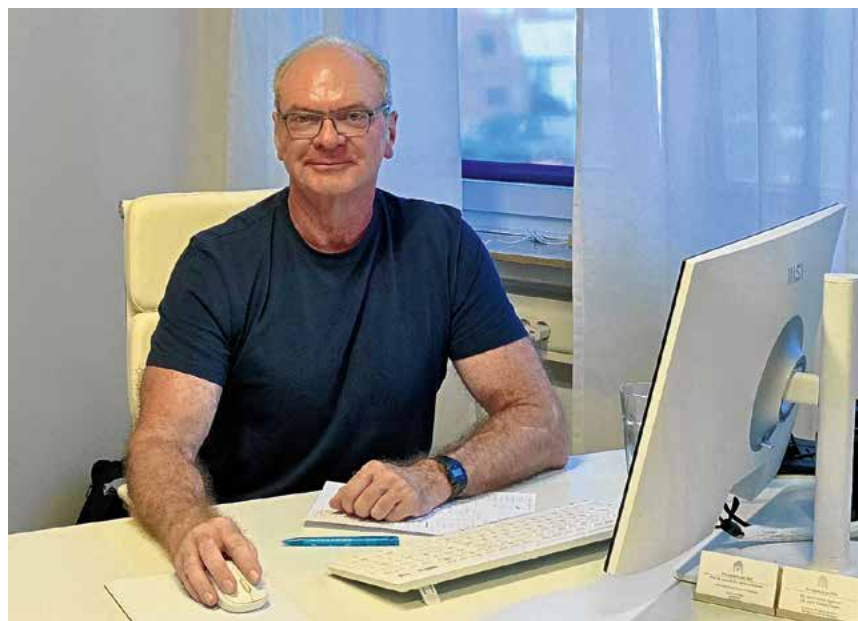
Organübergreifende Gesundheitsrisiken des alternenden Mannes mit Klinefelter-Syndrom

ebenso häufig erklären jedoch vaskuläre erektile Dysfunktion, Depression, Schlafstörung, Herzinsuffizienz, Anämie oder ausgeprägte Sarkopenie die fortbestehenden Beschwerden.

Therapieoptionen

Das Klinefelter-Syndrom ist nicht selten. Etwa jeder 500. Mann ist betroffen. Damit ist das Klinefelter-Syndrom die häufigste genetische Erkrankung des Mannes. Leider werden viele Klinefelter-Patienten immer noch nicht diagnostiziert. Viele Männer leiden also unnötig durch eine ausbleibende Behandlung.

Zur Hormonersatztherapie stehen verschiedene Darreichungsformen zur Verfügung. Die am häufigsten therapeutisch eingesetzten Präparate sind neben transdermalen Anwendungen (die Aufnahme der Hormone erfolgt über die Haut)



Testosteron-Injektionen, die intramuskulär oder seltener subkutan verabreicht werden. Langzeitpräparate wie z. B. langwirksames Testosteronantant werden im Abstand von mehreren Wochen appliziert: hier entstehen zuverlässige Serumspiegel.

Testosteron stimuliert physiologisch die Erythropoese. Diese Wirkung kann erwünscht sein, wenn eine androgenabhängige Anämie besteht, sie kann jedoch in eine Erythrozytose übergehen. In der klinischen Praxis und in vergleichenden Untersuchungen steigt der Hämatokrit unter injizierbaren Präparaten häufiger als unter transdermalen Anwendungen. Dies gilt nicht für jeden Patienten und nicht für jede Injektionsform in gleichem Ausmaß, ist bei älteren Männern aber besonders bedeutsam, weil Schlafapnoe, chronische Lungenerkrankungen, Rauchen, Adipositas, vaskuläre Erkrankungen und bereits grenzwertige Ausgangswerte häufiger vorkommen.

Langwirksame intramuskuläre Präparate bieten zweifellos Vorteile: Die Anwendung ist selten, die Adhärenz gut kontrollierbar und die Testosteronkonzentrationen sind im Allgemeinen stabiler als unter älteren kurz wirksamen Estern. Dennoch wird mit jeder Injektion eine größere, über Wochen wirksame Dosis verabreicht. Entwickelt sich ein zu hoher Hämatokrit, lässt sich die Exposition nicht kurzfristig zurücknehmen; Intervallverlängerungen oder Dosisänderungen wirken erst verzögert. Bei einem Hämatokritanstieg müssen zusätzlich Hypoxie, Schlafapnoe, pulmonale Erkrankungen, Dehydratation und Rauchen hinterfragt werden. Erreicht der Hämatokrit 54 Prozent oder überschreitet er diese Grenze, sind eine Therapiepause beziehungsweise deutliche Dosisreduktion, ein Präparatewechsel und die Behandlung begünstigender Faktoren erforderlich.

Bei fehlender Fähigkeit zur täglichen Selbstapplikation, ausgeprägten Adhärenzproblemen oder unzureichender Exposition trotz korrekt angewandter Gele können Injektionen die bessere Lösung sein. Die Entscheidung sollte jedoch den Ausgangshämatokrit, die kardiopulmonale Situation, das Schlafapnoerisiko und die Möglichkeit regelmäßiger Kontrollen ausdrücklich berücksichtigen.

Viele ältere Männer mit Klinefelter-Syndrom berichten, dass transdermale Gele nicht mehr ausreichend wirken. Die häufig wiederholte Annahme, ältere Haut nehme Testosterongel grundsätzlich schlechter auf, ist jedoch wissenschaftlich nicht belegt. Zwar verändert sich Haut mit dem Alter hinsichtlich Hydratation, Lipidzusammensetzung und Barrierefunktion; daraus lässt sich jedoch keine klinisch gesicherte, generell verminderte Testosteronresorption ableiten. Der Eindruck einer „schlechten Aufnahme durch gealterte Haut“ findet sich vor allem in individuellen Erfahrungsberichten von älteren Patienten und sollte hier nicht als gesicherte pharmakologische Erklärung übernommen werden.

Bei niedrigen Testosteron-Konzentrationen sind zunächst banalere und häufigere Ursachen zu

prüfen: Wurde die korrekte Menge täglich auf die für dieses Präparat zugelassene, trockene und unverletzte Hautfläche aufgetragen? Wurde das Gel vollständig verteilt und konnte es gut trocknen? Erfolgt unmittelbar nach Anwendung Duschen, Schwimmen oder starkes Schwitzen? Verhindern Arthrose, Tremor, Sehschwäche, kognitive Einschränkung oder eine komplexe Pflegesituation die korrekte Anwendung? Wurde das Blut zum richtigen Zeitpunkt abgenommen, und war die Entnahmestelle frei von einer Kontamination durch Gel, die umgekehrt fälschlich hohe Werte verursachen kann? Erst nach dieser Prüfung sollte die Dosis erhöht, die Gelsorte gewechselt oder eine andere Applikationsform gewählt werden.

Auch die biologische Reaktion hilft bei der Einordnung. Ein Abfall des zuvor erhöhten LH sowie eine moderate Zunahme von Hämoglobin und Hämatokrit sprechen dafür, dass Testosteron tatsächlich im Organismus ankommt. Bleiben Serumwert und biologische Marker niedrig, ist eine unzureichende Exposition wahrscheinlich. Normalisiert sich dagegen das Testosteron, ohne dass Libido, Mobilität oder Kraft zunehmen, muss nach konkurrierenden Ursachen gesucht werden; eine weitere Dosisescalation erhöht dann eher das Risiko als den Nutzen.

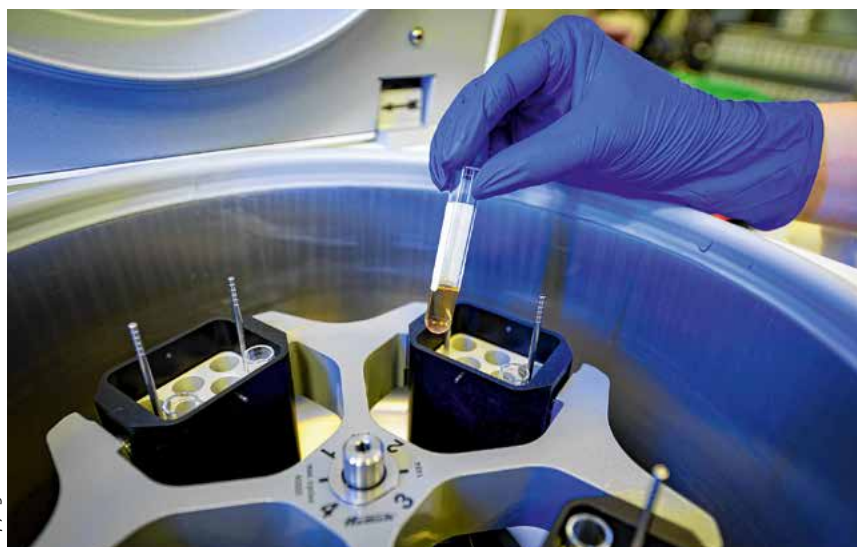
Für manche ältere Patienten wäre ein wöchentlich subkutan zu injizierendes, niedrig dosierbares Präparat eine attraktive Zwischenlösung. Kleinere, häufigere Dosen können gleichmäßigere Konzentrationen ermöglichen, sind einfacher zu titrieren als lang wirksame intramuskuläre Depots und könnten von geeigneten Patienten selbst appliziert werden. In den USA steht hierfür ein Testosteronen-antat-Autoinjektor in mehreren Dosisstärken zur Verfügung; in Europa ist eine entsprechende zugelassene Formulierung gegenwärtig nicht verfügbar.

Kontrollen und Komorbiditäten entscheiden über den Erfolg

Vor Beginn und im Verlauf der Therapie sind Hämoglobin, Hämatokrit, Blutdruck, PSA und die individuelle Prostatasituation zu erfassen. Nach Neueinstellung oder Dosisänderung sollte früh kontrolliert werden, später bei stabiler Behandlung mindestens jährlich und bei hohem Risiko häufiger. Gleichzeitig müssen Gewicht, Taillenumfang, Glukosestoffwechsel, Lipide, Leberfunktion, Schlafapnoerisiko und kardiovaskuläre Faktoren behandelt werden. Testosteron ersetzt weder Bewegung noch Gewichtsreduktion und heilt keine vaskulär bedingte erektile Dysfunktion.

Die Knochengesundheit verdient besondere Aufmerksamkeit. Eine DXA-Messung sollte bei älteren Männern mit Klinefelter-Syndrom großzügig erfolgen und möglichst durch eine vertebrale Frakturserfassung ergänzt werden. Vitamin-D-Mangel ist zu korrigieren; bei manifester Osteoporose oder Fragilitätsfrakturen sind spezifische osteologische Medikamente erforderlich,

Abbildung 2:



denn Testosteron allein genügt bei hohem Frakturrisiko nicht. Ebenso sollten Schilddrüsenfunktion einschließlich FT4, psychische und kognitive Gesundheit, Schlaf, Brustbefund, Augen- und Zahngesundheit sowie Hinweise auf Autoimmunerkrankungen in die regelmäßige Betreuung einbezogen werden.

Im hohen Alter entscheidet auch die praktische Umsetzbarkeit einer Therapie über den Erfolg. Ein geriatrisches Assessment mit Erfassung von Mobilität, Handfunktion, Kognition, Stimmung, Ernährung, Sturzrisiko und sozialem Umfeld zeigt, welche Applikationsform für welchen Patienten optimal geeignet ist.

Wird ein Testosteron-Gel täglich durch Angehörige oder Pflegepersonal aufgetragen, müssen Handschutz, sorgfältiges Händewaschen, vollständiges Trocknen und das Abdecken der behandelten Hautfläche beachtet werden, um eine Übertragung des androgenen Hormons auf andere Personen zu vermeiden. Diese Versorgung ist organisatorisch wesentlich aufwendiger und erfordert mehr Zeit als eine Depot-Injektion. Zudem kann eine regelmäßige intramuskuläre Injektion den Patienten (und gegebenenfalls das Pflegepersonal) entlasten und eine konstante ärztliche Überwachung sicherstellen.

Fazit

Beim älteren Mann mit Klinefelter-Syndrom ist die Wahl des Testosteronpräparats keine Nebensache. Injizierbare Präparate können eine zuverlässige Versorgung ermöglichen, Gele sind täglich anzuwenden und verlangen eine verlässliche Routine. Ein niedrig dosierbares subkutanen Präparat stellt eine Ergänzung des therapeutischen Spektrums dar. Insbesondere der ältere Klinefelter-Patient sollte mindestens einmal im Jahr beim Spezialisten vorstellig werden, um durch gezielte Laboranalysen den dauerhaften Therapieerfolg kontrollieren zu lassen.

Literatur beim Verfasser

Die aktuellen Leitlinien empfehlen bei Verdacht auf Hypogonadismus die zweimalige Bestimmung des Gesamt-Testosterons des Patienten. Im Falle eines normwertigen Gesamt-Testosterons bei bestehender klinischer Symptomatik eines Hypogonadismus wird die zusätzliche Bestimmung des SHBG zur Berechnung des freien Testosterons empfohlen.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Zitzmann
Medizinische Fakultät der Universität Münster
Domagkstraße 3, 48149 Münster

Privatpraxis für Endokrinologie, Andrologie und Adiposilogie
am Bült 13, 48143 Münster

Institut für Integrative Männergesundheit und Andrologie (IMA) und Institut für Paarmedizin und Endokrinologie (IPEM)
Von-Vincke-Straße 5-7
48143 Münster

■ Weitere Informationen:
Deutsche Klinefelter-Syndrom Vereinigung e.V.
www.klinefelter.de

Multiple Sklerose in Schwangerschaft und Stillzeit: Ein Leitfaden für die klinische Entscheidungsfindung



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



PD Dr. med. Marc Pawlitzki



Dr. med. Leoni Rolfes

Einleitung

Aufgrund des häufigen Erkrankungsbeginns im jungen Erwachsenenalter fallen Krankheitsverlauf und Familienplanung bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) häufig in dieselbe Lebensphase. In den vergangenen Jahren hat dieses Thema zunehmend an Bedeutung gewonnen, nicht zuletzt aufgrund verbesserter therapeutischer Möglichkeiten und neuer Erkenntnisse zum Einfluss der Erkrankung auf Fertilität, Schwangerschaftsverlauf und postpartale Krankheitsaktivität. Eine frühzeitige Beratung und individuelle Therapieplanung sind entscheidend, um sowohl eine optimale Krankheitskontrolle als auch die Sicherheit von Mutter und Kind während Schwangerschaft und Stillzeit zu gewährleisten. Dieser Artikel gibt einen Überblick über aktuelle Empfehlungen zum Management der MS bei Kinderwunsch, während der Schwangerschaft, in der Stillzeit und beleuchtet insbesondere Aspekte der krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT).

MS und Familienplanung

Die Geburtenrate bei Patientinnen mit MS liegt unter derjenigen der Allgemeinbevölkerung, obwohl bislang keine verminderte Fertilität nachgewiesen werden konnte. Als mögliche Ursachen werden sowohl krankheitsassoziierte Symptome wie Fatigue, Spastik oder sexuelle Funktionsstörungen, als auch psychosoziale Faktoren diskutiert. Hierzu zählen insbesondere Bedenken hinsichtlich einer möglichen Krankheitsprogression, der zukünftigen Belastbarkeit im Familienalltag oder möglicher Auswirkungen der Erkrankung auf das Kind. Das Risiko für Nachkommen selbst an MS zu erkranken, liegt bei etwa 1–3% und ist damit zwar erhöht gegenüber der Allgemeinbevölkerung, insgesamt jedoch gering.

Frauen mit MS und unerfülltem Kinderwunsch aufgrund von Fertilitätsstörungen können zudem Verfahren der assistierten Reproduktion (ART) in Anspruch nehmen. Frühere Hinweise auf ein möglicherweise erhöhtes Schuberisiko im Zusammenhang mit ART konnten in neueren Studien nicht bestätigt werden.

Für Patientinnen mit MS gibt es keine Hinweise auf erhöhte Raten früher Schwangerschaftsverluste.

Auch Schwangerschaftsverlauf und Komplikationsrisiken, wie Spontanaborte oder extrauterine Schwangerschaften, sind insgesamt nicht wesentlich erhöht. Eine Metaanalyse zeigte jedoch ein geringeres Geburtsgewicht bei Neugeborenen von Müttern mit MS, sowie häufiger ein für das Gestationsalter zu niedriges Gewicht (SGA). Darüber hinaus ist die Diagnose einer MS nicht mit spezifischen Einschränkungen des Geburtsverlaufs verbunden. Entscheidungen zur Geburtsmethode und Analgesie sollten daher primär anhand geburtshilflicher Kriterien getroffen werden.

Eine Schwangerschaft beeinflusst den Krankheitsverlauf sowie die Behinderungsprogression der MS grundsätzlich nicht negativ. Es kann sogar vorübergehend zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität kommen. Dies wird auf die direkte immunmodulatorische Wirkung der Schwangerschaft im natürlichen Verlauf unbehandelter Patientinnen zurückgeführt. Im Zeitalter von DMTs führen Kinderwunsch oder Schwangerschaft jedoch häufig zu therapeutischen Anpassungen, die das Schuberisiko beeinflussen können und daher besonders berücksichtigt werden müssen. Zudem besteht postpartal ein erhöhtes Risiko für Krankheitsaktivität. Eine Schwangerschaft schützt nicht vor Rebound-Schüben nach Absetzen einer Therapie, daher benötigen Frauen mit hoher Krankheitsaktivität wirksame Behandlungsstrategien während der Schwangerschaft.

DMTs in der Schwangerschaft

Da viele Medikamente nicht für Schwangerschaft und Stillzeit zugelassen sind und Schwangere meist von Studien ausgeschlossen werden, ist die Erhebung belastbarer Sicherheitsdaten erschwert. Zudem beziehen sich viele dokumentierte „Schwangerschaftsexpositionen“ lediglich auf eine Einnahme vor der Empfängnis oder in den ersten Schwangerschaftswochen. Trotz dieser Limitationen liegen für einige DMTs inzwischen Sicherheitsdaten vor, sodass bestehende Empfehlungen teilweise gelockert werden konnten.

Für die Anwendung in der Schwangerschaft zugelassen sind Interferon- β -Präparate und Glatirameracetat. Ein Absetzen dieser Präparate bei positivem Schwangerschaftsnachweis sollte erwogen

werden, sofern die Krankheitsaktivität vollständig kontrolliert ist. Nach Therapieende kommt es in der Regel nicht zu einer erhöhten Krankheitsaktivität. Eine Exposition in der gesamten Schwangerschaft ist ebenfalls mit keinem erhöhten Risiko für negative Schwangerschaftsausgänge verbunden.

Für Dimethylfumarat ergaben in-utero Expositionen im 1. Trimenon ebenfalls keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko negativer Schwangerschaftsausgänge. Daten zur Anwendung über die gesamte Schwangerschaft hinweg sind begrenzt. Für Diroximelfumarat sind direkte humane

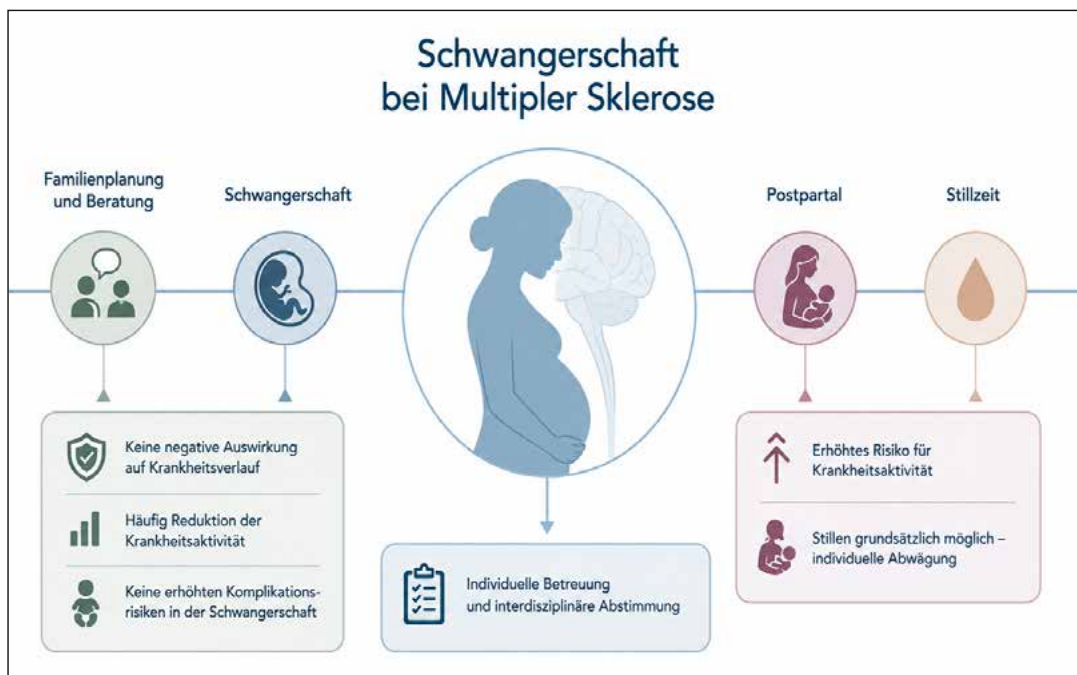
Schwangerschaftsdaten limitiert, weshalb sich Empfehlungen aus der Dimethylfumarat-Datenlage ableiten. Zugelassen in der Schwangerschaft sind Fumate nicht. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Fumate kann ein Absetzen bei Schwangerschaftseintritt erwogen werden; das Risiko für Schübe nach Beendigung scheint gering zu sein.

Demgegenüber stehen Substanzen wie Teriflunomid und Sphingosin-1-Phosphat-(S1P)-Rezeptormodulatoren, die aufgrund eines möglichen, teilweise jedoch nicht gesicherten teratogenen Risikos während der Schwangerschaft kontraindiziert sind.

Bei Teriflunomid wurde tierexperimentell eine teratogene Wirkung gezeigt; bei Exposition im ersten Trimenon zeigt sich bislang kein eindeutiges humanes teratogenes Signal, die berichtete Spontanabortrate lag im Bereich der Hintergrundrate. Aufgrund der tierexperimentellen Reproduktionstoxizität bleibt Teriflunomid aber in der Schwangerschaft kontraindiziert. Plasmaspiegel von Teriflunomid sind bis 2 Jahre nach dem Absetzen nachweisbar, weshalb eine beschleunigte Elimination (z. B. mit Colestyramin) bei Eintritt einer Schwangerschaft empfohlen wird. Eine zuverlässige Kontrazeption ist bis zum Unterschreiten eines Plasmaspiegels von 0,02 mg/l erforderlich. Vereinzelt wurden nach Absetzen von Teriflunomid erneute Krankheitsaktivierungen beschrieben, belastbare Daten aus größeren Patientengruppen fehlen bislang. Wird Teriflunomid vor einer geplanten Schwangerschaft beendet, sollte eine Übergangsbehandlung bis zur Empfängnis in Betracht gezogen werden.

S1P-Modulatoren sollten vermieden werden. Für Fingolimod ist ein erhöhtes Risiko für SGA, eine erhöhte Fehlbildungsrate, sowie ein deutlich erhöhtes Risiko für schubbedingte Behinderung beschrieben. Für andere S1P-Modulatoren ist die humane Datenlage begrenzt, so dass die Empfehlungen wesentlich auf Klasseneffekten, präklinischen Daten und regulatorischen Vorsichtsmaßnahmen beruhen. Die Therapie muss vor der Konzeption unter Berücksichtigung der empfohlenen Auswaschphase beendet werden und auf alternative Therapien umgestellt werden, um Rebound-Risiken zu vermeiden. Als Optionen kommen insbesondere Anti-CD20-Antikörper, Cladribin oder Natalizumab infrage.

Das Risiko des Rebounds ist ebenfalls für Natalizumab beschrieben, so dass diese Therapie nicht ohne Alternative abgesetzt werden soll. Die Fortführung von Natalizumab während Schwangerschaft und Wochenbett wurde dagegen mit einer sehr niedrigen



Schubrate in Verbindung gebracht. Für exponierte Kinder liegen bislang überwiegend beruhigende Sicherheitsdaten vor, weshalb die off-label Fortführung von Natalizumab bis in die späte Schwangerschaft zunehmend diskutiert wird, auch im Rahmen verlängerter Dosisintervalle von 6-8 Wochen. Wird die Therapie jedoch bis ins 3. Trimenon fortgeführt, können bei einem Teil der Neugeborenen reversible hämatologische Veränderungen wie Anämie oder Thrombozytopenie auftreten. Bei Exposition im 3. Trimenon sollten postpartal Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozytenzahl des Neugeborenen kontrolliert werden. Eine frühzeitige Wiederaufnahme der Therapie in den ersten Wochen nach Geburt kann das Schubrisiko reduzieren.

Alternativ stellen CD20-monoklonale Antikörper eine hochwirksame Therapieoption dar. Sie sind je nach Wirkstoff nach 2 bis 5 Monaten aus dem maternalen Kreislauf eliminiert und bieten mit dem zyklischen Dosierschema und der langanhaltenden Wirksamkeit einen Vorteil bei der Schwangerschaftsplanung. Auch nach Absetzen bleiben die Schubraten sowohl in der Schwangerschaft als auch postpartum niedrig, selbst wenn die Therapie nach der Geburt nicht unmittelbar erneut begonnen wird.

Eine Exposition von Ocrelizumab im 1. Trimenon ist nicht mit einem erhöhten Risiko für ungünstige Schwangerschafts- oder kindliche Outcomes assoziiert. Dies wird durch die Ergebnisse der prospektiven MINORE-Studie gestützt, in der nach maternalen Ocrelizumab-Exposition weder Ocrelizumab im Nabelschnurblut oder im Serum der Neugeborenen nachgewiesen wurde, zudem gab es keine Hinweise auf eine B-Zell-Depletion bei den Säuglingen; die B-Zell-Zahlen lagen im Normbereich. Aufgrund dieser Daten wurde kürzlich der Abstand zwischen der letzten Gabe und dem Absetzen der Kontrazeptiva bei Ocrelizumab von 12 auf 4 Monate verkürzt. Für spätere Expositionen liegen nur begrenzte Daten vor; nach Anwendung ab der 20. Schwangerschaftswoche werden Kontrollen der B-Zellen und Immunglobuline beim Neugeborenen empfohlen und es muss ggf. eine B-Zell-Depletion bei Impfungen des Neugeborenen berücksichtigt werden.

Für Ofatumumab und Ublituximab sind die Daten zur Frühschwangerschaft begrenzt, ohne Hinweise auf erhöhte Fehlbildungsraten. Eine Schwangerschaft kann nach Expertenmeinung für Ublituximab als individuelle Off-label-Strategie frühestens im folgenden Zyklus geplant werden (on-label wäre ein Abstand von 4 Monaten nach

der letzten Infusion). Nach individueller Nutzen-Risiko Abwägung kann Ofatumumab ebenfalls off-label bei hoher Krankheitsaktivität bis zum Eintritt einer Schwangerschaft (on-label wäre ein Abstand von 2 Monaten) und in Einzelfällen auch darüber hinaus fortgeführt werden.

Auch Cladribin kann – trotz Kontraindikation in der Schwangerschaft – eine gute Alternative bei mittelfristigem Kinderwunsch sein. Die Therapie muss mindestens 6 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden, die langanhaltende physiologische Wirkung kann bei eintretender Schwangerschaft das Auftreten von Schüben bis ins postpartale Jahr hinein reduzieren. In kleinen Patientengruppen wurden weder ein Rebound der Erkrankung während der Schwangerschaft noch hohe Schubraten nach der Geburt beobachtet. In der Schwangerschaft ist Cladribin nicht zugelassen; tierexperimentell hatte es Hinweise auf teratogene und embryotatale Effekte gegeben. Klinische Daten von in-utero Expositionen im 1. Trimester zeigen eine Spontanabortrate von 20% ohne Hinweise auf vermehrte Fehlbildungen. Für eine Exposition über das 1. Trimenon hinaus fehlen Daten.

Schübe in der Schwangerschaft

Leichte Schübe ohne relevante funktionelle Einschränkung erfordern in der Schwangerschaft meist keine spezifische Therapie. Funktionell beeinträchtigende Schübe können mit hochdosierten Glukokortikosteroiden behandelt werden, bevorzugt mit nicht-fluorierten Substanzen wie Methylprednisolon oder Prednisolon.

Für den Einsatz im 1. Trimenon wird ein mögliches Risiko für orofaziale Spaltbildungen diskutiert. Zudem gibt es kontroverse Daten bzgl. einem geringeren Geburtsgewicht und eine erhöhte Frühgeburtenrate unter Steroidtherapie. Eine kürzlich publizierte Studie konnte keine nachteilige neurologische Entwicklung bei intrauterin exponierten Kindern von MS-Patientinnen im Schulalter feststellen.

Bei schweren, steroidrefraktären Schüben können Eskalationsverfahren wie Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden. Die Datenlage hierzu ist begrenzt und kontrovers; einige Studien zeigen keine Hinweise auf ein erhöhtes fetales Risiko, bei gleichzeitig hoher klinischer Wirksamkeit hinsichtlich der Schubrückbildung, andere Auswertungen berichten hingegen über eine erhöhte Rate an Frühgeburten und ein geringeres Geburtsgewicht.

DMTs in der Stillzeit

Interferone und Glatirameracetat sind für die Stillzeit zugelassen. Der Einsatz monoklonaler Antikörper, die bei MS verwendet werden, gelten potenziell auch während der Stillzeit als vertretbar, insbesondere bei Frauen mit vor der Schwangerschaft aktiver Erkrankung. In diesem Kontext können die anti-CD20-Antikörper Ofatumumab, Ublituximab und Ocrelizumab bei entsprechender klinischer Indikation eingesetzt werden, optimalerweise 1–2 Wochen postpartal (nach der Kolostrumphase). Insbesondere die prospektive Phase-IV-Studie SO-PRANINO liefert für Ocrelizumab wichtige Sicherheitsdaten während der Stillzeit und zeigte eine sehr geringe Übertragung des Antikörpers auf den Säugling bei unauffälligen kindlichen B-Zell-Zahlen.

Für Natalizumab wird laut Zulassung ein Stillverzicht empfohlen, allerdings ist der Übergang in die Muttermilch gering. Kürzlich publizierte Daten zeigen keine Auffälligkeiten bei exponierten Säuglingen, sodass eine Anwendung in der Stillzeit nach individueller Abwägung möglich ist, insbesondere zur Reduktion des postpartalen Schubrisikos.

Kontraindiziert sind Teriflunomid sowie S1P-Rezeptor-Modulatoren. Cladribin sollte ebenfalls vermieden werden; Stillen ist hier frühestens eine Woche nach letzter Einnahme möglich.

Schübe in der Stillzeit

Schübe sollten während der Stillzeit behandelt werden. Nicht-fluorierte Glukokortikoide gehen nur in geringen Mengen in die Muttermilch über. Bislang wurden bei gestillten Säuglingen nach hochdosierter Glukokortikoidtherapie keine Auffälligkeiten beobachtet. Für Apherese-Verfahren liegen nur begrenzte Daten vor, bislang jedoch ohne Hinweise auf negative Effekte beim Neugeborenen. Bei unzureichendem Ansprechen auf Steroide können daher Plasmapherese oder Immunadsorption erwogen werden.

Zusammenfassung

Schwangerschaften bei MS-Patientinnen gelten grundsätzlich nicht als Risikoschwangerschaften, da MS weder die Fruchtbarkeit noch Schwangerschafts- oder Geburtsverlauf wesentlich beeinflusst. Dennoch ist eine sorgfältige Therapieplanung erforderlich, um den Nutzen für die Mutter bei möglichst geringem Risiko für das Kind zu maximieren. Schwangerschaftsregister erfassen diesbezüglich systematisch Daten zum Verlauf von Schwangerschaften und generieren Erkenntnisse zur Sicherheit von Therapien, sowie mütterlichen und kindlichen Outcomes (u.a. Deutsches Multiple Sklerose und Kinderwunschregister (DMSKW)). Der Wunsch nach einer Schwangerschaft sollte nicht zu einer unzureichenden Behandlung der MS führen. Bei aktiver Erkrankung wird daher ein frühzeitiger Wechsel auf schwangerschaftskompatible Therapien empfohlen. Daten zur Krankheitskontrolle bei hochaktiver MS liegen derzeit für Anti-CD20-Therapien, Cladribin sowie die Fortführung von Natalizumab während der Schwangerschaft vor. Das Absetzen immunsequestrierender DMTs kann das Risiko für Schübe und Behinderungsprogression erhöhen, insbesondere nach Absetzen von S1P-Rezeptormodulatoren oder Natalizumab vor der Empfängnis.

Auch der Stillwunsch sollte unterstützt werden. Interferon- β -Präparate, Glatirameracetat und Ocrelizumab sind in der Stillzeit zugelassen; auch andere Anti-CD20-Antikörper wie Ofatumumab und Ublituximab erscheinen nach der Kolostrumphase bei entsprechender klinischer Indikation vertretbar und Stillen unter Natalizumab ist im Off-label-Use möglich.

Eine individuelle Therapieplanung ermöglicht den meisten Frauen mit MS somit eine sichere Schwangerschaft und Stillzeit

Literatur bei den Verfassern

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.

Sven Meuth

PD Dr. med. Marc Pawlitzki

Dr. med. Leoni Rolfes

Klinik für Neurologie

Universitätsklinikum Münster

Albert-Schweizer Campus 1A

48151 Münster

<https://www.ukm.de/kliniken/neurologie>

<https://www.reine-nervensache.de/>

<https://www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/person/sven-meuth/>

Paradigmenwechsel beim hereditären Angioödem: Moderne Langzeitprophylaxe

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist eine seltene genetische Erkrankung, die durch rezidivierende, meist spontane, oft schmerzhaftes Schwellungen von Haut und Schleimhäuten gekennzeichnet ist. Diese potentiell lebensbedrohlichen Angioödeme entstehen durch einen Bradykinin-vermittelten unkontrollierten Flüssigkeitsaustritt aus den Gefäßen ins umliegende Gewebe.

Einige Jahrzehnte beschränkte sich die Therapie auf die Reduktion der Mortalitätsrate mit nebenwirkungsreichen Androgenen, bevor moderne Medikamente einen Paradigmenwechsel im Krankheitsmanagement ermöglichten. Heutzutage stehen Krankheitskontrolle und Lebensqualität von betroffenen Patienten im Vordergrund. Dabei wird die Akutbehandlung von der Langzeitprophylaxe (dauerhafte Vermeidung von Attacken) unterschieden.

Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die Erkrankung, die Entwicklungen und heutige Behandlungsoptionen basierend auf aktuellen internationalen Leitlinien.

Einleitung

Das klinische Bild des hereditären Angioödems wurde erstmals 1882 von Heinrich Quincke beschrieben. Nur wenige Jahre später (1888) äußerte William Osler anhand klinischer Beobachtungen und Familiengeschichten den Verdacht auf einen genetischen Hintergrund der Erkrankung. Erst wesentlich später (1963) gelang Donaldson und Evans der Nachweis des zugrundeliegenden C1-Inhibitor Mangels. Heute ist diese Form des hereditären Angioödems (HAE) weitestgehend verstanden und – bei korrekter Diagnose – effektiv und sicher behandelbar. Von den ersten Symptomen bis zur korrekten Diagnosestellung vergehen im Schnitt jedoch auch heute noch 8–10 Jahre. Für Betroffene bedeutet dies oft einen langen Leidensweg mit unnötigen, oftmals komplikationsreichen Untersuchungen, Fehldiagnosen und damit verbundenen, häufig unnötigen Eingriffen sowie ineffektiver oder nebenwirkungsreicher Therapieversuche.

Mit einer geschätzten Prävalenz von weltweit 1:50.000 Einwohnern zählt HAE zu den seltenen Erkrankungen. HAE ist nach wie vor auch bei Ärzten nicht hinreichend bekannt und wird somit differentialdiagnostisch oftmals nicht bedacht. Die Seltenheit und Symptomüberlappung mit wesentlich häufigeren Erkrankungen führen häufig zu Fehldiagnosen mit teils weitreichenden Konsequenzen. Nicht selten wird die Bradykinin-vermittelte Erkrankung mit einer IgE-vermittelten allergischen Reaktion verwechselt und u. a. mit Kortikosteroiden behandelt (Cortison und Antihistaminika sind bei HAE wirkungslos und kontraindiziert). Bei Patienten mit Schwellungen im Bauchraum wird bisweilen die Verdachtsdiagnose „akutes Abdomen“ gestellt, was oftmals eine unnötige Laparotomie nach sich zieht.

Pathogenese und Typen

HAE kann in zwei Subgruppen unterteilt werden. Dem klassischen hereditären Angioödem liegt ein Mangel (Typ I, ca. 85%) oder

Funktionsverlust (Typ II, ca. 15%) des C1-Inhibitors (C1INH) zugrunde. Hervorgerufen wird dieser durch verschiedene Mutationen im SERPING1-Gen (Serin Proteinase Inhibitor Family G Member 1) auf Chromosom 11q12.1. HAE folgt einem autosomal-dominanten Erbgang. In etwa 25% der Fälle liegen Neumutationen vor, d. h., die Mutation ist bei diesem Patienten neu entstanden und die retrograde Familienanamnese negativ.

Der C1-Inhibitor spielt eine zentrale Rolle in der Regulation des Kallikrein-Kinin-Systems. Das Fehlen der regulatorischen Funktion des C1-Inhibitors führt zu einer Überaktivierung von FXII und Plasmakallikrein, wodurch die Freisetzung von Bradykinin aus hochmolekularem Kininogen (HWMK) gesteigert wird. Freies Bradykinin bindet an den B2-Rezeptor auf Endothelzellen, wodurch die Gefäßpermeabilität erhöht wird und teils massive Ödeme auftreten. Diese bilden die klinischen Charakteristika der Erkrankung und sind nicht nur teils hindernd, sondern je nach Lokalisation auch sehr schmerzhaft und unter Umständen lebensbedrohlich (z. B. laryngeale Ödeme).

HAE mit normalem C1INH (HAE-nC1INH) wurde erstmals im Jahr 2000 beschrieben. Mehrere mit dem Krankheitsbild assoziierte Gene sind inzwischen bekannt, die entweder über einen Defekt des Kallikrein-Kinin-Systems (FXII, PLG, KNG, CPN1) oder des Endothels (ANGPT1, MYOF, HS3ST6, DAB2IP) ebenfalls zu den charakteristischen Schwellungen führen. Die zunächst allgemein gebräuchliche Bezeichnung HAE-Typ III ist inzwischen obsolet. Entsprechend des molekulargenetischen Befundes wird von HAE-GEN oder – sollte keine ursächliche Mutation detektiert werden – von HAE-Unknown (HAE-UNK) gesprochen. HAE-nC1INH ist ausgesprochen selten, wobei es bei der Prävalenz erhebliche regionale Unterschiede zu geben scheint.

Klinik

Angioödeme können prinzipiell an allen äußerlichen Körperregionen sowie inneren Organen auftreten. Charakteristisch sind rezidivierende Schwellungen der Extremitäten, des Gesichts sowie etwas seltener der Genitalien, die mit Schmerzen



Prof. Dr. med. Markus Magerl



Kathrin Schön

Tabelle: Klinische Charakteristika von CSU und HAE-Subtypen im Vergleich

Merkmal	Mastzell-vermittelt (CSU)	HAE-C1INH	HAE-FXII	HAE-PLG	Andere HAE-nC1INH	HAE-UNK
Familienanamnese	–	++	++	++	+ / ++	–
Geschlechts-verhältnis (weiblich:männlich)	ca. 2:1	ca. 1:1	10–13:1	ca. 3:1	meist weiblich	ca. 2:1
Typisches Erkrankungsalter	20–40 Jahre	10–20 Jahre	20–26 Jahre	ca. 20 Jahre	20–35 Jahre	30–50 Jahre
Extremitäten	++	++	+	+	+ / ++	++
Gesicht / Lippen	++	+	++	++	++	++
Isolierte Zungen-schwellung	+	–	+	++	++	+
Larynx / obere Atemwege	– (sehr selten)	++	++	++	++	++
Schmerzhafte Abdominalattacken	– (selten/mild)	++	+	+ / –	+ / variabel	+
Genitalbereich	+	++	+	+	+	+
Attackenfrequenz	hoch (oft mehrmals/Woche)	variabel	variabel	variabel	meist seltener	variabel
Dauer einer Attacke	12–24 Stunden	2–5 Tage	1–3 Tage	1–3 Tage	12–48 Stunden	1–3 Tage
Prodromalsymptome	–	++	–	–	–	–
Urtikaria / Quaddeln	++	–	–	–	–	–
Trigger: Östrogene	selten	+	++	+	+ / ++	+
Trigger: Mechanisches Trauma	+	++	++	+	+	+
Trigger: NSAID	++	–	–	–	–	+
Hautblutungen / Hämatome	–	–	+	–	selten	–
Ansprechen auf Antihistaminika / Cortison	++	–	–	–	–	–
Ansprechen auf Bradykinin-Therapien	–	++	+ / ++	+ / ++	+ / ++	variabel
Ansprechen auf Tranexamsäure	–	+	+	++	+	+

Modifiziert nach Zuraw et. al (7) und Maurer M. et. al (10)

und Funktionsbeeinträchtigungen einhergehen. Ebenfalls häufig und zudem sehr belastend sind abdominelle Schwellungsattacken, die neben starken Schmerzen mit Übelkeit, Erbrechen, Kreislaufinstabilität und Aszitesbildung einhergehen können. Von besonderer Relevanz sind laryngeale Ödeme, die aufgrund einer potentiellen Atemwegsobstruktion lebensbedrohlich sein können. Bei HAE-nC1INH treten Schwellungen gehäuft im Gesicht (v.a. Lippen und Augen) auf, können jedoch ebenfalls alle Körperregionen betreffen.

HAE ist eine sehr individuell verlaufende Erkrankung. Erstmanifestation, Lokalisation, Qualität und Frequenz der Attacken variieren unter Betroffenen stark und können sich im Laufe des Lebens verändern. So können HAE-Attacken vorzugsweise oder auch ausschließlich an einem oder multiplen Körperarealen mehrmals pro Woche aber auch wesentlich seltener unvorhersehbar oder ausgelöst durch spezielle Triggerfaktoren mit oder ohne Prodromalsymptome auftreten.

Potentielle Triggerfaktoren können physischer und psychischer Stress, hormonelle Veränderungen und bestimmte Medikamente wie z. B. ACE-Inhibitoren oder Östrogenpräparate sein.

Einer Attacke vorangehende Prodromalsymptome in Form von allgemeinem Unwohlsein, Müdigkeit, gesteigerter Reizbarkeit, lokalen

Dysästhesien (Kribbeln) oder dem spezifischen Erythema marginatum (nicht-juckendes, netzartiges Exanthem ohne Quaddeln) werden von 50–80% der Betroffenen berichtet.

Die Erstmanifestation der Erkrankung erfolgt häufig in der ersten oder zweiten Lebensdekade, oft kann ein zeitlicher Zusammenhang mit der Pubertät beobachtet werden.

Wichtig für die Praxis!

HAE wird trotz einiger Unterschiede in der Praxis oft mit den wesentlich häufiger vorkommenden Mastzell-vermittelten Endotypen im Rahmen einer chronischen spontanen Urtikaria (CSU) oder einer allergischen Reaktion verwechselt. Für die klinische Differenzierung gibt es einige wegweisende Unterschiede (siehe Tab.).

Therapie

Lange standen Betroffenen zur Behandlung fast ausschließlich attenuierte Androgene zur Verfügung, die zwar wirksam, aber mit erheblichen Langzeitfolgen wie Leberschäden, Virilisierung bei Frauen, Lipidstoffwechselstörungen und depressiven Symptomen verbunden sind. Das fortschreitende Verständnis der Pathophysiologie ermöglichte die Entwicklung innovativer, effektiver und sicherer Wirkstoffe, die einen Wandel im Erkrankungsmanagement bewirkten:

Während das primäre Ziel früher in erster Linie darin bestand, Todesfälle durch laryngeale Ödeme zu verhindern, definieren internationale Leitlinien heute die „totale Krankheitskontrolle“ (verstanden als vollständige Attackenfreiheit) sowie die Normalisierung des Lebens Betroffener als oberste Behandlungsziele.

Aktuelle Behandlungsstrategien des HAE basieren auf drei Säulen: Der Bedarfstherapie,

der Kurz- sowie der Langzeitprophylaxe. Unter anderem in Abhängigkeit des nationalen Gesundheitssystems stehen Betroffenen verschiedene Medikamente zur Verfügung.

Internationale Leitlinien geben klare Empfehlungen für den Einsatz zugelassener Medikamente sowie für das allgemeine Krankheitsmanagement. Gemeinsam mit dem Patienten soll unter Einbezug individueller Lebensumstände, der Krankheitsaktivität, -last und -kontrolle die bestmögliche Behandlungsstrategie festgelegt werden (sogenanntes „Shared-Decision-Making“).

Ziel der Bedarfstherapie (On-Demand) ist die Behandlung von Schwellungsattacken. Hierbei gilt: Jede Attacke soll so früh wie möglich behandelt werden um Dauer, Schwere und mögliche Einschränkungen zu minimieren und Komplikationen zu vermeiden. Empfohlen werden als Erstlinien-Präparate C1INH-Konzentrate (intravenös), der Bradykinin-B2-Rezeptor-Antagonist Icatibant (subkutan) sowie der Plasmakallikrein-Inhibitor Sebetrastat (oral).

Die Durchführung einer Kurzzeitprophylaxe (C1INH) wird zur Prävention situativ oder traumatisch bedingter Schwellungen vor chirurgischen und dentalen Eingriffen sowie individuellen „Trigger-Events“ empfohlen.



Die individuelle Langzeitprophylaxe (LTP) verfolgt das Ziel einer nachhaltigen Krankheitskontrolle und Verbesserung der Lebensqualität durch das gänzliche Verhindern von Schwellungsereignissen („total control“). Erstlinienempfehlungen gelten hierbei für C1INH, Lanadelumab, Berotralstat, Garadacimab und Donidalorsen, die im Folgenden näher beschrieben werden.

Lanadelumab

Mit Lanadelumab wurde 2018 der erste monoklonale und vollhumane Antikörper zur Behandlung des HAE zugelassen. Als Plasma-Kallikrein-Antikörper unterbindet er die Abspaltung von Bradykinin aus HMWK. In der Zulassungsstudie (HELP) konnte eine Reduktion der monatlichen Attackenrate um bis zu 87% nachgewiesen werden. Daten aus der klinischen Praxis bestätigen die deutliche Attackenreduktion bis hin zur kompletten Attackenfreiheit bei kontinuierlicher Anwendung. Bei Patienten, die unter der Standarddosis von 300 mg subkutan alle zwei Wochen anhaltend attackenfrei sind, erlaubt die klinische Erfahrung oft eine Verlängerung des Injektionsintervalls auf vier Wochen ohne Wirkverlust. Durch die Verringerung der Injektionsfrequenz verringert sich auch die Belastung durch die Therapie selbst (Burden of Treatment) und ermöglicht so eine zusätzliche Verbesserung der Lebensqualität und Compliance. Lanadelumab ist in Europa zur LTP von HAE-Patienten ab dem 2. Lebensjahr zugelassen.

Berotralstat

Das erste oral verfügbare Präparat zur LTP des HAE, der Kallikrein-Inhibitor Berotralstat, wurde 2021 zugelassen. Die Zulassungsstudie belegte eine signifikante Senkung der Attackenfrequenz. Daten aus der klinischen Praxis zeigen, dass durch den Wechsel von injizierbaren LTP die Lebensqualität insbesondere jener Patienten verbessert wird, für die Injektionen eine besondere Herausforderung und Belastung darstellen. Zudem konnte in Fallberichten die Wirksamkeit von Berotralstat bei Patienten mit HAE-UNK gezeigt werden, was die zentrale Rolle von Kallikrein über das klassische HAE-C1INH hinaus unterstreicht. Berotralstat ist mit einer Standarddosis von 150 mg täglich in Europa für HAE-Patienten ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.

Garadacimab: Fortschritte in der Antikörper-Therapie

Garadacimab, der zweite monoklonale und vollhumane Antikörper zur LTP des HAE, wurde 2025 zugelassen. Durch Inhibierung des

aktivierten Gerinnungsfaktors XII (FXIIa) wird die Aktivierung des Kallikreins effektiv reduziert. In der Zulassungs- sowie fortführenden Open-Label-Extension-(OLE)studie VANGUARD konnte bei monatlicher subkutaner Gabe ein schneller Wirkeintritt und eine Reduktion der mittleren Attackenrate um 95% demonstriert werden. Über 60% der Probanden blieben über den Behandlungszeitraum von sechs Monaten völlig attackenfrei sowie über 90% dieser auch über den anschließenden Zeitraum von bis zu 9 Monaten. Erfahrungen aus der Praxis zeigen, dass die Initiierung einer LTP mit Garadacimab zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität, Therapiezufriedenheit und Produktivität Betroffener beiträgt und sich diese Verbesserung bei fortführender Anwendung noch weiter intensivieren kann. In Europa ist Garadacimab mit einer Standarddosis von 200 mg (nach initialer doppelter Loadingdosis) subkutan einmal im Monat zur LTP von HAE-Patienten ab dem 12. Lebensjahr zugelassen.

RNA-Interferenz durch Donidalorsen

Zuletzt wurde Anfang 2026 das Antisense-Oligonukleotid Donidalorsen zugelassen. Durch Inaktivierung und Abbau der entsprechenden mRNA wird die Synthese von Präkallikrein in Hepatozyten gehemmt. Bei subkutaner Applikation alle 4 bzw. 8 Wochen konnte eine Reduktion der mittleren Attackenrate um 80-90% demonstriert werden. Donidalorsen ist in Europa ab dem 12. Lebensjahr mit einer Standarddosis von 80 mg subkutan alle 4 Wochen zugelassen – mit der Option, bei guter Kontrolle das Intervall auf alle 8 Wochen auszuweiten.

Lebensqualität und Therapiekontrolle als Zielgrößen

Die Vielzahl zugelassener Präparate mit unterschiedlichen Ansatzpunkten, Applikationsformen und Injektionsintervallen ermöglicht die Auswahl einer geeigneten, Patienten-orientierten Therapiestrategie unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und -belastung sowie individueller Lebensumstände und Präferenzen. Dies erfolgt gemeinsam im Gespräch zwischen Patient und Behandler („Shared Decision Making“).

In der Praxis werden zur Ermittlung des Therapieerfolges unterstützend validierte Patient-Reported Outcomes (PROMs) genutzt. So können mittels AECT (Angioedema Control Test) und AE-QoL (Angioedema Quality of Life Test) Parameter wie Krankheitskontrolle und Lebensqualität beurteilt und die Therapie angepasst werden.

Mit moderner LTP ist vielen Betroffenen heute eine nahezu unbeschwerte Gestaltung eines aktiven Alltags möglich. Neben dem positiven Einfluss der reduzierten Krankheitsaktivität und Belastung (auf psychischer, physischer und sozialer Ebene) bieten individualisierte Therapiestrategien, die sich an dem Leben Betroffener orientieren und nicht umgekehrt, zusätzliches Potential, die Lebensqualität vieler Patienten zu verbessern.

Dank innovativer Entwicklungen ist es heute das übergeordnete Ziel, den Patienten ein Leben zu ermöglichen, das nicht mehr von der Unvorhersehbarkeit ihrer Erkrankung und den Einschränkungen, die diese mit sich führt, diktiert wird. Real-World-Erfahrungen zeigen: Während eine anhaltende, komplette Attackenfreiheit und eine selbstbestimmte, aktive Teilnahme am alltäglichen Leben vor wenigen Jahren noch Wunschvorstellungen waren, ist dies heutzutage für eine stetig zunehmende Anzahl von Patienten bereits gelebte Realität.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus Magerl
Kathrin Schön
Institut für Allergieforschung
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
<https://ifa.charite.de>

Bispezifische Antikörper (BsAK) in der klinischen Praxis

Monika Engelhardt, Heike Reinhardt, Magdalena Braun, Hanna Löffler, Ralph Wäsch

Einleitung

Seit der Zulassung von Blinatumomab im Jahr 2015 wurden bis heute insgesamt 11 weitere BsAK von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) für hämatologische und onkologische Indikationen zugelassen, insbesondere zur Behandlung verschiedener B-Zell-Malignome sowie des Multiplen Myeloms. Im Juni 2026 erfolgte auch die EMA-Zulassung für Tarlatamab für das kleinzellige Lungenkarzinom (SCLC).

Durch die Einführung von BsAK konnte die Therapie des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms (RRMM) deutlich verbessert werden. Dazu gehören vor allem T-Zell-engagierende Antikörper, die CD3 auf T-Zellen und ein tumorassoziiertes Antigen wie CD19, CD20, BCMA, GPRC5D u. a. adressieren.

Die aktuell zugelassenen BsAK (Tabelle) haben die Tumorthherapie in vielerlei Hinsicht bereichert. Zuvor waren die Therapieoptionen bei dreifach refraktären Myelompatienten (nach ImiD-, Proteasom-Inhibitor- und CD38-Antikörper-Therapie) nahezu ausgeschöpft mit limitiertem Therapieerfolg durch Re-Treatment-Optionen nach Therapiepause und Wirkstoffwechsel innerhalb der jeweiligen Substanzklasse (z. B. von Bortezomib auf Carfilzomib). Die Gesamt-Ansprechraten bei Anwendung von BsAK nach zwei bzw. drei vorherigen Therapielinien liegen für die Non-Hodgkin-Lymphome (DLBCL und Multiples Myelom) bei beeindruckenden 60% und 80% (Tabelle). Die BsAK stellen für viele Patienten mit schlechter Prognose unter herkömmlicher Therapie eine lebensrettende Behandlungsoption dar, die unter fachgerechter Monitorisierung sicher durchgeführt werden kann.

In der klinischen Praxis sollte für die Anwendung eines BsAKs die aktuelle Zulassung und die Leitlinie beachtet werden. Nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) soll die Indikation zur Therapie mit BsAK in einem interdisziplinären Tumorboard unter Berücksichtigung der möglichen Sequenz unterschiedlicher Immuntherapien diskutiert, konsentiert und dokumentiert werden.



Prof. Dr. med.
Monika Engelhardt

Applikationsrelevante Aspekte

Mit der zunehmenden Zahl zugelassener Substanzen wächst der Bedarf an Information zu dem richtigen Einsatzzeitpunkt im Therapiealgorithmus, genauen Nebenwirkungsprofilen und praktischen Aspekten des Therapie- und Nebenwirkungsmanagements. Der Einsatz von BsAK erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen, um durch adäquates Management auch auf mögliche Risiken wie z. B. ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) reagieren und

das therapeutische Potential optimal ausschöpfen zu können. CRS ist eine häufige und u. U. lebensbedrohliche Nebenwirkung von T-Zell-aktivierenden Therapien. CRS entsteht durch eine massive Freisetzung entzündungsfördernder Proteine im Blut.

Nachdem die EMA-Zulassung auch für Amivantamab beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) und Mosunetuzumab beim follikulären Lymphom (FL) in der subkutanen Darreichungsform im Verlauf der letzten zwei Jahren erfolgte, ist inzwischen annähernd die Hälfte der BsAK zur subkutanen Applikation auf dem Markt. Vor allem bei den beiden oben genannten Präparaten zeichnet sich neben der schnelleren Verabreichung die subkutane Darreichungsform durch eine deutlich verbesserte Verträglichkeit aus.

Die meisten BsAK werden zu Therapiebeginn mit einem Step-up-Regime unter medikamentöser Prophylaxe von Anaphylaxie und Infusionsreaktionen (Steroidkomponente, H1-Antihistaminikum und Paracetamol) aufdosiert. Eine Ausnahme stellt die Gabe von Glofitamab dar: Vom Hersteller wird, analog dem Vorgehen der Zulassungsstudie, eine Gabe Obinutuzumab als Vortherapie empfohlen. Der CD20-Antikörper soll dabei die Zahl der zirkulierenden und lymphoiden B-Zellen verringern und dadurch das CRS-Risiko abmildern.

Bis zur ersten Erhaltungsdosis befinden sich die Patienten im stationären Umfeld oder sollten sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufhalten. BsAK bieten grundsätzlich auch die Möglichkeit einer ambulanten Therapieeinleitung, doch erfolgt die initiale Aufdosierung bisher in den meisten Fällen stationär.

Überwachung und Supportivtherapie mit Fokus auf Lymphome und Multiples Myelom

Die Überwachung und Supportivmaßnahmen sind unter Berücksichtigung von Patientenparametern wie Alter, Allgemeinzustand, Tumormass und Komorbidität, am Risikoprofil und Applikationsschema der jeweiligen BsAK-Therapie orientiert. Jeder Patient sollte im Vorfeld gezielt aufgeklärt werden, um eventuelle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen, und um eine medizinische Einrichtung aufsuchen zu können. Die vorwiegend zu Therapiebeginn bzw. bei den ersten Gaben auftretenden, immunvermittelten Nebenwirkungen wie CRS oder das Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrom (ICANS) stehen mit im Vordergrund der Überwachung. Das klinische Erscheinungsbild von ICANS ist sehr unterschiedlich und reicht von leichten neurologischen Symptomen bis hin zu einem rasch progredienten therapierefraktären fatalen Hirnödem. ICANS sind als Nebenwirkungen von BsAK jedoch sehr selten.

Während die genauen Risikofaktoren für CRS und ICANS im BsAK-Kontext noch unzureichend bekannt sind, ist insbesondere bei komorbiden und Patienten mit hoher Tumormasse Vorsicht angeraten (Crombie J et al. Blood 2024). Vor jeder der initialen BsAK-Gaben sollten analog aktueller Leitlinien mindestens 2 Dosen des IL-6-Rezeptor-Antikörpers Tocilizumab als hocheffizientes Arzneimittel zur Behandlung von CRS bereitgehalten werden.

Tabelle: Übersicht der aktuell in der Hämato-Onkologie verwendeten bispezifischen Antikörper mit EU Zulassung

Bispez AK	Target	Indikation	Mono- (M) vs. Kombither.(K)	Therapie- linie	Ansprechrate (Zulassungsstudie) CR/ORR	Therapiedauer	Zulassungsstudie+Ref.
Talquetamab	GPC5D/CD3	Multiples Myelom	M	4.	ORR 71,7%, CR 9% sCR 29,7%	Progress / inakzeptable Tox	MonumentAL-1
Teclistamab	BCMA/CD3				ORR 63%, CR 6,7% sCR 32,7%		MajesTEC-1
Elranatamab					ORR 61%, CR 21,1% sCR 16,3%		MagnetisMM-3
Linvoseltamab					ORR 70,9%, CR 5% sCR 50%		LINKER-MM1
Mosunetuzumab	CD20/CD3	FL	M	3.	ORR 80,0% CR 60%	8 Z oder inakzeptable Tox; bei PR nach 8 Zyklen + 9 Zyklen	GO29781
Epcoritamab		FL+DLBCL			ORR 63,1 %, CR 38,9%	Progress / inakzeptable Tox	GCT3013-01 / EPCORE™ NHL-1
Odronextamab		FL			ORR 80% CR 73%	Progress/ inakzeptable Tox	Studie 1625 [ELM2]
		DLBCL			ELM 1: ORR 48% CR 32% ELM 2: ORR 52% CR 31,5%		Studie 1333 [ELM-1] 1625 [ELM-2]
Glofitamab		Diffuses r/r DLBCL	K + Gem/Cis	Nicht für ASCT geeignet	ORR 68,3 CR 58,5	8 Z Kombi + 4 Z Mono/Progress/inakzeptable Tox	GO4194
		r/r DLBCL	M	3.	ORR 50,0 CR 35,2	Max. 12 Zyklen/Progress /inakzeptable Tox	NP30179
Blinatumomab	CD19/CD3	CD19-pos. rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer-ALL	M		ORR n.a. CR43,9	2 + 3 Zyklen	TOWER
		MRD-positive B-Zell-Vorläufer- ALL				4 Zyklen	
		B-Zell-Vorläufer-ALL phil. Neg. CD19-pos. in der Konsolidierungstherapie				4 Zyklen	
		Hochrisiko-Erstrezidiv einer B- Zell-Vorläufer-ALL (pädiatrische Pat.)				1 Zyklus	
Tebentafusp	gp100/CD3	Uveales Melanom	M	1.	ORR 10,3 CR 0,4	solange für den Patienten klinischen Vorteil und keine unzumutbare Toxizität	IMCgp100-202
Amivantamab	EGFR/MET	NSCLC	K & M	1./2.		Progress / inakzeptable Tox	CHRYSLIS (i.v.) PALOMA-3 (s.c.)
Zanidatamab	HER2 (Domäne 2 und 4)	BTC	M	2.	ORR 51,6 CR 4,8	Progress/ inakzeptable Tox	HERIZON-BTC-01

Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom, DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell Lymphom, ALL: Akute Lymphatische Leukämie, NSCLC: Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Generell gilt es, CRS und ICANS von möglichen anderen Komplikationen abzugrenzen. Infusionsreaktionen treten in der Regel früher auf als CRS, können aber klinisch identisch erscheinen. Auch mögliche andere Ursachen für Fieber (Infektion oder Sepsis) müssen via Sepsis-Screening ausgeschlossen werden. Bei CRS $\geq$ Grad 2 und/oder für Risikopatienten wird die Prophylaxe mit einem i.v. Breitspektrum-Antibiotikum empfohlen.

Im mittelfristigen Behandlungsverlauf stellen Infektionen eine wichtige Nebenwirkung aller BsAK dar. In Studien, bei denen BsAK in Kombination mit Anti-MM-Therapie verwendet wurden, waren diese Raten z. T. noch höher.

Maßnahmen zur Reduktion des Infektionsrisikos

Ein angemessener Impfschutz im Vorfeld einer BsAK-Therapie stellt die Basis der Infektabwehr dar, dabei ist den jeweiligen Impfempfehlungen in Abhängigkeit des Transplant-Status Folge zu leisten. Neben der saisonalen Influenza-Impfung werden COVID-19-, Pneumokokken- und Varizella-Zoster-Impfung empfohlen, wobei Lebendimpfstoffe bei immunsupprimierten Patienten generell vermieden werden sollten.

Zu den Untersuchungen vor Therapiestart gehört die Bestimmung von CMV- und HBV-Status, um in Abhängigkeit der Ergebnisse ggf. angemessene Monitorisierung und Prophylaxen zu initiieren. Bei positiver HBV-Serologie muss bis mindestens 6 Monate nach Therapieende auf klinische und laborchemische Anzeichen einer

HBV-Reaktivierung überwacht werden. Bei CMV IgG Positivität erfolgt ein monatlicher PCR-Test auf CMV DNA, im Fall einer CMV-Reaktivierung kommt ein Präventionsprotokoll mit wöchentlichen PCR-Tests zum Tragen.

Eine Neutropenie kann zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Infekten führen, welche wiederum Therapieunterbrechungen und Dosismodifikationen zur Folge haben und somit die Therapieeffizienz mindern können. Bei $\geq$ Grad 3 Neutropenie wird eine G-CSF-Gabe empfohlen. Wegen Zytokinfreisetzung unter G-CSF und überlappenden Symptomatik von CRS und febriler Neutropenie sollten Patienten mit CRS-Risiko kein G-CSF erhalten. Die Fachinformationen der MM-BsAK Elranatamab, Teclistamab und Talquetamab empfehlen bei einer absoluten Neutrophilenzahl von weniger als $0,5 \times 10^9/l$ ein Aussetzen der Behandlung bis zur Erholung auf $\geq 0,5 \times 10^9/l$.

Als Langzeittoxizität, bedingt durch tiefe und manchmal langanhaltende B-Zell-Depletion, tritt unter BsAK-Therapie praktisch immer eine Hypogammaglobulinämie auf, weshalb die regelmäßige Messung des IgG-Spiegels und die konsequente IVIG-Gabe bei IgG-Spiegeln $<4g/l$ notwendig ist und empfohlen wird. Bei supprimierten IgG-Serumspiegeln und auch bei speziellem Risikoklientel mit rezidivierenden Infekten, unabhängig vom IgG-Spiegel, soll die monatliche IVIG-Gabe erfolgen. Die DGHO hat sich zu dieser Empfehlung ebenfalls supportiv positioniert und alle MM-Leitlinien (Onkopedia, EMN/EHA und IMWG).

Für Patienten unter Therapie mit BsAK wird, im Einklang mit dem generellen Vorgehen bei RRMM, eine PjP-Prophylaxe (üblicherweise

mit Cotrimoxazol) und HSV-/VZV-Prophylaxe (z. B. mit Aciclovir) empfohlen.

Herausforderungen und Hinweise für die klinische Praxis

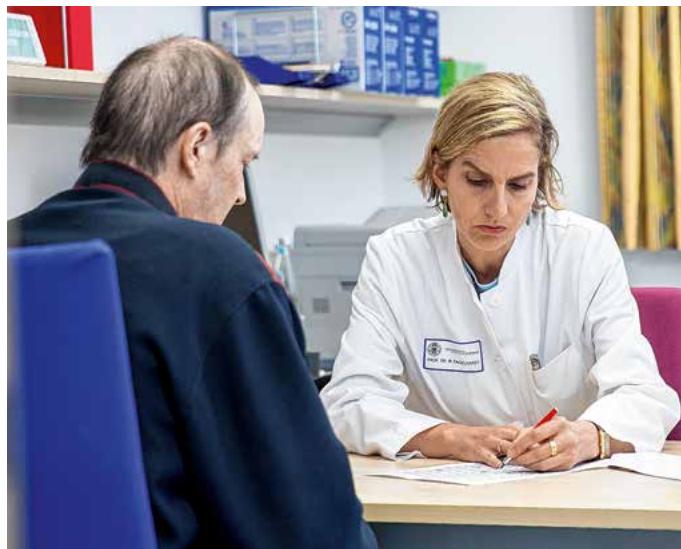
Die klinische Anwendung BsAK bringt Herausforderungen mit sich, die über das klassische Management von Chemotherapien hinausgehen. So erfordert beispielsweise Blinatumomab aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit eine kontinuierliche Verabreichung als 28-tägige Dauerinfusion. Die Infusionsbeutel (1–4 Tagesbeutel) werden mit Überfüllung auf Station angeliefert und es muss darauf geachtet werden, dass das überschüssige Volumen nicht versehentlich als Bolus verabreicht wird. Dass Medikationsfehler in der Fachinformation von Blinatumomab explizit unter „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ hervorgehoben werden, unterstreicht die besondere Relevanz dieser Thematik. Klare und übersichtliche Therapieprotokolle innerhalb der Bestellsoftware sowie die Implementierung spezifischer Standardarbeitsanweisungen (SOPs) tragen maßgeblich zu einer sicheren Anwendung bei (siehe „Das Blaue Buch“, Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie, 9. Auflage 2026, Springer).

Eine weitere Herausforderung moderner Therapeutika ist die Dynamik in der Aktualisierung der Fachinformationen: So wurde bei Teclistamab der Zeitraum, nach dem eine Wiederholung der Step-up-Dosen erforderlich ist, verlängert, während bei Amivantamab die Prämedikation intensiviert wurde. Dies macht eine regelmäßige Überprüfung und Anwendung der jeweils aktuellsten Fachinformationen unerlässlich, um Patientensicherheit und Therapiewirksamkeit langfristig sicherzustellen.

Erfahrungen zu Wirksamkeit und Nebenwirkungsprofilen aus der klinischen Praxis lassen auch Fragen zu Gabe-Intervallen und wiederholten Step-up-Dosen bei Intervallverlängerung aufkommen. So ist bei MM-ansprechenden Patienten die immunologische Konsequenz von Teclistamab-Gaben im zwei- bzw. vier-wöchentlichen Abstand folgend auf die wöchentliche Dosierung mit dem Ergebnis einer geringeren Infektionsrate günstig, so dass viele Zentren eine geringer frequente BsAK-Gabe – bei gutem Myelomansprechen – durchführen. Ein Bericht des Memorial Sloan Kettering Cancer Center New York stellt die Relevanz einer, nicht nach Patientenklientel differenzier- ten, erneuten Aufdosierung von Teclistamab und Talquetamab nach verlängerter Therapiepause in Frage, da auch dieses meist gut toleriert wurde, rascher klinisch durchführbar ist und die Patienten für die Step-up-Therapie nicht wieder länger stationär oder engmaschig ambulant überwacht werden müssen. Unsere Erfahrung ist damit bis-

her limiert, d. h. erneutes Step-up präferiert: Wir würden somit die erneute Step-up-Gabe mindestens bei solchen Patienten empfehlen, die schon initial ein CRS/höheres Nebenwirkungsspektrum gezeigt haben.

Die Wahrscheinlichkeit von CRS 77%/72% nach Erstgabe von Talquetamab/Teclistamab regt dazu an, über Präventionsstrategien nachzudenken, um die Therapiesicherheit der Patienten zu optimieren,



insbesondere wenn BsAK in Step-up-Dosis ambulant, ohne 24h-stationärer Versorgung appliziert werden. Die präventive Gabe von Tocilizumab vor BsAK wird bereits in mehreren unterschiedlichen Studien (z. B: i.R.v. MonumentAL-1 vor Talquetamab oder MajesTEC-1 vor Teclistamab) untersucht mit vielversprechenden Ergebnissen und von einigen MM-Zentren bereits praktiziert.

Therapieversagen: CAR-T-Zellen vor oder nach BsAK?

Vor dem Hintergrund des ebenfalls stark expandierenden Einsatzes von CAR-T-Zellen für dieselben Entitäten wie BsAK stellt sich unweigerlich die Frage, welche der Therapien für welches Patientenklientel gewählt werden sollte und ob CAR-T-Behandlung den Weg für eine Therapie mit BsAK möglicherweise verbaut oder eher nicht. Im Gegensatz zur CAR-T-Zelltherapie ist bei BsAK keine patientenspezifische Herstellung, Apherese oder lymphodepletierende Konditionierung erforderlich. Dies ermöglicht einen sofortigen Therapiebeginn sowie die Behandlung von älteren oder komorbiden Patienten, für welche eine CAR-T-Zell-Therapie nicht in Frage kommt. Insbesondere bei identischem Zielantigen – im MM meist BCMA – können unter BCMA-gerichteten BsAK wie Linvoseltamab oder Elranatamab jedoch Selektionsprozesse mit Downregulation oder Verlust der Antigenexpression auftreten, was die Effektivität nachfolgender BCMA-basierter CAR-T-Produkte wie Ciltacabtagene autoleucel limitieren kann. Hinzu kommt die potentielle T-Zell-Erschöpfung infolge chronischer Aktivierung unter BsAK-Therapie, die sich negativ auf die Qualität des Ausgangsmaterials, die Expansion und die Persistenz der CAR-T-Zellen auswirken kann. Ein Wechsel des Zielantigens – etwa durch Einsatz eines GPRC5D-gerichteten BsAK wie Talquetamab vor einer BCMA-CAR-T-Therapie – erscheint biologisch plausibel, um Kreuzresistenzen zu minimieren. Insgesamt erfordert die Integration beider hochwirksamer Immuntherapien ein präzises Timing, Berücksichtigung der Antigenexpression sowie eine vorausschauende Planung der T-Zell-Gewinnung. Die optimale Reihenfolge der Therapien – CAR-T-Zelltherapie vor BsAK-Gabe – haben wiederholte Übersichtsarbeiten (IMWG und EMN) als bessere Langzeitremission induzierende Sequenzen beschrieben.

Neben den enormen Therapiefortschritten durch BsAK werden jetzt Kombinationen wie Teclistamab+Daratumumab (MajesTEC-3-Studie), Teclistamab+Talquetamab (RedirecTT) oder durch Hinzunahme von Pomalidomid Tripletttherapien untersucht, deren Erfolge in weiteren Studien determiniert werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Monika Engelhardt
Dr. Heike Reinhardt
Magdalena Braun, Hanna Löffler
Prof. Dr. med. Ralph Wäsch
Klinik für Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Tumorzentrum Freiburg – CCCF
Universitätsklinik Freiburg
Hugstetterstr. 53, 79106 Freiburg
<https://www.uniklinik-freiburg.de/cccf/onkologisches-spitzenzentrum/zentrum-multiples-myelom.html>

17. Myeloma Workshop in Freiburg "Novelties in MM: Where do we stand?"

Mittwoch, den 28. Oktober 2026

17th Freiburg Myeloma Scientific meeting: 15.00 – 21.00 Uhr, Großer Hörsaal Gynäkologie, Universitätsklinik Freiburg

Liebe Kollegen,

„Neuheiten im Bereich MM: Wo stehen wir?“ so der Titel unseres Workshop-Treffens 2026, das erneut als Live-Hybrid-Veranstaltung stattfindet. Gemäß der Tradition, jedes Jahr herausragende Experten an der Universität Freiburg zusammenzubringen, um neue Erkenntnisse über Fortschritte im Bereich des Multiplen Myeloms auszutauschen, freuen wir uns sehr, Sie alle beim 17. MM-Treffen in Freiburg begrüßen zu dürfen. In den letzten Jahren haben bemerkenswerte Fortschritte die Behandlungsergebnisse für Patienten mit Plasmazeldyskrasien stetig verbessert. Myelom-Ärzte, sowohl in der Klinik als auch in der ambulanten Praxis, stehen vor Herausforderungen, da die verfügbaren Optionen eine ganze Reihe wertvoller Behandlungsstrategien umfassen.

Wir haben weltweit renommierte Spezialisten eingeladen, die zusammen mit UKF-Experten und Kommentatoren ihre Daten in offenen Diskussionsrunden präsentieren werden.

Weiterhin sind neue Behandlungsmethoden sowie aktuelle Studien Schwerpunktthemen. Es bleibt nach wie vor wichtig im internationalen Austausch zu diskutieren, wohin sich die therapeutische Zukunft beim MM entwickeln wird, und welche weiteren Therapieoptionen wir unseren Patienten zukünftig für diese schwere Erkrankung anbieten können. Wir freuen uns sehr darauf, Sie bei diesem Treffen im Oktober begrüßen zu dürfen.

M. Engelhardt
Ihre Monika Engelhardt

Flash-Talk-Sitzung: 15.00 – 16.30 Uhr			
15.00 – 16.30 Uhr	Flash Talk Session		Dr. Michael Rassner, Dr. Henning Schäfer, Hanna Löffler, UKF
Präklinische Projekte			
1	Michael Rassner	UKF Med 1	Personalisierte Medizin bei MM
2	Melanie Sieder, Tanja Hartmann, Monika Engelhardt, Ralph Wäsch	UKF Med 1	Profiling von CAR-T-Zellen
3	Tanja Hartmann, Andreas Frodl	UKF Med 1	Spezifische Heterogenität der Proteinexpression bei MM
4	Derya Steenbuck, Oliver Schilling	Kardiologie und Pathologie	Serum- und Gewebeproteomik zur verbesserten Einteilung von Amyloidose-Patienten
5	Kirstyn Crossley	UKF Med 1	Oncostatin M rückt CD38 in den Fokus: Auswirkungen auf die Therapie des multiplen Myeloms
6	Niloufar Mohammadkhani, Tanja Hartmann	UKF Med 1	Matrix und Adhäsion bei MM
Klinische Projekte			
7	Hanna Löffler, Magdalena Braun, Heike Reinhardt	UKF Med 1	Neue Möglichkeiten im Fehlermanagement: Sofort verfügbare Pharmakovigilanz-Datensätze
8	Lena Portius, Sina Wenger	UKF Med 1	Zahnmedizinische Studie zur Vermeidung von ONJ
9	Maximilian Löffler, Jakob Weiß, Jakob Neubauer	UKF Radiologie	Osteopenie und Knochendichte durch verbesserte strukturierte radiologische Diagnostik bei MM
10	Carlotta Pietsch, Georg Herget	Orthopädie, Traumatologie	Knochenschmerzen bei MM: Ein interdisziplinärer Ansatz
11	Antonia Egert, Stephan de Bra + Benitia team	UKF Med 1	MM-Patienten mit seltenen MM- oder therapiebedingten Symptomen

Advisory Board Meeting UKF + externe Gäste + überweisende Ärzte 16.30 – 17.45 Uhr

Programm 17. MM-Workshop: 18.00 – 21.00 Uhr

18.00 Uhr	Justus Duyster Monika Engelhardt	UKF	Begrüßung und Einführung
Session I: Umgang mit Immuntherapien Chair: Laura Gengenbach, Maximilian Schinke, Monika Engelhardt			
18.00 – 18.25 Uhr	Elias Mai	UK Heidelberg	GMMG / (DSMM) Gruppenübergreifende Studien: Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft
18.25 – 18.35 Uhr	Ralph Wäsch + Monika Engelhardt	UKF Med 1	BITE-Kombinationen vs. CAR T-cell therapy: Was ist für wen geeignet? Pro CAR-T: RW, contra (+ pro frühere BITE-Kombinationen): ME (jeweils 5')
18.35 – 19.00 Uhr	Raphael Teipel	UK Dresden	Therapiekontrolle nach CAR-T-Zelltherapie bei MM. Aktueller Stand und Herausforderungen
Session II: Neue Strategien Chair: Paul la Rosée, Ralph Wäsch			
19.30 – 20.00 Uhr	Nizar Bahlis	Universität Calgary, Kanada	MM-Resistenzmechanismen verstehen und überwinden: Ein Statement aus kanadischer Sicht
20.00 – 20.15 Uhr	Patrick Marschner, Freiburg Robin Benckmann, Konstanz Thomas Fietz, Singen Dominik Schnerch, Villingen	Offene Diskussionsrunde	Was sollte man in die klinische Routine integrieren? Kommentare und Hinweise

Anleitung zur Registrierung und App „GoToMeeting“ analog zu ASCO/ASH 2026 UKF-Meetings + siehe CCCF-Homepage „Veranstaltungen“:
(<https://www.uniklinik-freiburg.de/cccf/veranstaltungen.html>).

11. Patienten- und Angehörigen-Forum des Tumorzentrums Freiburg

Samstag, den 21.11.2026, 9.00 – 16.00 Uhr, Max-Weber-Schule, Fehrenbachallee 14, 79106 Freiburg

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

Die Veranstaltung bietet laienverständliche Vorträge zum aktuellen Stand der Behandlung des multiplen Myeloms, zu anderen Formen von malignen Lymphomen, Leukämien und Tumorerkrankungen der Lunge. Neben der gezielten molekularen Diagnostik werden spezielle Tumorthapien und das molekulare Tumorboard der Universitätsklinik Freiburg vorgestellt. Im Anschluss stehen die jeweiligen Referenten/Experten für Fragen zur Verfügung. Weiterhin sind Informationen zur psycho-onkologischen Betreuung, zur Sozialberatung, zu Rehabilitationsprogrammen, zu palliativmedizinischer Behandlung und zu weiteren übergreifenden Angeboten des Tumorzentrums Freiburg geplant.

<https://www.uniklinik-freiburg.de/krebsinfotag-tumorzentrum>

Anmeldungen bitte bis zum 1. November 2026: mark.froeschle@uniklinik-freiburg.de / 0761 270 19210

Digitale Versorgung von Hämophilie-Patienten:

Elektronische Therapiebegleitung und Datenmanagement

Seit über einem Jahrzehnt unterstützen elektronische Patiententagebücher Ärzte und Betroffene dabei, die Behandlung der Hämophilie sicherer, genauer und alltagstauglicher zu gestalten. Die digitale Therapieführung mit Unterstützung von Patienten-Apps gewinnt im Bereich der Behandlung von vielen seltenen und chronischen Erkrankungen immer mehr an Bedeutung. Gesundheits-Apps ermöglichen Steuerung und Dokumentation der Therapie auch dann, wenn Behandlungseinrichtung und Patient räumlich weit voneinander entfernt sind. Den chronisch kranken Patienten kann mit diesem digitalen Angebot eine Verbesserung ihrer Therapie und damit ein möglichst beschwerdefreies Leben ermöglicht werden.

Einleitung

Die Hämophilie – im Volksmund auch „Bluterkrankheit“ genannt – gehört zu den ältesten bekannten Erbkrankheiten überhaupt. Betroffenen sind dabei so gut wie ausschließlich Jungen und Männer, da das defekte Gen auf dem X-Chromosom liegt. Ursache der Erkrankung ist das Fehlen oder die unzureichende Aktivität eines Gerinnungsfaktors im Blut. Fehlt Faktor VIII, spricht man von Hämophilie A, fehlt Faktor IX, handelt es sich um Hämophilie B. In Deutschland leben schätzungsweise rund 5.000 Menschen mit Hämophilie A und etwa 1.000 mit Hämophilie B. Die Erkrankung tritt bei ungefähr einem von 5.000 bis 8.000 männlichen Neugeborenen auf. Je nach Restaktivität des betroffenen Gerinnungsfaktors unterscheidet man leichte, mittelschwere und schwere Verlaufsformen der Hämophilie (5–50% Faktoraktivität: leichte bzw. milde Hämophilie, 1–5% Faktoraktivität: mittelschwere Hämophilie, < 1% Faktoraktivität: schwere Hämophilie).

Nur bei schwerer Ausprägung kommt es typischerweise auch ohne erkennbaren äußeren Anlass zu spontanen Einblutungen. Betroffen sind vor allem Muskeln und Gelenke – insbesondere Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke – seltener innere Organe. Unbehandelt führen wiederkehrende Gelenkblutungen zu einer chronischen Entzündung der Gelenkschleimhaut und in der Folge zu einer hämophilen Arthropathie, einer fortschreitenden, irreversiblen Gelenkschädigung. Heilbar ist die Hämophilie bislang nicht. Doch mit modernen Faktorkonzentraten, die den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzen, lässt sich diese genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung heutzutage gut behandeln, so dass Betroffene ein nahezu normales Leben mit annähernd normaler Lebenserwartung führen können.



Dr. med. Kai Severin



Dr. med. Georg Goldmann

Ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung und Dokumentationspflicht

In der Praxis unterscheidet man zwei grundsätzliche Therapieansätze. Bei der sogenannten Bedarfstherapie (On-Demand-Therapie) wird der fehlende Faktor erst dann verabreicht, wenn eine Blutung bereits aufgetreten ist oder unmittelbar droht. Bei der prophylaktischen Therapie hingegen erhalten Patienten (vor allem Kinder und Menschen mit bekannter schwerer Verlaufsform) den Gerinnungsfaktor in regelmäßigen Abständen vorbeugend, üblicherweise zwei- bis dreimal pro Woche.

Möglich wurde diese vorbeugende Dauerbehandlung erst durch ein Konzept, das in Deutschland in den 1970er-Jahren etabliert wurde: Die ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung. Betroffene Patienten erlernen unter entsprechender Anleitung sich das Medikament selbstständig intravenös zu verabreichen. Das erspart häufige Klinikbesuche und verkürzt im Blutungsfall die Zeit zwischen Ereignis und Behandlung erheblich, was wiederum das Risiko von Folgeschäden senkt.

Nach dem deutschen Transfusionsgesetz (§ 14 TFG) müssen Patienten bei der Heimanwendung jede einzelne Gabe eines Gerinnungsfaktors dokumentieren – mit Zeitpunkt, Menge, Charge und Grund der Anwendung. Diese Aufzeichnungen bilden die Grundlage für die ärztliche Therapieüberwachung, für Nebenwirkungsmeldungen und für die lückenlose Rückverfolgbarkeit von Arzneimittelchargen.

Jahrzehntelang erfolgte diese Dokumentation ausschließlich handschriftlich in Papiertagebüchern, die Patienten zu jedem Arztbesuch mitbringen mussten. In der Praxis erwies sich dieses System als unsicher und wenig zuverlässig: Bücher wurden vergessen, Einträge verspätet oder ungenau nachgetragen, Angaben waren mitunter schlicht unleserlich. Für die behandelnden Zentren bedeutete das einen erheblichen Verwaltungsaufwand. Diese Mängel in der Dokumentation erschwerten es den behandelnden Ärzten, den tatsächlichen Therapieverlauf zeitnah einzuschätzen und die Medikation bei Bedarf anzupassen. Zudem ist das Deutsche Hämophileregister (DHR) im Paul-Ehrlich-Institut auf möglichst vollständige und korrekte Meldungen der jeweiligen Behandlungszentren angewiesen, um verlässliche Aussagen über die reale Versorgungssituation in Deutschland treffen zu können.

Genau an diesem Punkt setzen elektronische Patiententagebücher an, die sich in den vergangenen anderthalb Jahrzehnten in der Hämophilie-Versorgung etabliert haben. Ein Beispiel ist das Haemoassist®-System das bereits 2006 in Deutschland eingeführt wurde und mittlerweile in mehreren europäischen Ländern erfolgreich zum Einsatz kommt. Die optimierte Folgeversion „Haemoassist®

2" ist ein CE-konformes, Smartphone-basiertes elektronisches Tagebuch, das Arzt und Patient bei der Therapiedokumentation und dem verbundenem Datenmanagement vollumfänglich unterstützt.

Das System besteht im Kern aus drei Bausteinen: Einer Smartphone-App beziehungsweise einem Web-Zugang für Patienten, einer Website für die behandelnden Ärzte sowie einer gesicherten zentralen Datenbank, in der alle erfassten Informationen zusammenlaufen. Die Daten werden ausschließlich in pseudonymisierter Form gespeichert. Zugriff auf personenbezogene Patientendaten und individuelle Behandlungsdaten hat ausschließlich der jeweils betreuende Arzt. Die Konformität mit den europäischen Datenschutzvorgaben wurde extern geprüft und mit dem europäischen Datenschutzgütesiegel EuroPriSe (European Privacy Seal) bestätigt.

Digitale Anwendungen in der Hämophilie

Vorteile für den Patienten

Für Patienten ersetzt die Anwendung das klassische Papiertagebuch durch eine unkomplizierte, mobil nutzbare Dokumentation. Zu den zentralen Funktionen zählen:

- Erfassung der regelmäßigen prophylaktischen Faktorgaben mit automatischer Zeitangabe
- Dokumentation von Blutungsereignissen über eine anklickbare Körperkarte, auf der sich der betroffene Bereich markieren lässt
- Unterscheidung zwischen spontanen und unfallbedingten Blutungen sowie zwischen Gelenk- und Weichteilblutungen
- Ein Barcode-Scanner zur schnellen und fehlerarmen Erfassung von Produkt-Chargennummern
- Die Möglichkeit, Fotos von Blutungen aufzunehmen und dem behandelnden Zentrum zur Verfügung zu stellen
- Optional freischaltbare Funktionen wie eine Vorratsverwaltung für Faktorpräparate mit Warnhinweisen bei niedrigem Bestand oder nahendem Verfallsdatum, sowie Kontaktmöglichkeiten zum Behandlungszentrum per Telefon, E-Mail oder Nachricht
- Erfassung von krankheitsbedingten Fehltagen in Ausbildung oder Beruf

Eine mit dem Smartphone-Kalender verknüpfte Erinnerungsfunktion unterstützt zudem die Einhaltung des ärztlich vorgegebenen Prophylaxeschemas – ein Aspekt, der sich in Auswertungen als besonders wirksam für die Therapietreue erwiesen hat.

Was die Website den behandelnden Ärzten bietet

Auf der Arztseite steht eine webbasierte Anwendung zur Verfügung, die alle von Patienten erfassten Daten übersichtlich in Grafiken, Kalenderansichten und Statistiken zusammenfasst. Führt der Arzt über eine markierte Blutungsstelle auf der Körperkarte, werden zusätzliche Details eingeblendet, z. B. hinterlegte Fotos. Auf einen Blick lässt sich so erkennen, wie regelmäßig ein Patient seine Prophylaxe durchführt und/oder ob sich Blutungen in einem bestimmten Zielgelenk häufen.

Besonders praxisrelevant ist eine automatische Benachrichtigungsfunktion bei sogenannten therapiemodifizierenden Ereignissen – etwa wenn ein Patient innerhalb von sieben Tagen dreimal blutet oder dreimal in derselben Körperregion. Solche Muster können auf eine unzureichende Faktoraktivität oder eine notwendige Anpassung des Behandlungsschemas hindeuten und lassen sich dank der App deutlich schneller erkennen als über handschriftliche Protokolle. Der behandelnde Arzt kann bei Auffälligkeiten umgehend reagieren und intervenieren. Ergänzend gibt der aktuelle Vorrats- und Verbrauchstatus des Patienten dem Arzt einen Überblick, wie viel Faktorkonzentrat bereits ausgegeben wurde und wie viel dem Patienten noch zur Verfügung steht.

Abbildung: Behandlungsdokumentation



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

Der Einstieg in das System erfolgt stets über das betreuende Hämophilie-Zentrum. Patienten erhalten dort ein Starterkit mit einem individuellen Freischaltcode sowie Anleitungen zum App-Download und zur Einrichtung des Internetzugangs. Nach Eingabe des Codes und Abschluss eines Freigabeverfahrens durch den Hersteller wird der behandelnde Arzt informiert und kann den neuen Patienten über die Ärzte-Website anlegen und mit dessen Gerät verknüpfen. Technischen Support bei Fragen zur Anwendung erhalten Patienten über eine eigene Helpdesk-Struktur des Herstellers.

Dass der Umstieg auf die elektronische Dokumentation ein messbarer Qualitätsgewinn ist, zeigen mehrere Auswertungen aus deutschen Hämophiliezentren. Das Hämophilie-Zentrum der Universitätsklinik Bonn – eines der größten Zentren weltweit, das jährlich rund 1.600 Patienten mit erblichen Blutungsneigungen betreut – untersuchte in einer Interimsanalyse, wie sich die Nutzung von Haemoassist® auf die Therapietreue und Dokumentationsrate auswirkt. Dazu wurden Daten von 100 Patienten des Zentrums ausgewertet, die die App seit 6–12 Monaten nutzten. 23% hatten zuvor keine Protokollierung durchgeführt, 67% in den letzten 3 Jahren regelmäßig mittels Papiertagebuch. Die Therapietreue (Einhaltung des Prophylaxeregimes anhand der Dokumentation) stieg in der gesamten Kohorte mit der App um 21%. Eine deutliche Verbesserung ergab sich v. a. bei Patienten zwischen 13 und 40 Jahren. Die Protokollierungsrate wurde auf 90% gesteigert. Die Protokollierung von Blutungen stieg um 16% (Hämostaseologie. 2019 Nov;39(4):347–354.doi: 10.1055/s-0038-1676128. Epub 2019 Jan 17. Impact of Telemedicine Tools on Record Keeping and Compliance in Haemophilia Care).

Auch am Gerinnungszentrum Köln ließ sich die Dokumentationsqualität nach Umstellung auf eine App-basierte Dokumentation über einen längeren Beobachtungszeitraum eindeutig nachweisen. Eine Dokumentation in Papierform findet hier nur noch in Einzelfällen statt.

Individualisierte Therapie: Das pharmakokinetische Profil

Über die reine Dokumentation hinaus hat sich in den vergangenen Jahren ein weiterer digitaler Baustein etabliert: Webbasierte

Anwendungen zur Bestimmung des individuellen pharmakokinetischen Profils eines Patienten. Ein Beispiel dafür sind die Konzepte „myPKFit“ oder „WAPPS-Hemo“, die speziell für Patienten mit Hämophilie A entwickelt wurden, die mit rekombinantem Faktor VIII behandelt werden.

Hintergrund ist die Erkenntnis, dass die Halbwertszeit des verabreichten Gerinnungsfaktors von Patient zu Patient erheblich variiert. Während sich die Dosierung früher fast ausschließlich am Körpergewicht orientierte, weiß man heute, dass auch körperliche Aktivität, individuelle Lebensführung, betroffene Zielgelenke und der persönliche Blutungsphänotyp die Halbwertszeit maßgeblich beeinflussen. Üblicherweise zielen Prophylaxeschemata darauf ab, dass die Faktoraktivität im Blut bei schwerer Hämophilie nicht unter einen bestimmten Schwellenwert – häufig 1 bis 5 Prozent – absinkt. Unterhalb dieser Schwelle steigt das Risiko für Gelenkeintrübungen deutlich an. Während klassische Verfahren zur Bestimmung der individuellen Halbwertszeit bis zu elf Blutproben erfordern, kommen moderne webbasierte Systeme mit nur zwei bis wenigen Blutproben aus. Auf dieser Basis lassen sich individuelle Behandlungspläne simulieren und visualisieren – eine Grundlage, die das Gespräch zwischen Arzt und Patient erheblich erleichtert und das Verständnis der Betroffenen für ihre eigene Therapie stärkt. Eine begleitende Patienten-App ermöglicht es, den individuell berechneten Faktorspiegel jederzeit abzurufen und diesen gegebenenfalls auch für die kommenden Stunden vor auszuberechnen, um so z. B. geplante körperliche Aktivitäten sicherer planen zu können. Auch hier dokumentiert eine integrierte Kalenderfunktion Blutungen und Injektionen zuverlässig und ermöglicht die Darstellung der jährlichen Blutungsrate.

Mit Hilfe einer webbasierten Anwendung können Ärzte auf Basis von nur wenigen Blutproben Informationen über die individuelle Halbwertszeit des jeweiligen Blutgerinnungsfaktors bei Patienten mit Hämophilie A oder B ermitteln. So lassen sich individuelle Behandlungspläne simulieren und visualisieren, was die Abstimmung zwischen Arzt und Patient fördert, und das Verständnis des Patienten um seine Erkrankung und der entsprechenden Therapie unterstützt (siehe Abbildung).

Damit kann die Wirksamkeit der Behandlung verbessert und Injektionsintervalle angepasst werden. Das bedeutet mehr Lebensqualität,

eine erleichterte Therapiesteuerung und verbesserte Compliance. Die Patienten-Applikation ermöglicht es den Betroffenen ihren individuell berechneten Faktorspiegel jederzeit abzurufen, und mit dieser mobilen Sicherheit ihren Alltag zu gestalten. Patienten haben mit Unterstützung dieser Anwendung jederzeit einen Überblick über den aktuellen Faktorspiegel, der auch für einige Stunden im Voraus berechnet werden kann, um beispielsweise anstehende sportliche Aktivitäten optimal eingestellt realisieren zu können.

Wichtige Ereignisse wie Blutungen oder Injektionen werden mit der integrierten Kalenderfunktion zuverlässig dokumentiert – und auch die jährliche Blutungsrate lässt

sich mit der Haemoassist®-App darstellen. Die moderne mobile Anwendung intensiviert die Abstimmung zwischen Arzt und Patient – eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche ärztlich kontrollierte Heilbehandlung in der Hämophilie. Zusätzlich erhöht diese Form der online-Kontrolle die persönliche Sicherheit bezüglich der Blutungsprophylaxe und erlaubt eine individuelle und damit genauere Bestimmung der Dosierung sowie des Injektionsintervalls.

Die Digitalisierung kann dazu beitragen, die Wirksamkeit der Therapie zu verbessern, Injektionsintervalle anzupassen und in Einzelfällen auch Injektionen zu reduzieren. Darüber hinaus trägt die bildliche Darstellung des berechneten Faktorspiegels zu einer Verbesserung der Compliance bei. Nach bisherigen Erfahrungen ist die Bedienung der App unkompliziert; die Technologie wird von den meisten Patienten sehr gut angenommen und erfolgreich Therapie-begleitend eingesetzt.

Wie ein modernes Versorgungszentrum diese digitalen Werkzeuge in der Praxis nutzt, lässt sich gut am Beispiel des Hämophilie-Zentrums Bonn aufzeigen. Das am dortigen Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin angesiedelte Zentrum zählt zu den größten Versorgungseinrichtungen für Hämophilie A und B, die Von-Willebrand-Erkrankung und weitere seltene Blutungsneigungen weltweit. Jährlich werden dort etwa 200 Patienten operiert und interdisziplinär über die verschiedenen Kliniken der Universitätsklinik betreut. Das Hämophilie-Zentrum Bonn versorgt schätzungsweise ein Fünftel aller schwer betroffenen Hämophilie-A-Patienten in Deutschland.

Nicht wenige Patienten sind mit mehr als 100 Kilometern Anfahrt zu ihrem Behandlungszentrum konfrontiert. Aus diesem Grund hat sich das Hämophilie-Zentrum Bonn schon frühzeitig in der Telemedizin engagiert. Dies erfolgte über telefonische Beratung in den 1970er-Jahren hin zu einem eigens entwickelten elektronischen Informationssystem in den 1980er-Jahren bis zur modernen App-gestützten Patientenbetreuung. Ergänzt wird das ambulante und stationäre Angebot durch einen rund um die Uhr besetzten ärztlichen Notdienst, eine psychosoziale Beratungsstelle für Patienten und Angehörige sowie ein hämostaseologisches Speziallabor, in dem sämtliche für Diagnose und Therapie relevanten Parameter schnellstmöglich bestimmt werden können.

Chancen für Forschung und Versorgung

Über den unmittelbaren Nutzen für die individuelle Behandlung hinaus liefert die elektronische Dokumentation auch der wissenschaftlichen Forschung wertvolle sogenannte „Real-World-Daten“. Seit die Anwendung an das gesetzlich verankerte Deutsche Hämophilieregister angebunden ist, lassen sich die vorgeschriebenen jährlichen Meldungen zum Faktorverbrauch sowie weitere Behandlungsdaten direkt und ohne zusätzlichen Aufwand für die Zentren übermitteln. Da die Qualität solcher Register unmittelbar von der Genauigkeit der zugrundeliegenden Dokumentation abhängt, profitiert die gesamte Hämophilie-Forschung von der höheren Datenqualität, die elektronische Systeme im Vergleich zu Papiertagebüchern ermöglichen.

Auch für die betroffenen Patienten selbst hat sich der Nutzen einer digitalen Anwendung in der Praxis mehrfach bestätigt: Wer seine Behandlung zuverlässig dokumentiert, wird vom behandelnden Zentrum enger begleitet, kann bei Auffälligkeiten schneller Rückmeldung erhalten und im Idealfall unnötige Arztbesuche vermeiden. Gerade für ältere oder in ihrer Beweglichkeit eingeschränkte Patienten, deren Anteil an der Gesamtpopulation aufgrund verbesserter Therapiemöglichkeiten stetig wächst, kann dies einen spürbaren Zugewinn an Lebensqualität bedeuten, ohne dass dabei Abstriche bei der Versorgungsqualität in Kauf genommen werden müssen.

Informationen

■ Dr. med. Kai Severin
Facharzt für Innere Medizin
Hämatologie, Hämostaseologie und
internistische Onkologie
Gerinnungszentrum Köln /
Rhein-Erft
Aachener Str 313
D-50931 Köln
www.gerinnung-koeln.de

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

Behandlung von Alpha- und Beta-Thalassämien: Mitapivat als erste krankheitsmodifizierende Therapieoption

Als Thalassämien werden bestimmte genetisch bedingte Störungen in der Hämoglobinbildung bezeichnet. Ursächlich sind Deletionen oder Punktmutationen im α - oder β -Globin-Gen. Sowohl bei der Alpha-Thalassämie als auch bei der Beta-Thalassämie hat dies zur Folge, dass Hämoglobin nur noch reduziert bis gar nicht mehr gebildet werden kann. Für die Therapie sind Symptommelast, ggf. bestehender Transfusionsbedarf, Eisenüberladung, Organrisiken und Lebensqualität entscheidend. Mitapivat erweitert das Spektrum um eine erste orale, krankheitsmodifizierende Option für Erwachsene mit transfusionspflichtiger oder nicht-transfusionspflichtiger Alpha- oder Beta-Thalassämie – und stellt damit erstmals eine zugelassene medikamentöse Behandlungsoption bereit.

Alpha- und Beta-Thalassämien bilden eine heterogene Gruppe chronischer Erkrankungen. Die Symptomatik wird insbesondere durch ineffektive Erythropoese, Hämolyse und chronische Anämie mit Fatigue sowie – je nach Krankheitsausprägung – durch Transfusionsbedarf und Eisenüberladung bestimmt. Die pragmatische Einteilung in nicht-transfusionsabhängige (NTDT) und transfusionsabhängige Thalassämien (TDT) ist dabei nicht als starre oder unveränderliche Kategorisierung zu verstehen, da sich der Transfusionsbedarf im Krankheitsverlauf verändern kann. Neben Bluttransfusionen, Eisenchelation und einem strukturierten Organmonitoring gewinnen zunehmend krankheitsmodifizierende Therapieansätze an Bedeutung. Diese zielen darauf ab, die zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse zu beeinflussen und dadurch sowohl primäre Krankheitsmanifestationen als auch sekundäre Folgekomplikationen potenziell zu reduzieren.

Thalassämiesyndrome sind durch eine verminderte Synthese der α - beziehungsweise β -Globinketten gekennzeichnet. Das daraus resultierende Ungleichgewicht der Globinketten führt zu erhöhtem oxidativem Stress in erythroiden Vorläuferzellen und reifen Erythrozyten. Ineffektive Erythropoese und Hämolyse verursachen eine chronische Anämie. Kompensatorische Mechanismen können eine Expansion von Knochenmark (extramedulläre Hämatopoese (EMH)) und eine gesteigerte intestinale Eisenresorption zur Folge haben. Das klinische Spektrum reicht von (zunächst) milden Verlaufsformen, deren Morbidität im Laufe des Lebens zunimmt, bis hin zu schweren, bereits im Kindesalter regelmäßig transfusionsbedürftigen Erkrankungen.[1–3]

Die individuelle Krankheitslast lässt sich daher nicht anhand eines einzelnen Hämoglobinwertes (Hb) adäquat beurteilen. Auch bei einem stabilen Hb-Wert können eine ausgeprägte Fatigue, verminderte körperliche Belastbarkeit, Schmerzen und relevante Organkomplikationen bestehen. Eine umfassende klinische Beurteilung sollte deshalb neben Ausmaß und Dynamik von Anämie und Hämolyse auch die subjektive Symptommelast, den Transfusionsbedarf, den Eisenstatus, mögliche Organmanifestationen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigen.

Zentrale Therapieziele sind die Vermeidung symptomatischer Anämie, die Verringerung ineffektiver Erythropoese und Hämolyse, die Reduktion der Transfusions- und Eisenlast, die Prävention irreversibler Organschäden sowie die Verbesserung von Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Diese Ziele sind miteinander verknüpft: Weniger Transfusionen können die sekundäre Eisenaufnahme reduzieren,

ersetzen jedoch weder die laufende Eisenchelation noch das entsprechende Monitoring. Ebenso ist ein Hb-Anstieg nur dann klinisch überzeugend, wenn er sich in stabiler Symptomatik, Belastbarkeit oder weniger transfusionsbezogenem Aufwand niederschlägt.

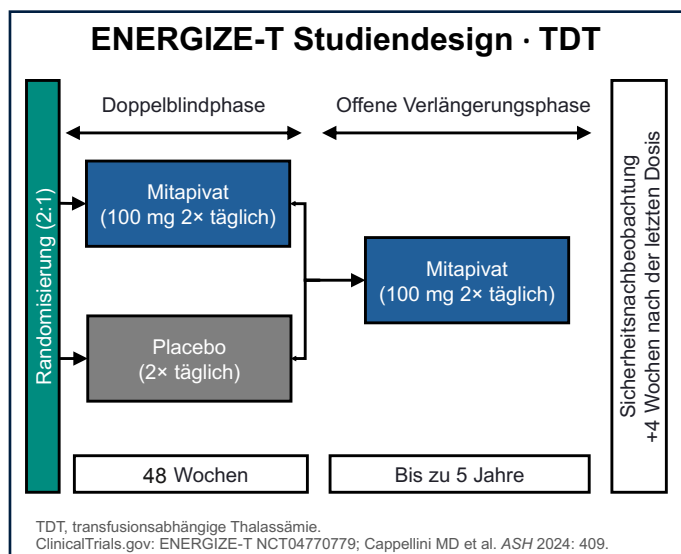
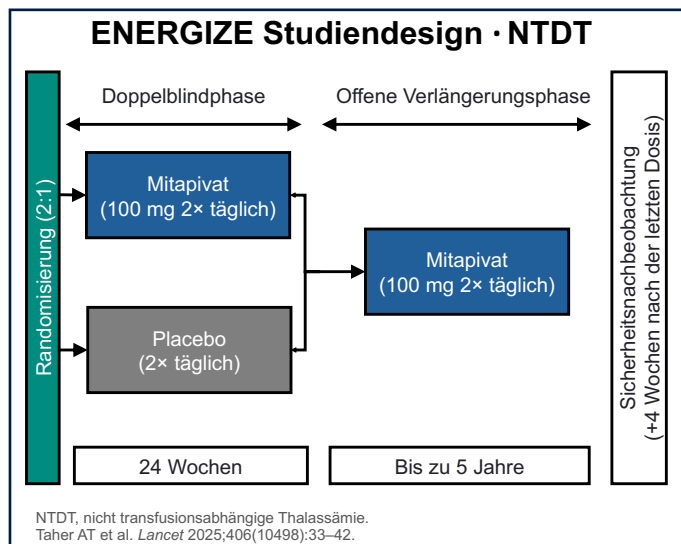
Eine strukturierte Versorgung umfasst regelmäßige klinische und laborchemische Kontrollen, Serum-Ferritin-Trends, MRT-basierte Quantifizierung des hepatischen- und des kardialen Eisens, kardiale, hepatische, endokrine, renale und ossäre Überwachung sowie psychosoziale Aspekte.[2,3]

Nicht-transfusionspflichtige Thalassämiesyndrome (NTDT)

NTDT bezeichnet ein heterogenes Spektrum von Thalassämiesyndromen, bei denen initial keine regelmäßige Transfusionstherapie zur Aufrechterhaltung eines klinisch akzeptablen Hämoglobinspiegels erforderlich ist. Hierzu zählen sowohl Formen der Alpha-Thalassämie, insbesondere die HbH Krankheit, als auch verschiedene Beta-Thalassämie-Genotypen. Das Fehlen einer regelmäßigen Transfusionsbedürftigkeit ist jedoch keinesfalls mit einem milden Krankheitsverlauf gleichzusetzen. Pathophysiologische Folgen der chronischen Anämie und Gewebhypoxie, ineffektive Erythropoese und Hämolyse können im Langzeitverlauf zu Hyperkoagulabilität, pulmonaler Hypertonie, EMH, ossären und endokrinen Manifestationen sowie zu weiteren Organkomplikationen führen. Darüber hinaus kann infolge einer gesteigerten intestinalen Eisenresorption auch ohne regelmäßige Transfusionen eine klinisch relevante Eisenüberladung (Siderose) entstehen und progredient akkumulieren.[1–3] Interkurrente Infektionen, Schwangerschaft, operative Eingriffe oder eine Progression der Grunderkrankung können eine vorübergehende oder dauerhafte Transfusionsbedürftigkeit sowie gegebenenfalls die Einleitung einer Eisenchelation erforderlich machen.



Prof. Dr. med.
Ferras Alashkar



Ergebnisse der Phase-III-Studie ENERGIZE

ENERGIZE war eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 194 Erwachsenen mit nicht-transfusionspflichtiger Alpha- oder Beta-Thalassämie und einem Hb ≤ 10 g/dL. NTD war definiert als höchstens fünf transfundierte Erythrozyteneinheiten in den 24 Wochen vor Randomisierung sowie keine Transfusion innerhalb von acht Wochen vor Einwilligung und im Screening.

Die Randomisierung erfolgte 2:1 zu Mitapivat 100 mg zweimal täglich (n=130) oder Placebo (n=64) für 24 Wochen, gefolgt von

einer offenen Verlängerung.[4,5] 62 der 194 randomisierten Patienten (32,0%) litten an einer Alpha-Thalassämie/HbH-Krankheit.

Die Randomisierung war nach Ausgangs-Hb und Thalassämie-Genotyp stratifiziert. Damit wurde die klinisch wichtige Alpha-Thalassämie/HbH-Gruppe prospektiv berücksichtigt. Das vollständige Studiendesign ist in Abbildung 1 dargestellt.

Der primäre Endpunkt der ENERGIZE-Studie war ein Anstieg des durchschnittlichen Hb-Wertes um mindestens 1,0 g/dL von Woche 12 bis 24 gegenüber dem Ausgangswert. Diesen Endpunkt erreichten 55/130 Patienten (42,3%) unter Mitapivat und 1/64 (1,6%) unter Placebo; die bereinigte Differenz betrug 40,9 Prozentpunkte (95%-KI 32,0–49,8; $p < 0,0001$).[4,5]

Für die klinische Einordnung ist es besonders wichtig, dass beide hierarchisch getesteten sekundären Endpunkte ebenfalls signifikant waren. Die bereinigte Differenz der mittleren Hb-Änderung betrug 0,96 g/dL (95%-KI 0,78–1,15; $p < 0,0001$).

Der FACIT-Fatigue-Score verbesserte sich im Mittel stärker unter Mitapivat; die LS-Mittelwertdifferenz gegenüber Placebo betrug 3,40 Punkte (95%-KI 1,21–5,59; $p = 0,0026$). Da höhere FACIT-Fatigue-Werte eine geringere Fatigue anzeigen, verbindet die Studie einen hämatologischen mit einem unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt.[4,5]

Ergänzend verbesserte sich die 6-Minuten-Gehstrecke gegenüber Placebo um 23,36 m (95%-KI 6,90–39,83). Die wesentlichen Endpunkte sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

Die Ergebnisse der ENERGIZE-Studie zeigen, dass ein Teil der Erwachsenen mit Alpha- oder Beta-NTDT sowohl hämatologisch als auch symptomatisch profitiert. Nicht jeder Patient erreicht jedoch ein Hb-Ansprechen; Therapieentscheidungen sollten deshalb nicht auf einen erwarteten „Klasseneffekt“ gestützt werden. Besonders plausibel ist ein Therapieversuch bei persistierender symptomatischer Anämie, relevanter Fatigue oder Funktionsbeeinträchtigung, sofern Nutzen und Risiken individuell besprochen und messbare Therapieziele festgelegt werden.

Transfusionspflichtige Thalassämiesyndrome (TDT)

Bei TDT sichern regelmäßige Erythrozytentransfusionen eine ausreichende Gewebeoxygenierung, unterdrücken ineffektive Erythropoese und verhindern potentielle Folgekomplikationen. Gleichzeitig erzeugen sie jedoch eine kontinuierliche Eisenüberladung und einen hohen organisatorischen Aufwand. Die Versorgung umfasst ein individualisiertes Transfusionsregime, Antikörperdiagnostik, Eisenchelation, Adhärenzförderung sowie engmaschiges Organmonitoring.

Ergebnisse der Phase-III-Studie ENERGIZE-T

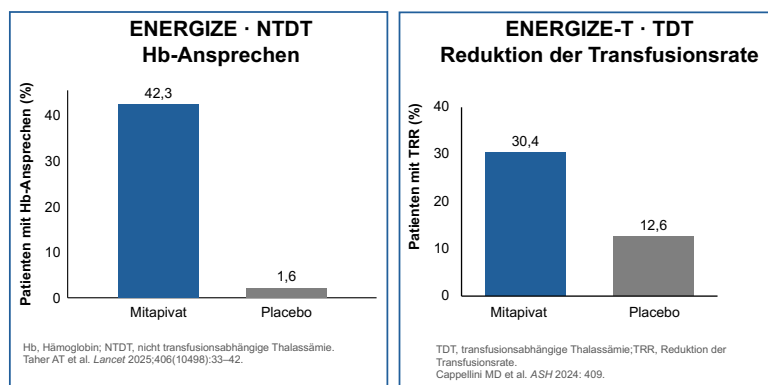
ENERGIZE-T war eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie an 258 Erwachsenen mit transfusionspflichtiger Alpha- oder Beta-Thalassämie. Eingeschlossen wurden Patienten mit 6–20 transfundierten Erythrozyteneinheiten und einem transfusionsfreien Intervall von höchstens sechs Wochen in den 24 Wochen vor Randomisierung.

Die Patienten erhielten 2:1 Mitapivat 100 mg zweimal täglich (n=171) oder Placebo (n=87) über 48 Wochen, gefolgt von einer offenen Verlängerung.[5–7] Nur 12/258 Patienten (4,7%) litten an einer Alpha-Thalassämie/HbH-Krankheit; Aussagen zur TDT-Alpha-Subgruppe sind deshalb statistisch begrenzt.

Die 48-wöchige Doppelblindphase war notwendig, um kurzfristige Schwankungen des Transfusionsbedarfs von einer anhaltenden Reduktion zu unterscheiden (Studiendesign siehe Abbildung 1).

Abbildung 2

Beide Studien erreichten die primären und sekundären Endpunkte



Der primäre Endpunkt, die Transfusionsreduktionsantwort (TRR), verlangte eine Reduktion der transfundierten Erythrozyteneinheiten um mindestens 50% und mindestens zwei Einheiten in einem beliebigen zusammenhängenden 12-Wochen-Zeitraum bis Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert. TRR wurde von 52/171 Patienten (30,4%) unter Mitapivat und 11/87 (12,6%) unter Placebo erreicht; die bereinigte Differenz betrug 17,6 Prozentpunkte (95%-KI 8,0–27,2; $p=0,0003$).[5–7]

Auch alle drei hierarchisch getesteten Schlüsselpunkte waren signifikant: mindestens 50% Reduktion in einem beliebigen zusammenhängenden 24-Wochen-Zeitraum (13,5% vs. 2,3%; $p=0,0003$) (TTR2), mindestens 33% Reduktion in Woche 13–48 (14,6% vs. 1,1%; $p<0,0001$) (TTR3) und mindestens 50% Reduktion in Woche 13–48 (7,6% vs. 1,1%; $p=0,0056$) (TTR4). Transfusionsunabhängigkeit für mindestens acht aufeinanderfolgende Wochen bis Woche 48 erreichten 9,9% versus 1,1%; drei Patienten unter Mitapivat blieben während des gesamten 48-wöchigen Doppelblindzeitraums transfusionsfrei[5].

ENERGIZE-T zeigt keinen universellen Ersatz der Transfusionstherapie, sondern einen klinisch relevanten Responder-Anteil. Für den Alltag bedeutet dies: Ausgangslast und Transfusionsschwelle müssen sauber dokumentiert sein. Während der Behandlung sollten Einheiten, Intervalle, Prätransfusions-Hb, Symptome und Eisenparameter gemeinsam bewertet werden. Eine geringere Transfusionslast kann langfristig die Eisenakkumulation vermindern, rechtfertigt aber keine vorschnelle Reduktion der Chelation ohne objektive Verlaufskontrolle.

Mögliche Nebenwirkungen

In der 24-wöchigen Doppelblindphase von ENERGIZE zeigten 83% der mit Mitapivat und 79% der mit Placebo behandelten Patienten ein therapieassoziiert neu aufgetretenes unerwünschtes Ereignis (TEAE); schwere TEAE Grad ≥ 3 traten bei 14% versus 3%, schwerwiegende TEAE bei 6% versus 0% und Therapieabbrüche aufgrund von TEAE bei 3% versus 0% auf. [4]

In ENERGIZE-T über 48 Wochen lagen die entsprechenden Raten bei 90% versus 84% für TEAE insgesamt, 19% versus 14% für Grad ≥ 3 , 11% versus 15% für schwerwiegende TEAE und 6% versus 1% für Abbrüche.[6,7] Die längere Beobachtungsdauer und unterschiedlichen Kollektive sind bei Vergleichen zu beachten. Sehr häufige Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit; häufig sind Schwindel, Palpitationen, Pruritus, Ausschlag, Arthralgie und Extremitätenschmerz. Gelegentlich wurden Hypertransaminasämie und Proteinurie berichtet. Bei Männern wurden häufig Laborveränderungen der Sexualhormone beobachtet, darunter erniedrigtes Östron/Östradiol und erhöhtes Testosteron. Hepatozelluläre Schädigungen traten typischerweise innerhalb der ersten sechs Monate auf. Lebertests sind vor Behandlungsbeginn und anschließend in den ersten sechs Monaten monatlich sowie bei klinischer Indikation durchzuführen. Bei klinisch signifikanten Leberwerterhöhungen oder ALT >5 -fach oberhalb der Norm ist die Behandlung zu unterbrechen.

Mitapivat als neuer oraler Therapieansatz

Die Europäische Kommission erteilte am 22. Mai 2026 die zentralisierte Zulassung für Mitapivat zur Behandlung von Anämie bei erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger sowie nicht-transfusionsabhängiger Alpha- oder Beta-Thalassämie.[8,9]. Zudem wurde Mitapivat 2022 sowohl von der FDA als auch von der EMA für die Behandlung von Erwachsenen mit einem Pyruvatkinase-Mangel (PKD) zugelassen.

Mitapivat bindet direkt an das Pyruvatkinase-Tetramer und erhöht die Aktivität der erythrozytären Pyruvatkinase. Bei Thalassämie verbessert dies die Energiehomöostase, erhöht die ATP-Spiegel,

verlängert die Lebensdauer der Erythrozyten, vermindert Hämolyse und beeinflusst die ineffektive Erythropoese günstig.[5] Der Ansatz korrigiert nicht den zugrunde liegenden Globingendefekt, greift aber krankheitsmodifizierend in gemeinsame nachgeschaltete Stoffwechsel- und Schädigungsmechanismen ein. Damit ist erstmals eine zugelassene medikamentöse Therapieoption für Erwachsene mit Alpha-Thalassämie verfügbar. Die empfohlene Dosis beträgt 100 mg oral zweimal täglich, mit oder ohne Nahrung; die Tabletten werden unzerlegt eingenommen.[5]

Ein Therapieversuch ist insbesondere bei Erwachsenen mit klinisch relevanter Symptomatik plausibel: Bei NTDT bei symptomatischer chronischer Anämie, relevanter Fatigue oder funktioneller Einschränkung sowie mit dem Ziel, langfristige krankheitsbedingte Komplikationen zu vermeiden bzw. zu reduzieren; bei TDT insbesondere bei hoher oder belastender Transfusionslast.

Zusammenfassung

Das moderne Therapiemanagement der Alpha- und Beta-Thalassämie ist multidimensional. NTDT erfordert Aufmerksamkeit für chronische Anämie, Fatigue, primäre Eisenüberladung und schleichende Organschäden; bei TDT stehen neben einer sicheren Transfusionsstrategie die Reduktion der Transfusions- und Eisenlast im Vordergrund.

ENERGIZE zeigte bei NTDT einen signifikanten Hb-Anstieg und eine Verbesserung von Fatigue, ENERGIZE-T eine signifikante Reduktion der Transfusionslast.

Mitapivat ist seit Mai 2026 in der EU für Erwachsene mit transfusionspflichtiger oder nicht-transfusionspflichtiger Alpha- oder Beta-Thalassämie zugelassen. Die Neuerung ist besonders für Alpha-Thalassämie bedeutsam, da erstmals eine zugelassene medikamentöse Option verfügbar ist.

Entscheidend für den Behandlungserfolg bleibt ein klar definierter Therapieversuch mit fachinformationsgerechtem Lebermonitoring, Interaktionsprüfung und gemeinsamer Bewertung von Laborwerten, Transfusionsdaten, Organrisiken und Lebensqualität.

Literatur

1. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. β -Thalassemias. N Engl J Med. 2021;384:727–743.
2. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia. 4th ed. 2021.
3. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the Management of α -Thalassaemia. 2023.
4. Taher AT, et al.; ENERGIZE investigators. Mitapivat in adults with non-transfusion-dependent alpha-thalassaemia or beta-thalassaemia (ENERGIZE): a phase 3, international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2025;406:33–42. doi:10.1016/S0140-6736(25)00635-X.
5. Pyrukynd 100 mg Filmtabletten. Fachinformation, Stand Mai 2026.
6. Cappellini MD, et al. ENERGIZE-T: A Global, Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Mitapivat in Adults with Transfusion-Dependent Alpha- or Beta-Thalassaemia. Blood. 2024;144(Suppl 1):409.
7. ClinicalTrials.gov. NCT04770779 (ENERGIZE-T). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770779>.
8. European Commission. Community Register of orphan medicinal products: EU/3/23/2827; centralised authorisation under Pyrukynd dated 22 May 2026. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2827.htm>.
9. European Medicines Agency. Pyrukynd EPAR. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pyrukynd>.
10. ClinicalTrials.gov. NCT04770753 (ENERGIZE). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04770753>.
11. Agios Pharmaceuticals. Positive results from Phase 3 ENERGIZE-T study. 8 Dec 2024. <https://investor.agios.com/news-releases/news-release-details/agios-presents-positive-results-phase-3-energize-t-study>.

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Ferras Alashkar
Oberarzt Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation
Westdeutsches Tumorzentrum Essen
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
D-45147 Essen
<https://haematologie.uk-essen.de>

Erworbene Hemmkörperhämophilie A Welche Rolle spielen Immunglobuline?

Die Hemmkörperhämophilie ist eine seltene Gerinnungsstörung, die durch Antikörper gegen Gerinnungsfaktoren verursacht wird. Die Inzidenz der erworbenen Hämophilie A wird in Europa auf 1,5–6 Neuerkrankungen jährlich pro 1.000.000 Einwohner geschätzt. Gerade diese Seltenheit macht die Erkrankung so gefährlich: Viele Ärzte sehen in ihrem gesamten Berufsleben keinen einzigen Fall, und die ersten Blutungszeichen werden häufig verkannt. Unbehandelt verläuft diese erworbene Gerinnungsstörung bei mehr als 22 % der Betroffenen tödlich. Eine frühe Diagnose und konsequente Therapie sind oftmals lebensrettend. Aktuell wird zunehmend über eine ergänzende Behandlung mit Immunglobulinen diskutiert. Welchen Stellenwert Immunglobuline in der Therapie der Hemmkörperhämophilie einnehmen, beleuchtet der folgende Beitrag.

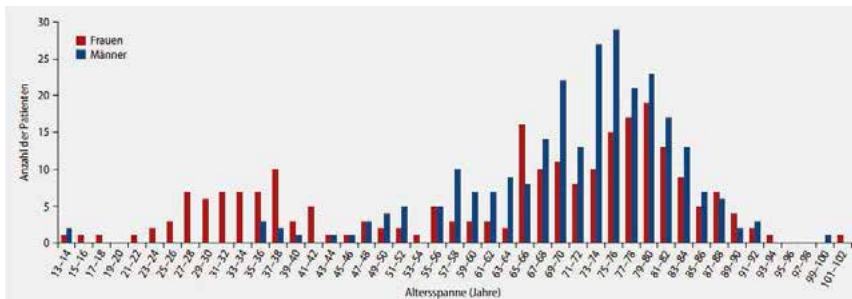


Abbildung 1: Altersverteilung der erworbenen Hämophilie im EACH2-Register (European Acquired Haemophilia Registry)



Dr. med. Georg Goldmann



Dr. med. Kai Severin

Einleitung

Bei der erworbenen Hämophilie A bildet das Immunsystem Antikörper (Hemmkörper oder Inhibitoren) gegen den körpereigenen Gerinnungsfaktor VIII. Die Folge sind plötzlich auftretende, mitunter lebensbedrohliche Blutungen bei Menschen, die zuvor nie eine Blutungsneigung hatten. Die seltene Autoimmunerkrankung betrifft vor allem ältere Menschen, kann aber auch junge Frauen nach einer Entbindung treffen (Abb. 1). Etwa die Hälfte der Fälle ist idiopathisch, bei der anderen Hälfte lassen sich Auslöser wie Tumorerkrankungen, andere Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Schwangerschaft oder Medikamente festmachen (Abb. 2).

Anders als die angeborene Hämophilie ist die erworbene Form keine Erbkrankheit. Männer und Frauen haben das gleiche Risiko zu erkranken, eine familiäre Häufung besteht nicht. Die Ursache liegt in einer Fehlsteuerung des Immunsystems: Es bildet hemmende Autoantikörper gegen einen körpereigenen Gerinnungsfaktor. Am häufigsten richtet sich der Hemmkörper gegen den Faktor VIII (FVIII) – man spricht dann von der erworbenen Hämophilie A (acquired hemophilia A, AHA). In sehr seltenen Fällen sind andere Gerinnungseiweiße betroffen, etwa der Faktor IX oder der von-Willebrand-Faktor, auch Kombinationen sind beschrieben.

Der Begriff „Hemmkörperhämophilie“ wird im klinischen Alltag für zwei unterschiedliche Krankheitsbilder verwendet. Bei der erworbenen

Hämophilie bilden Menschen ohne vorbestehende Gerinnungsstörung Autoantikörper – der Hemmkörper verursacht hier die Hämophilie. Davon abzugrenzen sind Alloantikörper, die Menschen mit angeborener Hämophilie gegen die ihnen verabreichten Gerinnungsfaktorpräparate entwickeln können. Beide Situationen unterscheiden sich in Verlauf und Behandlung deutlich.

Klinisches Bild

Das Erscheinungsbild der erworbenen Hämophilie ist vielfältig und bei jedem Patienten individuell unterschiedlich. Typisch sind große, flächenhafte Haut- und Weichteilblutungen (Abb. 3) sowie schmerzhafte Muskelblutungen, die zu Bewegungseinschränkungen führen können. Hinzu kommen anhaltende Blutungen nach Operationen oder Entbindungen, Magen-, Darm- und Blasenblutungen sowie Blutungen in die Bauchhöhle. Im Gegensatz zur angeborenen Hämophilie sind Gelenkblutungen eher selten.

Erste Hinweise bei zuvor unauffälligen Menschen sind oft stark ausgeprägte Blutergüsse, lange anhaltende Blutungen nach Eingriffen oder Verletzungen oder ein plötzlich auftretender blutiger Urin ohne Erregernachweis. Gibt es in der eigenen oder familiären Vorgeschichte keinerlei Blutungsneigung, sollte bei solchen ungewöhnlichen Blutungen sofort an eine erworbene Hämophilie gedacht werden.

Da die meisten Betroffenen älter sind – der Altersgipfel liegt jenseits des 70. Lebensjahres –, können Begleiterkrankungen das Bild zusätzlich verschleiern. Nicht selten wird eine zugrunde liegende Tumorerkrankung erst im Rahmen der Hemmkörper-Diagnostik entdeckt. Eine weitere Risikogruppe sind junge Frauen nach einer Entbindung; Blutungen nach der Geburt werden hier leicht fehlgedeutet. Auch bei sehr starken, ungewöhnlichen Einblutungen unter blutverdünnenden Medikamenten sollte immer eine erworbene Gerinnungsstörung in Betracht gezogen werden. Wichtig: Die Schwere der Blutungen korreliert nicht immer mit den Laborwerten oder der Höhe des Antikörpertiters.

Diagnostik

Der entscheidende erste Schritt der Diagnostik ist einfach und in jeder Hausarztpraxis möglich: Die Bestimmung der Gerinnungswerte. Auffällig ist eine deutlich verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), ein Suchtest für Störungen des sogenannten intrinsischen Gerinnungssystems. Der Quickwert ist dagegen bei den meisten Patienten normal. Die charakteristische Konstellation lautet daher: Normaler Quickwert bei isoliert verlängerter aPTT.

Bei solchen Befunden muss umgehend ein Hämostaseologe hinzugezogen werden. Im spezialisierten Labor wird die Aktivität von Faktor VIII gemessen, die bei der erworbenen Hämophilie A meist stark erniedrigt ist. Anschließend wird die Menge des Hemmkörpers bestimmt und in Bethesda-Einheiten (BE) angegeben. Eine Bethesda-Einheit entspricht der Hemmkörpermenge, die 50 % von Faktor VIII einer Normalplasmaprobe innerhalb von zwei Stunden bei 37 °C hemmt. Der Quickwert ist bei den meisten Hemmkörperhämophilien normal und daher nicht zum Ausschluss geeignet! Entscheidend ist ein normaler Quickwert mit isoliert deutlich verlängerter aPTT und vermindertem Faktor VIII.

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 Einnahme prädisponierender Medikamente (z. B. Aspirin, Marcumar, andere Blutverdünner)
- Starke Nachblutungsneigung nach kleinen Verletzungen
- Starkes Nasen- oder Zahnfleischbluten

Therapieoptionen

Die Behandlung der erworbenen Hämophilie A ruht auf zwei Säulen: Blutstillung und Beseitigung des Hemmkörpers. Um die komplexe Therapie zu vereinheitlichen, hat eine internationale Experten-Gruppe Empfehlungen veröffentlicht (Tiede A. et al., Haematologica 2020; 105(7)), an denen sich die Behandlung heute orientiert.

Bei akuten, lebensbedrohlichen Blutungen steht die sofortige blutstillende Therapie mit speziellen Gerinnungspräparaten im Vordergrund. Zum Einsatz kommen sogenannte Bypassing-Präparate (rekombinanter Faktor VIIa und aktivierte Prothrombin-komplex-Konzentrate), die den blockierten Faktor VIII umgehen, sowie ein rekombinantes porcines Faktor VIII-Präparat, das vom Hemmkörper meist schlechter erkannt wird. Bei niedrigeren Hemmkörperaktivitäten lassen sich zudem gute Erfolge mit meist aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten mit hohem von-Willebrand-Faktor-Anteil

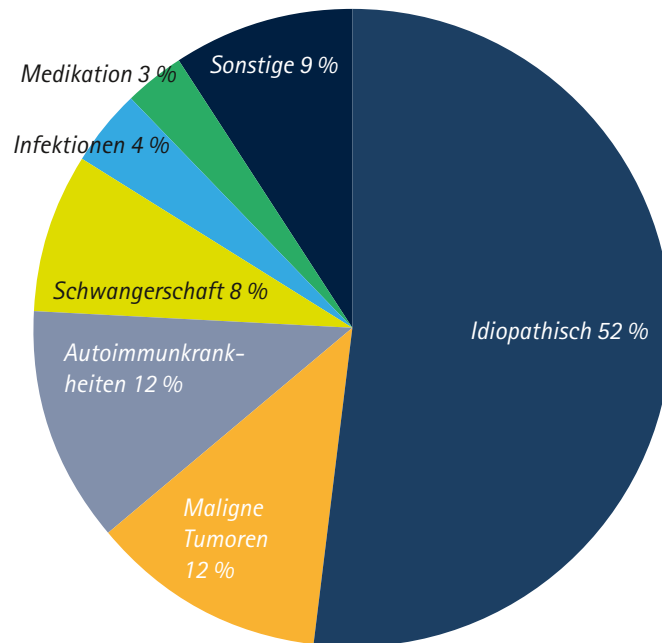


Abbildung 2:
Ursächliche Grunderkrankungen bei Patienten mit erworbener Hämophilie (Knoebl P. et al., J Thromb Haemost 2012; 10:622–31)

erzielen. Ihr Vorteil: Die Faktor VIII-Aktivität kann gemessen und die Therapie damit individuell gesteuert werden. Zur weiteren Blutungsprophylaxe kann außerdem ein bispezifischer Antikörper eingesetzt werden, der die Funktion von Faktor VIII nachahmt. Er ist zur Behandlung der angeborenen Hämophilie A zugelassen, bei der erworbenen Form in Deutschland jedoch ein Off-Label-Use.

Parallel wird versucht, die Bildung des Autoantikörpers zu stoppen. Grundlage dieser immunsuppressiven Therapie sind Kortison-Präparate, allein oder kombiniert mit Cyclophosphamid, einer zytostatisch wirksamen Substanz aus der Tumorthherapie. Gute Erfolge zeigt auch Rituximab, ein biotechnologisch hergestellter Antikörper gegen antikörperbildende B-Zellen, der bei Lymphomen und rheumatoider Arthritis zugelassen ist – für die Hämophilie formal ebenfalls ein Off-Label-Use. Bei fulminanten Verläufen kann der Hemmkörper zusätzlich durch Blutwäsche (Apherese, Immunadsorption) aus dem Blut entfernt werden. Da es sich um ein invasives Verfahren handelt, bleibt die Blutwäsche besonders schweren Fällen vorbehalten. Bei nicht lebensbedrohlichen Blutungen kann unter enger ärztlicher Kontrolle auch zunächst allein mit der Immunsuppression begonnen werden. Wird eine auslösende Grunderkrankung erkannt, muss auch diese konsequent behandelt werden.



Abbildung 3:
Patientin mit deutlichen spontanen Weichteilblutungen

Die Bedeutung der Immunglobuline

Immunglobuline sind die Antikörper unseres Immunsystems. Als Medikament werden sie aus dem Blutplasma gesunder Spender gewonnen und als hochdosierte intravenöse Infusion (IVIG) verabreicht. Bei zahlreichen Autoimmunerkrankungen – wie z. B. der Immuntrombozytopenie, dem Guillain-Barré-Syndrom oder der Immuntrombozytopenie (ITP) – sind Immunglobuline fester Bestandteil der Therapie. Es lag daher nahe, sie auch bei der erworbenen Hämophilie A einzusetzen.

Für einen Nutzen sprechen mehrere Mechanismen. Im gepoolten Spenderplasma finden sich sogenannte anti-idiotypische Antikörper, die sich gezielt an den Hemmkörper binden und ihn neutralisieren können. Bereits in den 1980er-Jahren wurde beschrieben, dass Immunglobuline Faktor VIII-Hemmkörper im Reagenzglas und bei einzelnen Patienten unterdrücken können. Hohe Dosen sättigen zudem den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn), der Antikörper normalerweise vor dem Abbau schützt. Dadurch werden auch körpereigene Autoantikörper schneller abgebaut. Schließlich dämpfen Immunglobuline die Aktivierung antikörperbildender B-Zellen und entzündungsfördernder Botenstoffe.

In der klinischen Praxis hat sich dieser theoretische Nutzen jedoch nicht bestätigt. Eine Auswertung veröffentlichter Fälle (Delgado J. et al., *Br J Haematol* 2003) fand keinen Vorteil einer zusätzlichen Immunglobulingabe. Auch im großen europäischen EACH2-Register (Collins P. et al., *Blood* 2012) führte die Kombination mit IVIG weder zu höheren Remissionsraten noch zu einem schnelleren Verschwinden des Hemmkörpers. Als Standard gelten Kortison, Cyclophosphamid und Rituximab. Für die akute Blutstillung spielen Immunglobuline ohnehin keine Rolle, da sie erst verzögert wirken.

Einen besonderen Stellenwert haben Immunglobuline in intensiven Kombinationsprotokollen, die für schwere Verläufe entwickelt wurden. Ein Beispiel ist das am Universitätsklinikum Bonn weiterentwickelte modifizierte Bonn-Malmö-Protokoll (Zeitler H. et al., *Blood* 2005). Dabei werden die Hemmkörper zunächst per Immunadsorption aus dem Blut entfernt, parallel wird hochdosiert Faktor VIII verabreicht und eine Immunsuppression begonnen. Da die Immunadsorption auch schützende Antikörper entfernt, werden im Anschluss Immunglobuline infundiert. Sie gleichen den Antikörperverlust aus und tragen möglicherweise zusätzlich zur Unterdrückung des Hemmkörpers bei. Mit diesem Vorgehen ließen sich Hemmkörper oft innerhalb weniger Tage deutlich senken. Solche Protokolle bleiben jedoch spezialisierten Zentren vorbehalten.

Die vielleicht wichtigste Rolle spielen Immunglobuline heute in der unterstützenden Behandlung. Die deutsche GTH-AH-Studie (Tiede A. et al., *Blood* 2015) zeigte, dass mehr Patienten an Infektionen im Rahmen der Immunsuppression versterben als an Blutungen. Kortison, Cyclophosphamid und insbesondere Rituximab können zudem zu einem

anhaltenden Antikörpermangel (Hypogammaglobulinämie) führen. Liegt ein solcher Mangel vor und treten wiederholt schwere Infektionen auf, kann eine Substitution mit Immunglobulinen sinnvoll sein. Regelmäßige Kontrollen der Immunglobulinspiegel gehören daher zur Betreuung älterer, immunsupprimierter Patienten.

Hochdosierte Immunglobuline sind nicht frei von Risiken. Gerade bei älteren Menschen können sie das Risiko für Thrombosen, Herz-Kreislauf-Belastungen durch das große Infusionsvolumen und Nierenfunktionsstörungen erhöhen. Hinzu kommt eine begrenzte Verfügbarkeit des Plasmaprodukts. Der Einsatz sollte daher stets individuell abgewogen und in einem erfahrenen Gerinnungszentrum entschieden werden.

Das Prinzip, den Abbau pathogener Antikörper über den FcRn-Rezeptor zu beschleunigen, wird inzwischen gezielter verfolgt: Neue Medikamente, sogenannte FcRn-Antagonisten, sind bereits für andere Autoimmunerkrankungen wie die Myasthenia gravis zugelassen. Ob sie künftig auch bei der erworbenen Hämophilie eine Rolle spielen, müssen Studien erst zeigen.

Nachsorge und Fazit

Wird eine erworbene Hemmkörperhämophilie früh erkannt und konsequent behandelt, sind die Heilungschancen relativ gut. Häufig wird jedoch trotz auffälliger Blutungen zu spät an diese Erkrankung gedacht. Die Betreuung sollte interdisziplinär an einer Klinik mit spezieller Expertise oder einer spezialisierten Schwerpunktpraxis erfolgen. Da ein Hemmkörper auch nach erfolgreicher Therapie – oft im Zusammenhang mit einer Grunderkrankung – wiederkehren kann, sind regelmäßige Kontrollen sinnvoll.

Immunglobuline gehören nach heutigem Wissen nicht zur Standardtherapie, um den Hemmkörper zu beseitigen. Ihren Platz haben sie in spezialisierten Kombinationsprotokollen mit Immunadsorption und im Schutz vor Infektionen bei Antikörpermangel. Abschließend bleibt festzuhalten: Die erworbene Hemmkörperhämophilie ist äußerst selten, nach gesicherter Diagnose aber relativ gut behandelbar.

Literatur (Auswahl)

Tiede A. et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020; 105(7)

Collins P. et al. Immunosuppression for acquired hemophilia A: results from the EACH2 registry. *Blood* 2012; 120(1):47–55

Tiede A. et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (GTH-AH 01/2010). *Blood* 2015; 125(7):1091–7

Zeitler H. et al. Treatment of acquired hemophilia by the Bonn-Malmö Protocol. *Blood* 2005; 105(6):2287–93

Delgado J. et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003; 121(1):21–35

Informationen

■ Dr. med. Kai Severin
Facharzt für Innere Medizin
Hämatologie, Hämostaseologie und
internistische Onkologie
Gerinnungszentrum Köln Rhein-
Erft
Hämophilie- und von Willebrand
Zentrum (EHTC, EAHAD)
Aachener Str. 313
D-50931 Köln
www.gerinnung-koeln.de

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

Fortschritte in der Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms: BRAF im Fokus

Das metastasierte kolorektale Karzinom (mKRC) gehört trotz erheblicher therapeutischer Fortschritte zu den prognostisch ungünstigen Tumorerkrankungen. Patienten mit einer *BRAF*^{V600E}-Mutation stellen eine klinisch besonders herausfordernde Subgruppe dar. Diese molekulare Alteration findet sich bei etwa 8–12% aller mKRC und ist mit einer hohen biologischen Aggressivität, einer raschen Krankheitsprogression sowie einer deutlich reduzierten Prognose assoziiert. Konventionelle Erstlinienstrategien zeigen in diesem Setting nur begrenzte Wirksamkeit. Mit der Etablierung molekular stratifizierter Therapiekonzepte hat sich das Management des mKRC grundlegend verändert. Die zielgerichtete Blockade des MAPK-Signalwegs (mitogen-activated protein kinase) hat sich beim *BRAF*^{V600E}-mutierten mKRC als wirksam erwiesen.

Einleitung

Die Kombination aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib und dem gegen den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) gerichteten Antikörper Cetuximab wurde auf Basis der BEACON-Studie (N Engl J Med 2019;381:1632–1643) zunächst als Standard in der Zweitlinientherapie etabliert. Allerdings erreicht ein erheblicher Anteil der Patienten aufgrund der aggressiven Tumorbiologie keine nachfolgende Therapielinie, wodurch der Bedarf an effektiven Behandlungsstrategien in der Erstlinie besonders hoch ist. Vor diesem Hintergrund markieren die Ergebnisse der Phase-III-Studie BREAKWATER (N Engl J Med 2025;392:2425–243) einen entscheidenden therapeutischen Fortschritt und einen Paradigmenwechsel in der Erstlinientherapie des *BRAF*^{V600E}-mutierten mKRC. Die Kombination aus Encorafenib, Cetuximab und mFOLFOX6 (siehe weiter unten) führte gegenüber der bisherigen Standardtherapie zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (median 12,8 vs. 7,1 Monate; HR 0,53 95% Konfidenzintervall [KI] 0,41–0,68; $p < 0,001$) sowie zu deutlich höheren objektiven Ansprechraten. Das Gesamtüberleben war gegenüber der Kontrollgruppe nahezu verdoppelt (median 30,3 vs. 15,1 Monate; HR 0,49 95% KI, 0,38–0,63; $P < 0,001$) (Abb. 1/ Abb. 2).

Damit zeigt BREAKWATER erstmals, dass durch eine frühzeitige zielgerichtete Therapie die ungünstige Prognose dieser molekular definierten Hochrisikopopulation substantiell verbessert werden kann. Die klinische Relevanz der Ergebnisse spiegelt sich in der Integration der Daten in nationale und internationale Leitlinien wider.

Die Behandlung des KRC ist zuletzt durch eine Vielzahl neuer diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten deutlich komplexer geworden. Insbesondere müssen molekulare Subtypen in der

Therapieplanung berücksichtigt werden. Vor diesem Hintergrund machen aktuelle Leitlinien klare Vorgaben zur Testung der molekularen Tumoreigenschaften: Neben der Testung auf das Vorliegen einer Mismatch-Reparatur-Defizienz bzw. einer Mikrosatelliten-Instabilität soll die Bestimmung von RAS- und BRAF-Mutationen noch vor Einleitung der Systemtherapie in der metastasierten Situation erfolgen.

Biologische und klinische Charakteristika des *BRAF*^{V600E}-mutierten mKRC

Das BRAF-Gen kodiert eine Serin-/Threonin-Proteinkinase, die eine zentrale Rolle innerhalb des MAPK-Signalwegs spielt. Die aktivierende *BRAF*^{V600E}-Mutation führt zu unkontrollierter Zellproliferation, gesteigerter Invasivität und erhöhter Metastasierungsneigung.

Bei etwa 8–12% aller Patienten mit mKRC liegt eine BRAF-Mutation vor, wobei in rund 95% der Fälle die V600E-Mutation nachweisbar ist. Solche Tumoren weisen charakteristische Besonderheiten auf: Häufig bestehen eine hohe Mikrosatelliteninstabilität sowie ein CpG-Insel-Methylator-Phänotyp. Histologisch überwiegen muzinöse oder schlecht differenzierte Tumorkomponenten. *BRAF*^{V600E}-mutierte Tumoren sind oftmals im rechten Hemikolon lokalisiert und treten häufiger in höherem Alter sowie bei Frauen auf. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose liegt häufig eine fortgeschrittene Tumorerkrankung mit Fernmetastasierung vor. Typisch ist eine peritoneale Metastasierung sowie distale Lymphknotenmanifestationen. Insgesamt ist die *BRAF*^{V600E}-Mutation mit einem besonders aggressiven Verlauf assoziiert und stellt einen negativen prognostischen Faktor dar. Retrospektive Analysen konventioneller chemotherapiebasierter Erstlinienregime wie FOLFOX (Kombination von Folinsäure,



Prof. Dr. med. Christoph Roderburg

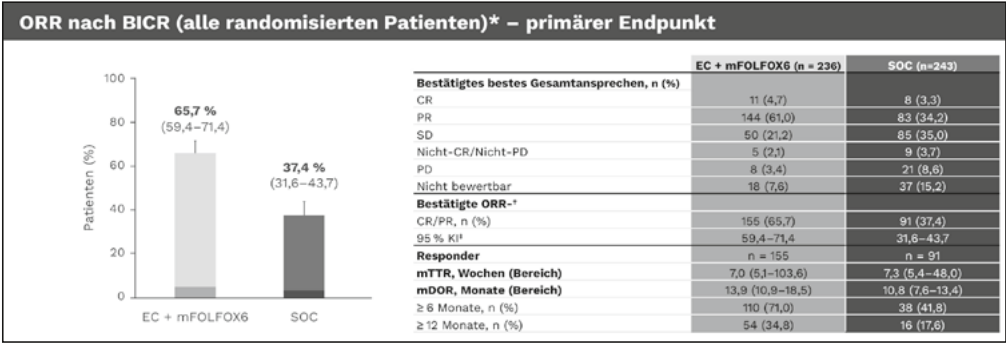


Prof. Dr. med. Tom Lüdde



Dr. med. Steven Grewe

Abbildung 1



Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 erzielt eine höhere objektive Ansprechrates und ein schnelleres Ansprechen auf die zielgerichtete Erstlinientherapie beim BRAF^{V600E}-mutierten mCRC im Vergleich zu SOC. (Kopetz S, et al. Nat Med 2025;31:901–8.; Elez E, et al. N Engl J Med 2025;392(24):2425–37.) Abbildung adaptiert nach Elez E et al. N Engl J Med 2025

5-Fluorouracil und Oxaliplatin) oder FOLFIRI (Kombination von Folsäure, 5-Fluorouracil und Irinotecan) zeigten für Patienten mit BRAF^{V600E}-mutiertem mKRK lediglich ein medianes PFS von 4–6 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 10–13 Monaten.

Erstlinientherapie des mKRK:

Die Therapie des mKRK erfordert ein individualisiertes und sequenzielles Behandlungskonzept. Die Auswahl der Erst- und Folgetherapien basiert nicht nur auf den therapeutischen Zielsetzungen der jeweiligen Behandlungssituation, sondern auch auf der Tumorlokalisation sowie auf molekularen Tumoreigenschaften. Vor Einleitung einer Therapie ist daher eine molekulare Charakterisierung des Tumors erforderlich. Hierzu gehören die Bestimmung des Mismatch-Repair bzw. Mikrosatellitenstatus sowie die Analyse des RAS- und BRAF-Mutationsprofils. Die Bestimmung des RAS- und BRAF-Mutationsstatus kann im Rahmen einer stufenweisen molekularen Diagnostik erfolgen. Dabei wird die BRAF-Analyse üblicherweise erst nach Ausschluss einer RAS-Mutation durchgeführt, da RAS- und BRAF-Mutationen in der Regel gegenseitig exklusiv auftreten. Alternativ kann eine Panel-Diagnostik eingesetzt werden, die die gleichzeitige Analyse mehrerer relevanter genetischer Alterationen ermöglicht. Beim pMMR-/MSS-mKRK bilden Fluoropyrimidin-basierte Kombinationstherapien weiterhin das Fundament der systemischen Behandlung. Die Regime FOLFOX und FOLFIRI gelten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit als weitgehend gleichwertig, so dass die Wahl häufig anhand individueller Toxizitätsprofile und patientenspezifischer Faktoren erfolgt. Für klinisch fitte Patienten kann durch die intensivste Triplett-Therapie FOLFOXIRI eine Effektivitätssteigerung erreicht werden, allerdings um den Preis einer erhöhten Toxizität.

In der Erstlinientherapie wird die Chemotherapie heute regelhaft mit Antikörpertherapien kombiniert. Die Wahl zwischen antiangiogenen und anti-EGFR-basierten Strategien orientiert sich an molekularen Markern und der Tumorlokalisation. Während bei rechtsseitigen sowie RAS-mutierten Tumoren bevorzugt antiangiogen wirksame Substanzen eingesetzt werden, profitieren Patienten mit linksseitigem RAS-/BRAF-Wildtyp-Tumor von einer Kombination mit EGFR-gerichteten Antikörpern. Eine besondere therapeutische Relevanz besitzen molekular definierte Subgruppen wie dMMR-/MSI-H- sowie BRAF^{V600E}-mutierte Tumoren.

MSI-H

Die KEYNOTE-177 Studie (N Engl J Med 2020;383:2207–2218) etablierte die Immuncheckpoint-Inhibition in der Erstlinientherapie des dMMR-/MSI-H-mKRK. Die Phase-III-Studie CheckMate 8HW (The Lancet, Volume 405, Issue 10476p383–395February 01, 2025) erweiterte die Evidenzlage für die Immuntherapie in dieser Subgruppe und zeigte für die Kombination

von Nivolumab plus Ipilimumab eine ausgeprägte und langanhaltende Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit einem medianen PFS von 54,1 Monaten gegenüber 5,9 Monaten (HR 0,21). Es zeigte sich für den Kombinationsarm ein bis dahin nie beobachtetes Gesamtüberleben. Die Checkpoint-Inhibition ist als therapeutischer Standard in der Erstlinie des MSI-H/dMMR-mKRK etabliert und zugelassen. Dies wurde auch in der aktualisierten S3-Leitlinie (Amendment 03/2026) berücksichtigt. Bemerkenswert ist, dass die S3-

Leitlinie den Einsatz der Checkpoint-Inhibitoren vom ECOG-Status der Patienten abhängig macht. Bei ECOG >1 und BRAF-Mutation wird das BREAKWATER-Therapieregime empfohlen.

BRAF^{V600E}-Mutation

Die BEACON Studie hatte bereits 2019 die Wirksamkeit von Encorafenib – ein potenter und hoch-selektiver ATP (Adenosintriphosphat)-kompetitiver RAF(rapidly accelerated fibrosarcoma)-Kinase-Inhibitor – in Kombination mit Cetuximab, einem chimären monoklonalen gegen den EGFR gerichteten Antikörper nachgewiesen. Für Patienten mit BRAF^{V600E}-mutiertem metastasiertem kolorektalem Karzinom markieren die Ergebnisse der BREAKWATER-Studie einen therapeutischen Durchbruch. Die Kombination aus Encorafenib, Cetuximab und mFOLFOX6 führte gegenüber der bisherigen Standardtherapie aus Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab zu einer klinisch hochrelevanten Verbesserung der Behandlungsergebnisse. So konnte das mediane PFS von 7,1 auf 12,8 Monate verlängert werden, was einer Reduktion des Progressions- oder Sterberisikos um 47% entspricht (HR 0,53; 95% KI, 0.41–0.68 p < 0,001). Gleichzeitig wurde die objektive Ansprechrates signifikant gesteigert: Im primären Analyseset sprachen 60,9% der Patienten auf die Therapie an, verglichen mit 40,0% im Kontrollarm. Schließlich verdoppelte sich das mediane Gesamtüberleben von nahezu von 15,1 auf 30,3 Monate, was einer Reduktion des Sterberisikos um 51% entspricht (HR 0,49; 95% KI, 0.38–0.63 p < 0,001). Damit eröffnet sich für eine Patientengruppe, die lange als schwer behandelbar galt und für die die therapeutischen Möglichkeiten begrenzt waren, erstmals die Perspektive auf deutlich längere Krankheitskontrolle und ein substantiell verlängertes Überleben. Das Sicherheitsprofil der Kombination entsprach den bekannten Profilen der einzelnen Wirkstoffe. Insgesamt zeigte die Therapie eine generelle Verträglichkeit bei einem in der klinischen Praxis größtenteils beherrschbaren Toxizitätsprofil. Die häufigsten therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit, Anämie, Diarrhö, verminderter Appetit, Erbrechen, Neutropenie, Arthralgien und Hautausschlag. Ereignisse vom Grad 3 oder 4 wurden im experimentellen Arm bei 81,5% der Patienten beobachtet. Die klinische Relevanz der BREAKWATER-Daten wurde auch regulatorisch bestätigt: Im Februar 2026 erteilte die US-amerikanische Gesundheitsbehörde FDA die vollständige Zulassung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und einer Fluorouracil-basierten Chemotherapie bei Patienten mit BRAF^{V600E}-mutiertem mKRK. Im Juni 2026 folgte die Zulassung von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit BRAF^{V600E}-mutierten mKRK durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA).

Die mediane Behandlungsdauer im FOLFOX plus EC-Arm lag in BREAKWATER bei 49,8 Wochen, was die klinisch bedeutsame Wirksamkeit und generelle Verträglichkeit des Konzeptes reflektiert.

Erwartungsgemäß war die Dauer der Gabe des Oxaliplatin deutlich kürzer und lag bei 21,3 Wochen. Dies wirft die Frage nach der optimalen Dauer der Induktionstherapie und nach einer optimalen Maintenance auf. Zahlreiche Experten empfehlen – in Analogie zu entsprechenden Daten zur EGFR-Therapie bei RAS-Wildtyp (RAS-wt) Patienten – eine Deeskalation nach 4–6 Monaten auf (5-FU plus) EC wann immer klinisch vertretbar. Die optimale Behandlung nach Versagen einer Erstlinientherapie mit FOLFOX plus Encorafenib und Cetuximab (EC) ist nicht geklärt. Bei Progress in der Maintenancephase kann eine Reinduktion des Oxaliplatin erwogen werden. Angesichts des Fehlens von Evidenz für eine Therapie mit EC über den Progress hinaus erscheint derzeit ein Wechsel des Backbones plus antiangiogene Therapie in der Zweitliniensituation als rationalste Option. Eine erneute Probenentnahme im Rezidiv mit der Möglichkeit einer erneuten zielgerichteten Therapie muss im Einzelfall entschieden werden.

Zweitlinientherapie:

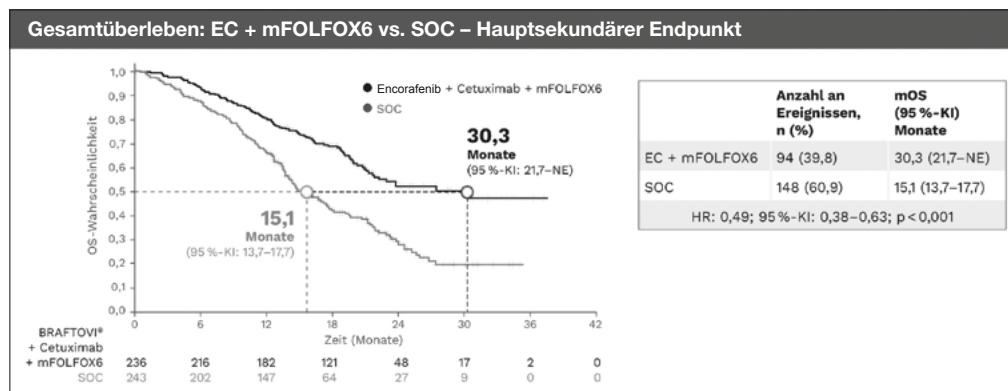
Die Auswahl der Zweitlinientherapie beim metastasierten KRK orientiert sich an der zuvor eingesetzten Erstlinientherapie, dem molekularen Tumorprofil sowie dem Allgemeinzustand des Patienten. Meist erfolgt ein Wechsel des chemotherapeutischen Backbones zwischen Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Regimen. Antiangiogene Therapien behalten auch in späteren Therapielinien einen hohen Stellenwert. Für Patienten mit BRAF^{V600E}-mutiertem mKRK konnte mit der Kombination aus Encorafenib und Cetuximab eine molekular ausgerichtete Zweitlinientherapie etabliert werden. Grundlage hierfür waren die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie BEACON CRC. In der Studie führte die duale Blockade von BRAF und EGFR gegenüber einer konventionellen Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung aller relevanten Wirksamkeitsparameter. Das mediane Gesamtüberleben betrug 9,3 versus 5,9 Monate (HR 0,61, 95% KI, 0,48–0,77), das mediane PFS stieg von 1,5 auf 4,3 Monate. Das Sicherheitsprofil entsprach den bekannten Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen. Die Wirksamkeit der Kombination wurde auch unter Alltagsbedingungen bestätigt. In der prospektiven Real-World-Studie BERING-CRC (J Clin Oncol 42, 3551(2024)), die Patienten aus Deutschland, Österreich und der Schweiz untersuchte, zeigte sich trotz eines klinisch ungünstigeren Patientenkollektivs eine konsistente Effektivität mit einem medianen Gesamtüberleben von 10,3 Monaten sowie einer objektiven Ansprechrates von 24,2%.

Therapie in späteren Linien

Die Therapie in den späteren Therapielinien soll als patientenzentriertes Sequenzkonzept unter Berücksichtigung von Vortherapien, Allgemeinzustand, Therapiedruck, individueller Therapiezielsetzung sowie aktuellem molekularem Befund erfolgen.

Drittlinientherapie:

Die Phase-III-Studie SUNLIGHT (N Engl J Med 2023;388:1657–1667) etablierte die Kombination aus Trifluridin/Tipiracil plus Bevacizumab als bevorzugte Drittlinientherapie bei molekular nicht selektionierten Patienten mit mKRK. Gegenüber Trifluridin/Tipiracil führte die



Unter Erstlinientherapie mit Encorafenib + Cetuximab + mFOLFOX6 verdoppelte sich die mediane Gesamtüberlebenszeit beim BRAF^{V600E}-mutierten mCRC im Vergleich zu SOC. (Elez E, et al. N Engl J Med 2025;392(24):2425–37.) Abbildung adaptiert nach Elez E et al. N Engl J Med

Kombination zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (HR 0,61; 95% KI, 0,49–0,77 p < 0,001) sowie des PFS (HR 0,44; 95% KI, 0,36 to 0,54 p < 0,001). Die nur geringe zusätzliche Toxizität durch die Hinzunahme von Bevacizumab sowie positive Daten zur Lebensqualität unterstützen den breiten Einsatz dieser Kombination. Bei Patienten mit RAS-/BRAF-Wildtyp, die bislang keinen EGFR-Antikörper erhalten haben, kann dieser auch in späteren Therapielinien eingesetzt werden. Darüber hinaus stellt bei erhaltenem RAS-Wildtyp-Status eine Rechallenge mit einem EGFR-gerichteten Antikörper eine mögliche Option dar.

Viertlinientherapie:

In der Viertlinientherapie ist neben der Verlängerung des Überlebens auch die Verträglichkeit, der Erhalt der Lebensqualität und eine möglichst alltagstaugliche Behandlung von Relevanz. Mit Fruquintinib wurde im Juni 2024 ein neuer Tyrosinkinase-Inhibitor in die Behandlung des mKRK eingeführt. Die FRESCO-2 Studie (Lancet. 2023 Jul 1;402(10395):41–53) etablierte Fruquintinib als neuen Standard in der Viertlinientherapie. Eine vorherige Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib war Bedingung für den Studieneinschluss. Im Vergleich zu Placebo führte die Gabe von Fruquintinib zu einem signifikant längeren PFS und OS. Das Toxizitätsprofil war gut, was den Stellenwert der Substanz in dieser Therapiesituation unterstreicht.

Zusammenfassung

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung des mKRK bleibt die Prognose vieler Patienten weiterhin unbefriedigend, sodass ein anhaltender Bedarf an innovativen therapeutischen Strategien besteht. Die BREAK-WATER Studie etablierte für die Gruppe der Patienten mit BRAF^{V600E}-Mutation eine molekular zielgerichtete Erstlinientherapie und erstmals die Perspektive auf langfristige Krankheitskontrolle und substantiell verlängertes Überleben.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Christoph Roderburg
Leitung des Bereichs GI-Onkologie
Prof. Dr. med. Tom Lütde
Direktor der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
www.uniklinik-duesseldorf.de

■ Dr. med. Steven Grewe
Medizinische Klinik
Innere Medizin, Gastroenterologie, Hämatologie, Onkologie, Diabetologie
Helios St. Anna Klinik Duisburg
Albertus-Magnus-Straße 33
47259 Duisburg
https://www.helios-gesundheit.de

Hämolytisch-urämisches Syndrom im Kindes- und Erwachsenenalter: Empfehlungen aus der aktuellen S3-Leitlinie

Das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS) ist eine seltene Erkrankung der Endothelzellen und zählt wie die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) zu den thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Obwohl das hämolytisch-urämische Syndrom lange Zeit als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet wurde, hat sich mit dem besseren Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen ein Wandel in Diagnostik und Therapie vollzogen. Mit der neuen altersübergreifenden S3-Living-Guideline liegt erstmals eine gemeinsame evidenzbasierte Handlungsempfehlung für Kinder, Jugendliche und Erwachsene vor.

Einleitung

Thrombotische Mikroangiopathien sind eine Gruppe seltener und potentiell lebensbedrohlicher Erkrankungen der kleinsten Blutgefäße, bei denen es durch Zellwandschäden zu winzigen Blutgerinnseln und der Zerstörung von Blutzellen kommt. TMA stellen in der Regel eine interdisziplinäre Herausforderung dar. Charakteristisch sind eine mikroangiopathische hämolytische Anämie (MAHA), eine Thrombozytopenie sowie akute Organschäden, wobei die Nieren am häufigsten betroffen sind. Die neue S3-Leitlinie (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-002>) ersetzt die bisher ausschließlich auf das Kindes- und Jugendalter ausgerichtete S2k-Leitlinie und berücksichtigt sowohl neue diagnostische Verfahren als auch die zunehmende Differenzierung therapeutischer Strategien. Gleichzeitig trägt die aktualisierte Leitlinie dem internationalen Wandel der Terminologie Rechnung und orientiert sich konsequent an den zugrunde liegenden, bisher bekannten, Pathomechanismen.

Die bisherige Leitlinie zum hämolytisch-urämischem Syndrom war auf das Kindesalter beschränkt und spiegelte weder die zunehmende Zahl unterschiedlicher TMA-Formen noch die erheblichen Fortschritte der vergangenen Jahre ausreichend wider. Gleichzeitig haben sich auch Diagnostik und Therapien in den vergangenen Jahren erheblich weiterentwickelt. Auch der Übergang vom Jugend- in das Erwachsenenalter stellte bislang eine Versorgungslücke dar. Aufgrund der oftmals chronischen Verläufe (der Erkrankung selbst oder ihrer chronischen Folgeschäden) bestand die Notwendigkeit einer altersübergreifenden Leitlinie, wie sie z. B. auch in der S3-Leitlinie zur thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura realisiert wurde.

Die neue S3-Leitlinie wurde als Living Guideline konzipiert. Dieses Format ermöglicht eine kontinuierliche Aktualisierung einzelner Themenbereiche, sodass neue wissenschaftliche Erkenntnisse zeitnah in die Versorgung einfließen können. Der erste veröffentlichte Themenblock beschäftigt sich mit der Diagnostik sowie der infektionsassoziierten TMA/HUS.

Von HUS zur TMA – eine neue Nomenklatur

Eine grundlegende Neuerung betrifft die Terminologie. Der historisch geprägte Begriff hämolytisch-urämisches Syndrom beschreibt in erster Linie das klinische Erscheinungsbild, berücksichtigt jedoch nicht die unterschiedlichen pathophysiologischen Ursachen der Erkrankung. Die Leitlinie folgt deshalb dem internationalen Konsens und verwendet künftig den Oberbegriff „thrombotische Mikroangiopathie“. Dieser umfasst verschiedene Krankheitsgruppen mit gemeinsamer Endstrecke einer endothelialen Schädigung und Mikrothrombenbildung. Entsprechend werden drei wesentliche Subgruppen unterschieden:

- infektionsassoziierte TMA,
- komplementassoziierte TMA (früher als atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) bezeichnet),
- sekundäre und hereditäre TMA.

Während einer Übergangsphase werden die Begriffe HUS und TMA weiterhin synonym verwendet, um die Umstellung der Terminologie im klinischen Alltag zu erleichtern.

Diagnostik: Frühe Differenzierung als Grundlage der Therapie

Die Diagnostik beginnt weiterhin mit dem Nachweis der klassischen Trias aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und akuter Organbeteiligung, meist in Form einer akuten Nierenschädigung. Bereits zu diesem Zeitpunkt sollte jedoch die zugrunde liegende Ursache möglichst früh eingegrenzt werden, da hiervon das weitere therapeutische Vorgehen maßgeblich abhängt.

Von besonderer Bedeutung ist der rasche Ausschluss einer thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura durch die Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität. Parallel empfiehlt die Leitlinie bei Verdacht auf eine infektionsassoziierte TMA eine gezielte mikrobiologische Diagnostik. Bei Verdacht auf eine STEC-Infektion (Shigatoxin-bildende *Escherichia coli*) steht der PCR-basierte Erregernachweis aus Stuhlproben im Vordergrund, ergänzt durch eine kulturelle Anzucht zur epidemiologischen Einordnung. Bei negativem Stuhlnachweis kann ergänzend eine serologische Diagnostik erfolgen.

Auch seltenere infektiöse Ursachen, insbesondere die Pneumokokken-assoziierte TMA, sollten frühzeitig berücksichtigt werden. Hier



Prof. Dr. med. Dominik Müller



Clemens Eduard Weber

empfehlte die Leitlinie den direkten Erregernachweis aus geeigneten sterilen Materialien.

Neben der Labordiagnostik kommt der apparativen Diagnostik eine wichtige Rolle zu. Die Sonographie dient insbesondere der Beurteilung der Nieren und weiterer abdominalen Organmanifestationen. Bei neurologischer Symptomatik sollte frühzeitig eine kraniale Magnetresonanztomographie erfolgen.

Therapieoptionen

Trotz Fortschritten in der Pathophysiologie der TMA bildet die supportive Therapie weiterhin die Grundlage der Behandlung, insbesondere bei der infektionsassoziierten TMA/HUS. Aufgrund der potenziell raschen Krankheitsprogression empfiehlt die Leitlinie, betroffene Patienten frühzeitig in ein spezialisiertes Zentrum mit nephrologischer und intensivmedizinischer Expertise zu verlegen. Neben der Verfügbarkeit spezifischer diagnostischer Verfahren ermöglicht dies auch den zeitnahen Einsatz interdisziplinärer Behandlungskonzepte.

Eine zentrale Bedeutung kommt der Volumentherapie zu. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit STEC-assoziiierter TMA/HUS konnte gezeigt werden, dass eine frühzeitige, sorgfältig gesteuerte Volumensubstitution das Risiko einer dialysepflichtigen akuten Nierenschädigung reduzieren kann. Bei Erwachsenen muss dieses Vorgehen hingegen differenzierter erfolgen, da Begleiterkrankungen wie Herzinsuffizienz oder vorbestehende Nierenerkrankungen die Flüssigkeitstherapie limitieren können.

Lässt sich eine Nierenersatztherapie trotz konservativer Maßnahmen nicht vermeiden, stehen grundsätzlich alle etablierten Dialyseverfahren zur Verfügung. Im Kindes- und Jugendalter sprechen die verfügbaren Daten eher für die Peritonealdialyse als bevorzugtes Verfahren.

Klinischer Fall

Die Bedeutung einer konsequenten differentialdiagnostischen Abklärung bei Patienten mit thrombotischer Mikroangiopathie zeigt der folgende Fall, der verdeutlicht, dass auch bei zunächst naheliegender infektiöser Genese alternative Ursachen frühzeitig berücksichtigt werden müssen, da hiervon die weitere Therapie entscheidend abhängt.

Bei einem achtjährigen Mädchen bestanden seit drei bis vier Tagen zunehmende abdominale Schmerzen, mit Erbrechen sowie eine ausbleibende Miktions. Bereits in den Wochen zuvor waren intermittierende Bauchschmerzen aufgetreten. Darüber hinaus berichteten die Eltern über eine aktuelle Gewichtszunahme sowie neu aufgetretene Lidödeme.

In der Anamnese fiel insbesondere eine im Februar 2026 aufgetretene thrombotische Mikroangiopathie auf, die im Rahmen eines regionalen Ausbruchsgeschehens als STEC-assoziierte TMA/HUS eingeordnet worden war, obwohl kein Erreger nachgewiesen worden werden konnte.

Bei Aufnahme präsentierte sich die Patientin in stabilem Allgemeinzustand. Das Körpergewicht betrug 25,1 kg (32. Perzentile), die Körpergröße 129 cm (44. Perzentile). Die Vitalparameter waren unauffällig (Temperatur 36,5 °C, Blutdruck 110/61 mmHg, Herzfrequenz 87/min, Sauerstoffsättigung 100 %). Klinisch zeigten sich lediglich diskrete Lidödeme, während der übrige körperliche Untersuchungsbefund unauffällig war.

Die Laboruntersuchungen ergaben das typische Bild einer thrombotischen Mikroangiopathie mit Thrombozytopenie, hämolytischer, Coombs-negativer Anämie, erhöhten Hämolyseparametern, Fragmentozyten im Blutausschuss sowie einem Anstieg der Retentionsparameter. Ergänzend zeigte die Urindiagnostik eine ausgeprägte Proteinurie und bestätigte in der Zusammenschau aller Befunde den klinischen Verdacht einer erneuten TMA.

Im Gegensatz zur ersten Präsentation fanden sich diesmal keinerlei Hinweise auf eine akute infektiöse Ursache. Gleichzeitig handelte es sich bereits um die zweite Episode einer thrombotischen Mikroangiopathie. Diese Konstellation ließ früh den Verdacht auf eine komplementvermittelte oder hereditäre TMA entstehen. Entsprechend wurde eine erweiterte Komplementdiagnostik einschließlich Stoffwechselanalytik eingeleitet und eine molekulargenetische Untersuchung veranlasst.

Noch vor Vorliegen der endgültigen Befunde wurde aufgrund der hohen klinischen Wahrscheinlichkeit einer komplementvermittelten Genese eine Therapie mit dem C5-Inhibitor Eculizumab (Epysqli™) begonnen. Die Applikation erfolgte an Tag 1 und Tag 7. Begleitend erhielt die Patientin bis zum Erreichen eines vollständigen Impfschutzes eine antibiotische Prophylaxe mit Penicillin zum Schutz vor Infektionen durch bekapselte Erreger, insbesondere *Neisseria meningitidis*.

Neben der spezifischen Therapie erfolgte eine konsequente supportive Behandlung mit Volumentherapie, Furosemid bei Oligurie sowie der Transfusion eines Erythrozytenkonzentrats bei ausgeprägter Anämie von 5,3 g/dl.

Bereits innerhalb weniger Tage zeigte sich unter der Therapie mit Eculizumab ein deutliches klinisches und laborchemisches Ansprechen. Insbesondere die Thrombozytenzahl, die Hämolyseparameter und der Hämoglobinwert normalisierten sich rasch. Auch die Nierenfunktion erholte sich kontinuierlich und war bis zur Entlassung nahezu vollständig wiederhergestellt. Lediglich eine Proteinurie bestand bei Entlassung noch. Die Therapie mittels C5-Inhibition wurde auch nach der Entlassung in die Häuslichkeit fortgesetzt.

Die molekulargenetische Diagnostik bestätigte schließlich den klinischen Verdacht. Es fand sich eine homozygote Deletion der Gene CFHR3 und CFHR1, die als Ursache der gestörten Regulation des alternativen Komplementsystems und damit der rezidivierenden komplementvermittelten TMA gewertet wurde. Dazu passend wurden in Faktor-H Antikörper nachgewiesen. Diese verursachen eine Blockade des hemmenden Faktors H und somit eine Aktivierung. Im Weiteren wird nun unter dem Schutz der C5-Blockade die Elimination des Antikörpers durch B-Zell Depletion angestrebt.

Der geschilderte Fall verdeutlicht, dass eine zunächst naheliegende Diagnose den differentialdiagnostischen Blick nicht einschränken darf. Selbst im Kontext eines regionalen STEC-Ausbruchsgeschehens und einer vermeintlich infektiösen Genese sollte bei jeder TMA eine strukturierte Ursachenabklärung erfolgen. Insbesondere rezidivierende Verläufe oder ein atypischer klinischer Verlauf müssen frühzeitig an eine komplementvermittelte oder hereditäre oder sekundäre TMA denken lassen. Die rechtzeitige Identifikation dieser Patienten ist von entscheidender Bedeutung, da nur so eine zielgerichtete Therapie mit u.a. Komplementinhibitoren wie Eculizumab eingeleitet und langfristige Organschäden verhindert werden können.

Abbildung 1:

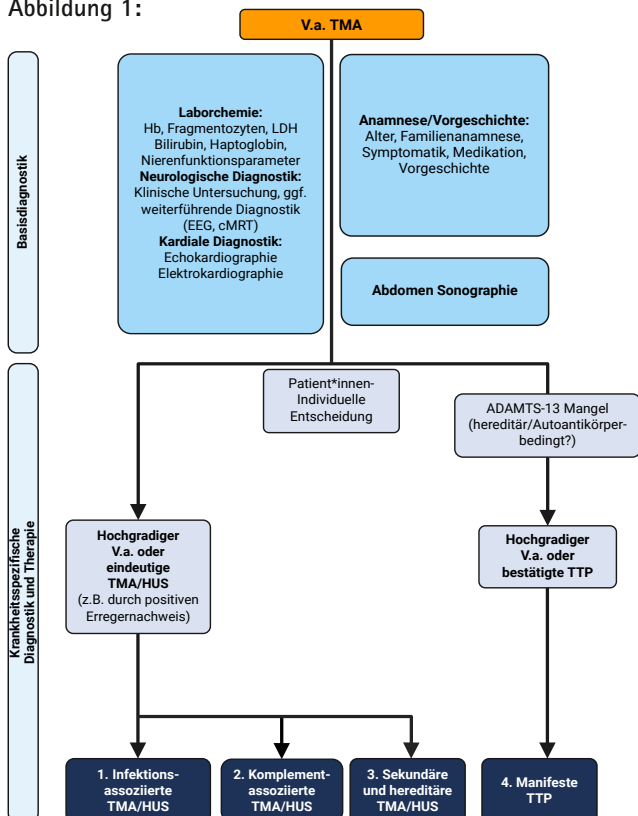
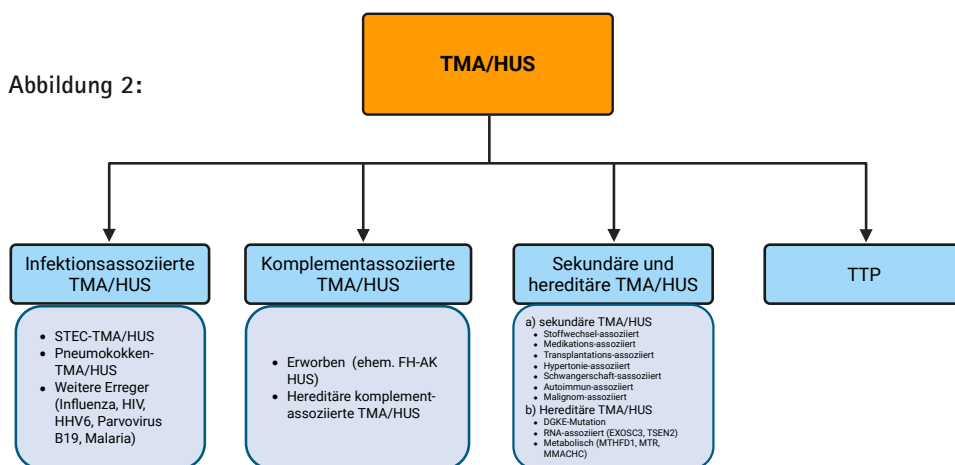


Abbildung 2:



Auch im hämatologischen Management empfiehlt die Leitlinie ein zurückhaltendes und symptomorientiertes Vorgehen. Die Indikation zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sollte sich nicht rein an Laborwerten orientieren, sondern unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik, der Komorbiditäten und geplanter invasiver Maßnahmen individuell gestellt werden.

Für die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten besteht ebenfalls keine generelle Empfehlung. Sie sollte auf Situationen mit relevanter Blutung oder unmittelbar bevorstehenden invasiven Eingriffen beschränkt bleiben, da eine routinemäßige Transfusion keinen gesicherten klinischen Vorteil zeigt.

Auch für antithrombotische Therapien konnte bislang kein eindeutiger Nutzen hinsichtlich Mortalität, neurologischer Komplikationen oder Dauer des Krankenhausaufenthaltes nachgewiesen werden. Entsprechend wird deren routinemäßiger Einsatz bei infektionsassoziiertem TMA/HUS derzeit nicht empfohlen.

Eine mögliche Ergänzung der supportiven Therapie stellt Rasburicase bei ausgeprägter Hyperurikämie dar. Beobachtungsstudien deuten auf günstige Effekte hinsichtlich der kurzfristigen und langfristigen Nierenfunktion hin. Aufgrund der bislang begrenzten Evidenz erfolgt der Einsatz jedoch weiterhin außerhalb der zugelassenen Indikation.

Mit dem besseren Verständnis der unterschiedlichen TMA-Subtypen rücken auch zunehmend ursachenspezifische Therapieansätze in den Fokus. Für die infektionsassoziierte TMA/HUS konnte bislang jedoch keine spezifische Behandlung etabliert werden, die den Verlauf der Erkrankung eindeutig verbessert.

Weder für die therapeutische Plasmapherese noch für eine C5-Komplementinhibition konnte in den bislang verfügbaren Studien ein konsistenter Nutzen hinsichtlich Dialysepflicht, neurologischer Komplikationen oder Mortalität nachgewiesen werden. Entsprechend spricht die Leitlinie derzeit keine generelle Empfehlung für den routinemäßigen Einsatz dieser Verfahren bei infektionsassoziiertem TMA/HUS aus.

Eine Ausnahme könnte die Pneumokokken-assoziierte TMA darstellen. Einzelne Fallserien berichten über günstige Verläufe

unter Komplementblockade. Aufgrund der bislang geringen Evidenz reicht die Datenlage jedoch nicht aus, um hieraus eine allgemeine Therapieempfehlung abzuleiten.

Deutlich anders sieht die Datenlage hier jedoch bei der komplementassoziierten TMA/HUS aus, da hier die frühe Therapie mit einer C5-Inhibition (z. B. mit Eculizumab) entscheidend für den Krankheitsverlauf ist. Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der als terminaler Komplementinhibitor wirkt. Er bindet spezifisch an den Komplementfaktor C5 und blockiert dessen

Spaltung, wodurch das Immunsystem geschützte körpereigene Zellen nicht länger zerstört. Eculizumab ist seit Juli 2023 in Deutschland und der EU auch als Biosimilar auf dem Markt. Epysqli™ steht als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung.

Besondere Aufmerksamkeit widmet die Leitlinie der antibiotischen Therapie bei Verdacht auf eine STEC-Infektion. Da insbesondere β -Laktam-Antibiotika die Produktion und Freisetzung von Shiga-Toxin fördern können, besteht die Gefahr einer Verstärkung der Krankheitsaktivität. Deshalb sollte bei Verdacht auf eine STEC-Infektion möglichst auf eine antibiotische Behandlung verzichtet werden.

Für andere infektiöse Ursachen der TMA gilt hingegen das Gegenteil: Hier richtet sich die Therapie konsequent nach dem nachgewiesenen Erreger sowie der lokalen Resistenzlage und sollte entsprechend den etablierten infektiologischen Standards erfolgen.

Auch neuere therapeutische Ansätze, darunter Shiga-Toxin-bindende Substanzen oder neutralisierende Antikörper, konnten bislang keinen überzeugenden klinischen Nutzen zeigen und haben daher derzeit keinen Stellenwert in der Routineversorgung.

Nachsorge: Langfristige Betreuung bleibt essenziell

Mit dem Überleben der akuten Erkrankung endet die Behandlung häufig nicht. Bis zu einem Drittel der Patienten entwickelt langfristige renale Folgeschäden. Proteinurie, arterielle Hypertonie sowie eine persistierende Einschränkung der Nierenfunktion gehören zu den häufigsten Residuen. Darüber hinaus können neurologische, gastrointestinale oder kardiovaskuläre Spätfolgen auftreten.

Vor diesem Hintergrund empfiehlt die Leitlinie eine strukturierte und regelmäßige nephrologische Nachsorge. Umfang und Häufigkeit der Kontrollen sollten sich am individuellen Krankheitsverlauf orientieren und möglichst an einem Zentrum mit Erfahrung in der Behandlung thrombotischer Mikroangiopathien erfolgen.

Besondere Bedeutung kommt außerdem der Transition vom Kindes- und Jugendalter in die Erwachsenenmedizin zu. Gerade Patienten mit chronischen Nierenfunktionsstörungen oder nach Nierentransplantation benötigen einen eng abgestimmten Übergang zwischen pädiatrischer und adulter nephrologischer Betreuung, um Wechsel in Therapie und Betreuung und somit langfristige Komplikationen zu vermeiden.

Fazit für die Praxis

Die neue altersübergreifende S3-Living-Guideline stellt einen wichtigen Meilenstein in der Versorgung von Patienten mit thrombotischen Mikroangiopathien dar. Erstmals werden Kinder, Jugendliche und Erwachsene innerhalb einer gemeinsamen evidenzbasierten Leitlinie berücksichtigt. Gleichzeitig vollzieht die Leitlinie den internationalen Wandel von einer rein syndromorientierten hin zu einer pathophysiologisch begründeten Klassifikation der Erkrankung.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dominik Müller
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Nephrologie und
Stoffwechselmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
<https://kinderklinik-gns.charite.de>

■ Clemens Eduard Weber
UKHD – Nierenzentrum Heidelberg
Innere Medizin X – Klinik für
Nephrologie
Im Neuenheimer Feld 162
69120 Heidelberg
<https://www.nierenzentrum-heidelberg.com>

S3-Leitlinie Hämolytisch-
urämisches Syndrom im Kindes- und
Erwachsenenalter – Living Guideline
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-002>

Die voll-endoskopische Bentall-Operation: Knochenschonender Ersatz der Aortenwurzel ohne Sternotomie

Aneurysmen der Aorta ascendens sind häufig asymptomatische Ausweitungen der Hauptschlagader, die unbehandelt mit Dissektion, Ruptur und mit einer hohen Sterblichkeit assoziiert sind. Ist neben der Aortenwurzel auch die Aortenklappe erkrankt, gilt die sogenannte „Bentall-Operation“ als Standardeingriff. Am Herzzentrum des Universitätsklinikums Bonn wird dieser Eingriff heute vollständig endoskopisch durchgeführt: sternotomiefrei, über eine nur etwa 4 cm lange rechtsanteriore Mini-Thorakotomie. Ein neuartiges vorgefertigtes biologisches klappentragendes Conduit vereinfacht die Operation zusätzlich und erlaubt zugleich spätere Valve-in-Valve-Prozeduren. Der Beitrag erläutert Indikationsstellung, Operationstechnik und Vorteile für die Patienten.

Einleitung

Ein Aortenaneurysma ist durch eine lokalisierte, abnormale Erweiterung oder Vorwölbung der Aortenwand gekennzeichnet, die das 1,5-fache des normalen Durchmessers überschreitet. Diese Schwächung der Arterienwand kann in jedem Segment der Aorta auftreten. Das eigentliche Risiko eines Aneurysmas liegt in den drohenden Komplikationen wie Dissektion und schlimmstenfalls Ruptur: ein medizinischer Notfall, der lebensbedrohlich ist. Das Rupturrisiko steigt mit der Größe des Aneurysmas. Die Operationsindikation wird aufgrund der bildgebenden Befunde gestellt, um eine drohende Dissektion oder Ruptur zu verhindern. Die Inzidenz der Aortendissektion liegt bei etwa 5 pro 100.000 Personenjahre (95 %-KI 3,0–8,3)¹ und ist ein akut lebensbedrohliches Krankheitsbild mit einer Sterblichkeit von 17–20 %. Aortenaneurysmen entstehen hauptsächlich auf dem Boden einer Arteriosklerose in Kombination mit einer arteriellen Hypertonie.

Ein isoliertes Aneurysma der Aorta ascendens präsentiert sich in aller Regel asymptomatisch und wird häufig als ein Zufallsbefund – meistens im

Rahmen einer Echokardiographie oder einer Computertomographie – diagnostiziert. Nur selten zeigt sich das Aneurysma selbst durch Verdrängung angrenzender Strukturen symptomatisch. Die meisten Patienten sind über Jahre beschwerdefrei.

Bezieht das Aneurysma die Aortenwurzel mit ein, ist häufig auch die Aortenklappe betroffen und muss im Rahmen der Operation ebenfalls versorgt werden. Oft resultiert aus der Dilatation der Wurzel eine Aortenklappeninsuffizienz; in diesem Fall kommt ein klappenerhaltender Wurzelersatz beziehungsweise eine Rekonstruktion der Klappe in Betracht (z. B. David-Operation). Umgekehrt weisen Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe (Aortenklappe mit nur zwei statt drei Klappentaschen) in etwa 40 % der Fälle ein begleitendes Aneurysma auf. Ist die Aortenklappe verkalkt und nicht rekonstruierbar, ist die Bentall-Operation indiziert: der kombinierte Ersatz von Aortenklappe, Aortenwurzel und proximaler Aorta ascendens durch eine klappentragende Gefäßprothese (Composite-Graft) mit Re-Insertion der zwei Koronarostien (siehe Abbildung 1).²

Risikofaktoren

Verschiedene hereditäre Bindegewebserkrankungen gehen mit einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysmen einher. Die bekanntesten sind das Marfan-Syndrom, das Loeys-Dietz-Syndrom und das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom – zudem weitere heritable thorakale Aortenerkrankungen (HTAD) sowie das Ullrich-Turner-Syndrom. Daneben prädisponieren angeborene strukturelle Anomalien wie die weiter oben genannte bikuspidale Aortenklappe oder eine Aortenisthmusstenose. Wichtigster modifizierbarer Risikofaktor ist die arterielle Hypertonie, wobei vor allem die systolischen Werte ausschlaggebend sind. Nikotinkonsum und die klassischen atherosklerotischen Risikofaktoren begünstigen zusätzlich die degenerative Erkrankung der thorakalen Aorta. Relevante Ansatzpunkte für die konsequente Prävention in der haus- und fachärztlichen Betreuung.



PD Dr. med.
Kaveh Eghbalzadeh



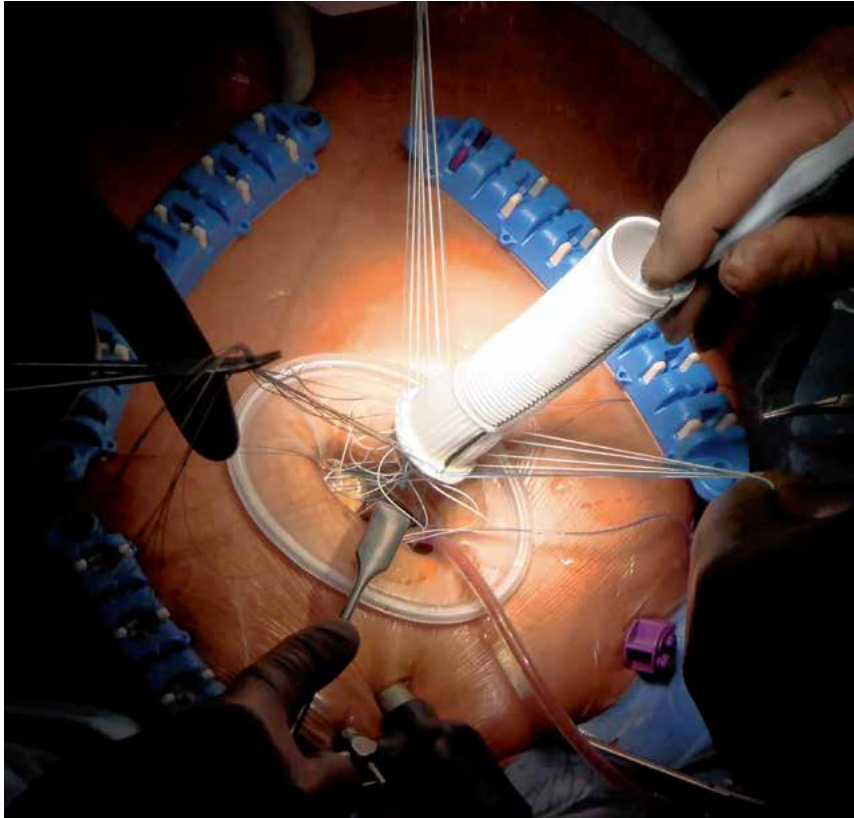
Prof. Dr. med.
Farhad Bakhtiary

Abbildung 1: Minimal-invasive Herzchirurgie



Das Herzzentrum Bonn ist führend auf dem Gebiet der minimal-invasiven und endoskopischen Herzchirurgie unter Leitung von Klinikdirektor Prof. Dr. Farhad Bakhtiary.

Abbildung 2: Die endoskopisch durchgeführte Bentall-Operation am Beispiel KONECT RESILIA Aortenklappen Conduit



Das biologische klappentragende Conduit kombiniert eine bovine Perikardklappe (Resilia-Gewebe) mit einer Gefäßprothese mit nachgebildeten Sinus Valsalvae. Ein etwa 4 cm langer Hautschnitt an der rechten Brustwand (anterolaterale Mini-thorakotomie) ermöglicht den chirurgischen Zugang.

Leitlinie und Indikationsstellung

Die aktuelle Leitlinie der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften EACTS/STS von 2024 versteht die Aorta erstmals als eigenständiges funktionelles Organ¹ und empfiehlt eine multiparametrische Indikationsstellung: Neben dem maximalen Durchmesser fließen Aortenphänotyp, Wachstumsrate, Körpergröße, Aortenelongation, Familienanamnese und genetische Risikokonstellation in die jeweilige Therapieentscheidung ein. Bei Aneurysmen der Aortenwurzel oder der Aorta ascendens ist der Eingriff ab einem Durchmesser von 55 mm empfohlen; bei bikuspidaler Aortenklappe mit Wurzelphänotyp gilt eine Obergrenze von 50 mm. Eine Elongation der Aorta ascendens über 110 mm ist als zusätzlicher Risikomarker zu berücksichtigen. Ist ohnehin eine Aortenklappenoperation geplant, empfiehlt die Leitlinie den gleichzeitigen Ersatz der dilatierten Aortenwurzel beziehungsweise Aorta ascendens bereits ab 45 mm (Klasse IIa, Evidenzgrad C).¹

Endoskopische Herzchirurgie: Operieren ohne Sternotomie

Der klassische Zugang zum Herzen ist die mediane Sternotomie (offene Operation mit chirurgischer

Längsdurchtrennung des Brustbeins in der Körpermitte). Die mediane Sternotomie gewährt dem Operateur zwar eine exzellente Ein- und Übersicht, bedeutet jedoch für den Patienten einen schweren operativen Eingriff und geht mit einer mehrwöchigen ossären Konsolidierungsphase mit entsprechender körperlicher Schonung und protrahierter Rekonvaleszenz einher.

Die endoskopische Behandlung (Abb. 1) erfolgt weniger invasiv und knochenschonend über eine etwa 4 cm lange rechtsseitige Mini-Thorakotomie im zweiten Interkostalraum (ICR). Von der „konventionellen“ minimal-invasiven Herzchirurgie unterscheidet sich die endoskopische Technik dadurch, dass der Chirurg nicht mehr direkt in das Operationsfeld blickt („direct vision“), sondern über eine hochauflösende 3D-Optik mit vergrößerter Darstellung arbeitet. Eingesetzt wird zudem lediglich ein weicher Geweberetraktor – auf das mechanische Aufspreizen der Rippen wird verzichtet, was postoperativ mit deutlich weniger Schmerzen und einer schnelleren Rekonvaleszenz assoziiert ist. Die Herz-Lungen-Maschine wird nur peripher angeschlossen, vorzugsweise perkutan über die Femoralgefäße. Die 3D-Kamera und die Chitwood-Klemme (spezielles chirurgisches Instrument für minimal-invasive Herzoperationen) werden über den ersten ICR eingeführt.

Eine anatomische Voraussetzung ist zu beachten: Der Aortendurchmesser vor dem Abgang des Truncus brachiocephalicus darf 40 mm nicht überschreiten. Andernfalls wird offen operiert, um den Aortenbogen mitversorgen zu können. Die endoskopische Adressierung des Aortenbogens ist derzeit Gegenstand der experimentellen Forschung am Herzzentrum der Universität Bonn. Eine Aortenklappeninsuffizienz stellt in unserem Setup dagegen keine Kontraindikation dar. In diesem Fall wird das Herz durch induziertes Kammerflimmern stillgelegt und die kardioplegische Lösung nach Eröffnung der Aorta direkt in die Koronarostien verabreicht.

Vom handgenähten Composite-Graft zum vorgefertigten Conduit

Klassischerweise wurde das für die Bentall-Operation benötigte klappentragende Conduit unmittelbar vor der Implantation am Nebentisch von Hand gefertigt: Der Operateur vernähte eine Klappenprothese mit einer Rohrprothese für die Aorta ascendens. Seit Kurzem steht mit dem KONECT RESILIA Aortenklappen Conduit (Edwards Lifesciences) erstmals ein vorgefertigtes biologisches klappentragendes Conduit zur Verfügung, das eine bovine Perikardklappe (Resilia-Gewebe) mit einer Gefäßprothese mit nachgebildeten Sinus Valsalvae kombiniert.³ Damit entfällt nicht nur der zeitaufwendige Konfektionierungsschritt im Operationssaal. Der breite, flexible Nahttring wurde eigens für den Wurzelersatz entwickelt, passt sich auch verkalkten oder unregelmäßigen Anuli an und verbessert so die Hämostase an der Aortenwurzel.

Bemerkenswert mit Blick auf die Zukunft: Wie bei der INSPIRIS RESILIA Aortenklappe kann im Rahmen einer späteren Valve-in-Valve-Prozedur eine möglichst großlumige Transkatheterklappe implantiert werden, ohne dass das Risiko einer Koronarobstruktion gegeben ist: Durch die Valsalva-Form der Prothese stehen die Koronarostien in ausreichendem Abstand zur Bioprothese – ein relevanter Vorteil gerade für jüngere Patienten, die sich für eine biologische Prothese entscheiden, um eine dauerhafte orale Antikoagulation zu vermeiden. Langzeitdaten zur Haltbarkeit des neuen Conduits stehen noch aus; das verwendete RESILIA-Gewebe kann in Aortenklappenposition jedoch bereits exzellente 10-Jahres-Daten vorweisen: Im COMMENCE-Trial betrug die Freiheit von struktureller Klappendegeneration (SVD) 97,9 %. Das vorgefertigte Conduit hat den Aortenwurzelersatz bereits spürbar vereinfacht. Das gilt für den klassischen Zugang über die Sternotomie ebenso wie für die endoskopische Operation.

Die Bentall-Operation: Operative Vorgehensweise

Nach Etablierung der extrakorporalen Zirkulation über die Leistengefäße wird die Aorta mit der Chitwood-Klemme abgeklemmt und die Kardioplegie appliziert – bei relevanter Aortenklappeninsuffizienz, wie beschrieben, nach Aortotomie selektiv über die Koronarostien. Sämtliche folgenden Schritte erfolgen endoskopisch unter 3D-Sicht.

Nach Aortotomie werden das Aneurysma und die erkrankte Aortenwurzel reseziert, die verkalkte Aortenklappe exziiert und der Anulus sorgfältig dekalzifiziert. Die Koronarostien werden mit einem umgebenden Saum aus Aortenwand als Buttons exziiert und mobilisiert.

Anschließend wird das beschriebene vorgefertigte biologische Conduit implantiert (Abb. 2): Es wird mit filzverstärkten Klappennähten im Anulus verankert, wobei sich der flexible Nahtring der individuellen Anatomie anpasst. Die Koronarbuttons werden in die Prothese reimplantiert – zunächst das linke Ostium etwa in Höhe des Prothesenäquators, immer an die Anatomie des jeweiligen Patienten angepasst. Als nächstes erfolgt die distale Anastomose von der Prothese hin zur Aorta ascendens. Aus Gründen der Übersicht wird zuletzt das rechte Ostium möglichst hoch implantiert, sodass die Koronararterien wieder physiologisch aus der neuen Wurzel austreten.

Nach sorgfältiger Entlüftung und Öffnen der Aortenklappe nimmt das Herz unter Reperfusion seine Tätigkeit wieder auf. Die Klappen- und Prothesenfunktion wird mittels transösophagealer Echokardiographie kontrolliert, die Herz-Lungen-Maschine entwöhnt und der Zugang schichtweise verschlossen. Der knöcherne Thorax bleibt bei dieser Technik vollständig intakt.

Klinische Ergebnisse

Dass der endoskopische Ersatz der Aorta ascendens und der Aortenwurzel sicher durchführbar ist, belegen von unserer Klinik publizierte Daten: In einer multizentrischen Serie von 44 konsekutiven Patienten traten weder im Krankenhaus noch innerhalb von 30 Tagen postoperativ Todesfälle auf; keine Operation musste auf eine invasive Sternotomie konvertiert werden.⁴ Auch die erste publizierte Serie total endoskopischer Bentall-Operationen bestätigt Machbarkeit und Sicherheit des Verfahrens.⁵ Für die Patienten bedeutet der Verzicht auf die Sternotomie weniger Schmerzen, eine frühere Mobilisation, den Wegfall der sternalen Belastungsrestriktionen sowie ein deutlich besseres kosmetisches Ergebnis. Gerade für berufstätige, jüngere und aktive Patienten verkürzt sich die Zeit bis zur Rückkehr in den Alltag erheblich. Mittlerweile wurden am Herzzentrum Bonn mehr als 100 Bentall-Eingriffe erfolgreich durchgeführt.

Fazit für die Praxis

Die endoskopische Bentall-Operation verbindet den etablierten Goldstandard des kombinierten Aortenklappen- und Aortenwurzelersatzes mit den Vorteilen eines knochenschonenden Zugangs und den Möglichkeiten eines modernen, Valve-in-Valve-fähigen biologischen Conduits. Für die zuweisende Praxis bedeutet das: Patienten mit einer dilatierten Aorta ascendens ab 45 mm, mit bikuspidaler Aortenklappe oder mit positiver Familienanamnese für Aortenerkrankungen sollten frühzeitig und nicht erst bei Erreichen der Interventionsschwelle an ein erfahrenes Zentrum überwiesen werden. So können Verlaufskontrollen standardisiert erfolgen und der richtige Operationszeitpunkt festgelegt werden, bevor eine Dissektion die Prognose bestimmt. Die minimal-invasive endoskopische Technik erleichtert vielen Patienten die Entscheidung für diesen unter Umständen lebensrettenden präventiven Eingriff.

Literatur

1. Czerny M, Grabenwöger M, Berger T, et al. EACTS/STS Guidelines for diagnosing and treating acute and chronic syndromes of the aortic organ. Eur J Cardiothorac Surg. 2024;65(2):ezad426.
2. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. Thorax. 1968;23(4):338–339.
3. DeRoo SC, Desai N, Grimm JC, Cannon B, Bavaria JE. In-Human Implantation of a Novel Biologic Valved Conduit for Aortic Root Replacement. Ann Thorac Surg. 2022;113(3):e21–e24.
4. Hamiko M, Salamate S, Nassari MA, et al. Totally Endoscopic Replacement of the Ascending Aorta and the Aortic Root including the Aortic Valve via Right Mini-Thoracotomy: A Multicenter Study. J Clin Med. 2024;13(9):2648.
5. Hamiko M, Eghbalzadeh K [...], Bakhtiary F Feasibility and safety of totally endoscopic Bentall procedure via right anterior mini-thoracotomy: Early experience. JTCVS Tech. 2026.

Informationen

■ Univ. Prof. Dr. med.
Farhad Bakhtiary
PD Dr. med. Kaveh Eghbalzadeh
Dr. med Saad Salamate
Klinik und Poliklinik für
Herzchirurgie
Herzzentrum Universitätsklinikum
Bonn
Venusberg-Campus 1, 53127 Bonn
<https://www.herzzentrum-bonn.de>
https://farhad-bakhtiary.de/endoskopische_bentall_operation.html

■ Weitere Informationen:
<https://www.edwards.com/healthcare-professionals/products-services/surgical-heart/konect-resilia>

Rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom: MajesTEC-3: Phase-III-Daten zu Teclistamab + Daratumumab im frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms

Einleitung

Die Therapie des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms (RRMM) hat sich in den vergangenen Jahren grundlegend verändert. Einen wesentlichen Anteil daran haben T-Zell-gerichtete Immuntherapien. Neben der CAR-T-Zelltherapie haben sich insbesondere bispezifische T-Cell-Engager als hochwirksame Behandlungsoption des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms etabliert¹⁻⁴.

Eine zentrale Rolle nimmt hierbei das B-Cell-Maturation-Antigen (BCMA) ein. BCMA wird vorrangig auf malignen Plasmazellen exprimiert und stellt daher ein besonders geeignetes Zielantigen dar. Neben BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien und Antibody-Drug-Conjugates (ADCs) wurden insbesondere BCMA/CD3-bispezifische Antikörper, wie beispielsweise Teclistamab, klinisch erfolgreich entwickelt.

Bispezifische Antikörper unterscheiden sich dabei in wichtigen Punkten von autologen CAR-T-Zelltherapien. Sie sind als unmittelbar verfügbare „off-the-shelf“-Therapie einsetzbar und erfordern weder Leukapherese noch einen individuellen Herstellungsprozess, müssen allerdings wiederholt verabreicht werden, um ihre maximale Wirksamkeit zu erzielen. Daneben eignen sich bispezifische Antikörper gut als Kombinationspartner mit anderen Substanzklassen, z. B. monoklonalen Antikörpern, um synergistische anti-Tumoreffekte zu erzeugen und die Effektivität zu erhöhen.

Die ersten klinischen Daten mit bispezifischen Antikörpern wurden überwiegend bei stark vorbehandelten Patienten gewonnen. In dieser Situation zeigte Teclistamab auch bei intensiv vorbehandelten und mehrfach refraktären Patienten hohe Ansprechraten und zum Teil langanhaltende Remissionen bei Verwendung als Monotherapie¹.

Somit stellt sich natürlicherweise die Frage, ob die hohe Wirksamkeit dieser Substanzklasse durch einen früheren Einsatz im Krankheitsverlauf weiter verbessert werden kann. Während für BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapien bereits randomisierte Phase-III-Studien eine Überlegenheit gegenüber etablierten Standardregimen im frühen Rezidiv gezeigt hatten⁵, fehlten bislang entsprechende

randomisierte Daten für bispezifische T-Cell-Engager. Mit der MajesTEC-3-Studie wurden nun erstmals randomisierte Phase-III-Daten zu einer Therapie mit einem bispezifischen Antikörper im frühen Myelomrezidiv nach ein bis drei vorausgegangenen Therapielinien veröffentlicht. Untersucht wurde die Kombination aus dem bispezifischen Antikörper gegen BCMA/CD3 Teclistamab und dem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab im Vergleich zu etablierten Standard Tripletregimen⁶.

Die Studie adressiert damit die wichtige Frage, welchen Stellenwert eine BCMA-basierte bispezifische Antikörpertherapie in der Behandlung des frühen Myelomrezidivs, im Vergleich zu etablierten Standardtherapien besitzt.

Studiendesign der MajesTEC3-Studie

Bei der MajesTEC-3-Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, offene, randomisierte Phase-III-Studie. Eingeschlossen wurden Patienten mit Multiplem Myelom nach einer bis drei vorherigen Therapielinien, die bereits einen Proteasominhibitor und Lenalidomid erhalten hatten und eine dokumentierte Progression während oder nach der letzten Therapie aufwiesen. Bei Patienten mit nur einer Vortherapie war eine Lenalidomid-Refraktärität obligat. Patienten mit Refraktärität gegenüber Anti-CD38-Antikörpern (nicht jedoch Patienten mit alleiniger vorheriger Exposition) waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Zwischen Oktober 2021 und September 2023 wurden insgesamt 587 Patienten in die Studie eingeschlossen und 1:1 auf die Behandlungsarme randomisiert. Insgesamt wurden 291 Patienten in den experimentellen Therapiearm bestehend aus Teclistamab und Daratumumab randomisiert, wohingegen 296 Patienten eine Standardtherapie aus entweder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason oder Daratumumab, Bortezomib und Dexamethason erhalten sollten (Entscheidung der Prüfarzte). Tatsächlich behandelt wurden 283 bzw. 290 Patienten (DPD, 90,7 % aller behandelten Patienten und DVD, 9,3 % im Kontrollarm). Teclistamab wurde wie bereits etabliert mit einem Step-up-Dosing (0,06 mg/kg und 0,3 mg/kg) unter Verwendung üblicher Prämedikation verabreicht und dann



OA Dr. med. Raphael Teipel

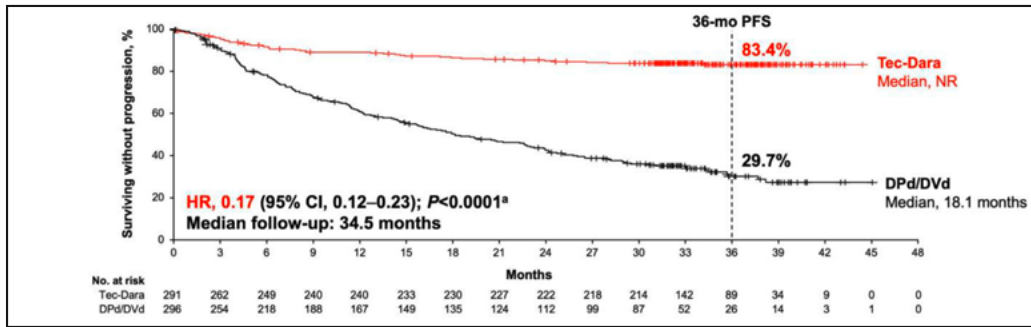


Abbildung 1: Progressions-
freies Überleben (PFS)

zunächst mit wöchentlicher Gabe von 1,5 mg/kg in den Zyklen 1 und 2 weiter verabreicht. Ab Zyklus 3 wurde die Zieldosis von 3 mg/kg alle 14 Tage und ab Zyklus 7 einmal monatlich gegeben. Die Verabreichung von Daratumumab und den Vergleichstherapien DPd und DVd erfolgte nach üblichem Standard. Generell war die Therapie bis zum Progress, Tod oder bis zum Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen geplant.

Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Zu den zentralen sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die Gesamtansprechrate (ORR), die Rate an Komplettremission, die MRD-Negativitätsrate (gemessen mittels NGS (next generation sequencing), Sensitivität: 10^{-5}) und das Gesamtüberleben (OS).

Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 64 Jahre (Spanne: 25–88). Im Median waren die Patienten mit zwei Therapielinien vorbehandelt (einschließlich eines Proteasomeninhibitors und eines IMiD) und hierbei zu einem überwiegenden Teil refraktär gegenüber der IMiD-haltigen Vortherapie (85,2 %). Demgegenüber waren lediglich 5,3 % aller Patienten mit einem anti-CD38-Antikörper vorbehandelt. Ein zytogenetisches Hochrisikoprofil, definiert durch das Vorliegen einer del(17p), t(4;14) oder t(14;16), lag bei 35,9 % der auswertbaren Patienten vor. Die weiteren Basis-Charakteristika waren zwischen den beiden Gruppen weitgehend ausgeglichen verteilt.

Ergebnisse

Die Behandlung mit Teclistamab und Daratumumab zeigte hinsichtlich der Wirksamkeit einen klaren Vorteil im Vergleich zu DPd/DVd. Die ORR unter Tec/Dara war mit 89,0 % höher als im Vergleichsarm (75,3 %), einschließlich einer deutlich höheren sCR/CR-Rate (CR-Rate: 81,8 % vs. 32,1 %). In

beiden Armen wurde ein schnelles Ansprechen mit einer medianen Zeit bis zum ersten Ansprechen von 1,2 Monaten erreicht.

Auch hinsichtlich des Erreichens einer MRD-Negativität zeigte sich ein deutlicher Vorteil im experimentellen Arm. Insgesamt konnte bei 58,4 % der Patienten unter Tec/Dara eine MRD-Negativität erreicht werden. Im Vergleich dazu lag der Anteil an MRD-negativen Patienten unter Standardtherapie bei 17,1 %.

Der primäre Endpunkt der MajesTEC-3-Studie wurde bereits bei der ersten geplanten Interimsanalyse erreicht. Das Risiko für Progression oder Tod war unter Teclistamab–Daratumumab gegenüber DPd/DVd um 83 % reduziert (HR 0,17; 95%-KI 0,12–0,23; $p < 0,001$). Das berechnete 36-Monats-PFS lag bei 83,4 % (95% KI 78,2–87,4) für Tec/Dara versus 29,7 % (95% KI 23,6–36), vgl. Abbildung 1. Das mediane PFS war unter Tec/Dara noch nicht erreicht, unter DPd/DVd betrug es 18,1 Monate. Der PFS-Vorteil zeigte sich über alle untersuchten präspezifizierten und klinisch relevanten Subgruppen hinweg, unter anderem unabhängig von Alter, Anzahl der Vortherapien, ISS-Stadium und zytogenetischem Risiko.

Auch im Gesamtüberleben zeigte sich eine statistisch hoch signifikante Überlegenheit im experimentellen Arm (Abbildung 2). Das berechnete 36-Monats OS lag bei 83,3 % unter Tec/Dara gegenüber 65,0 % unter DPd/DVd ($p < 0,0001$) mit einem sich ab ca. sechs Monaten andeutenden Plateau der Überlebenskurve. Allerdings findet sich ebenfalls eine Häufung früher Todesfälle mit einem Kreuzen der Überlebenskurven nach etwa 10 Monaten, welches auf die Häufung früher Todesfälle (vor allem bedingt durch Infektionen) im Tec/Dara-Arm zurückzuführen ist. Dies wird im kommenden Abschnitt nochmals differenziert betrachtet. Insgesamt lag die mediane Behandlungsdauer bei

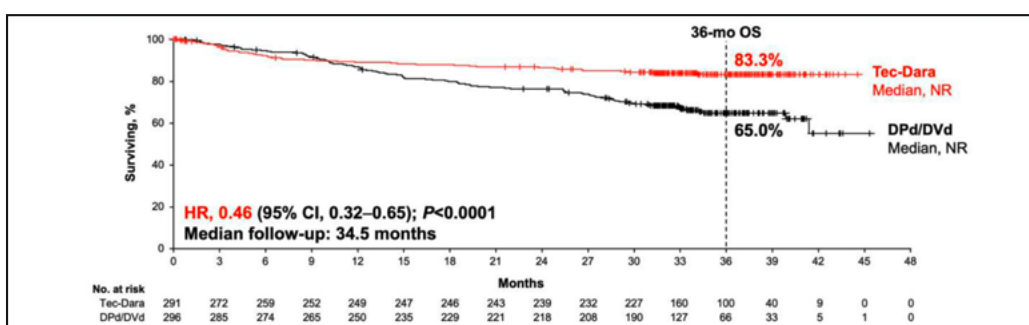
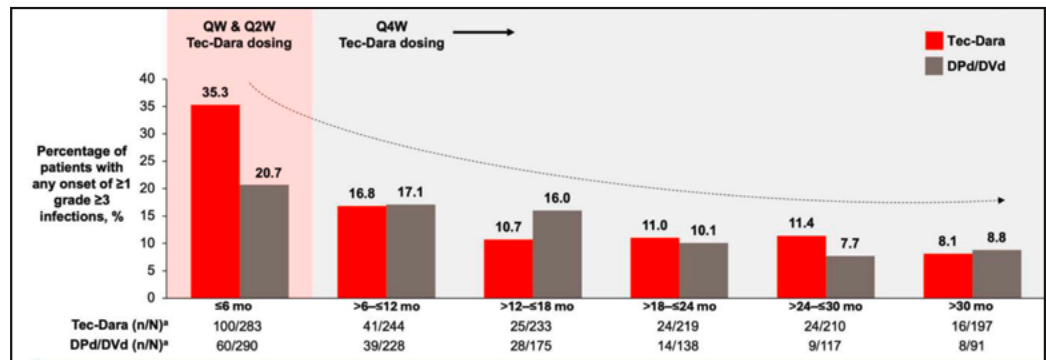


Abbildung 2:
Gesamtüberleben (OS)

Abbildung 3:
Auftreten von
≥ Grad 3 Infektionen
im zeitlichen Verlauf



32,4 Monaten unter Tec/Dara gegenüber 16,1 Monaten im Kontrollarm. Zum Daten-Cut-off am 1. August 2025 befanden sich noch 71,0 % gegenüber 28,3 % der Patienten unter der jeweiligen Studienbehandlung.

Generell zeigte sich in beiden Armen ein vergleichbar häufiges Auftreten von hämatologischen Toxizitäten. Eine Neutropenie Grad 3/4 trat bei 75,6 % unter Tec/Dara versus 78,6 % unter DPd/DVd auf, höhergradige Thrombozytopenien (Grad 3/4) lagen bei 19,4 % versus 23,4 %. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome, CRS) als klassenspezifische Nebenwirkung T-Zell-gerichteter Therapien trat in 60,1 % aller Patienten unter Tec/Dara auf, davon waren 44,2 % Grad 1 und 15,9 % Grad 2. Bei keinem Patienten trat ein höhergradiges CRS auf. Das Auftreten eines Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms, kurz ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), war äußerst selten (insgesamt 1,1 %, 1 Fall mit Grad 4 Toxizität).

Zu den klinisch relevantesten Nebenwirkungen unter BCMA-gerichteten bispezifischen Antikörpertherapien zählen Infektionen. In der MajesTEC-3-Studie traten Infektionen jeglichen Grades bei 96,5 % gegenüber 84,1 % aller Patienten auf. Schwere Infektionen (Grad 3/4) waren ebenfalls relevant (54,1 % vs. 43,4 %). Daneben wurde eine höhere Zahl tödlicher Infektionen bei 13 Patienten (4,6 %) unter Teclistamab-Daratumumab und bei vier Patienten (1,4 %) im Kontrollarm beobachtet. Zwölf der 13 infektionsbedingten Todesfälle im experimentellen Arm ereigneten sich innerhalb der ersten sechs Monate und vor der Implementierung verstärkter Empfehlungen zur stringenten und regelmäßigen intravenösen Immunglobulin-Substitution (IVIG), die heute bei der Anwendung BCMA-gerichteter bispezifischer Antikörper zu einem elementaren Teil der notwendigen Supportivtherapie zählt. Von den beschriebenen 12 Patienten hatten 9 keine Immunglobulin-Behandlung erhalten. Im Verlauf der Therapie nach ca. 6 Monaten glichen sich die Raten an schweren Infektionen in beiden Armen an (Abbildung 3).

Insgesamt erhielten 87,3 % der Patienten unter Tec/Dara mindestens eine Dosis IVIG im Verlauf der Studie im Vergleich zu 44,8 % im Kontrollarm.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden bei 70,7 % (Tec/Dara) beziehungsweise 62,4 % (DPd/DVd) dokumentiert. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren mit 4,6 % vs. 5,5 % dagegen vergleichsweise selten. Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse während der Behandlung wurden bei 7,1 % versus 5,9 % beobachtet.

Fazit für die Praxis

Mit den Ergebnissen der MajesTEC-3-Studie wurde erstmalig in einer randomisierten Phase-III-Studie die Wirksamkeit eines BCMA/CD3-gerichteten bispezifischen Antikörpers im Vergleich zu etablierten Standardtherapien beim Multiplen Myelom gezeigt. Die Kombinationstherapie aus Teclistamab und Daratumumab hat bei frühem Einsatz im rezidierten Multiplen Myelom nach 1–3 Vortherapien einen klaren Vorteil im PFS und OS bewiesen und kann damit als eine der neuen Standardtherapien in der Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms angesehen werden. Auf Grundlage der Daten der MajesTEC-3-Studie erfolgte im August 2026 die Zulassung der Tec/Dara-Kombination durch die EMA für die Behandlung von Patienten mit Multiplen Myelom nach einer Vortherapie.

In Zukunft werden weitere Analysen auch zeigen müssen, inwieweit sich die aktuellen Daten für die immer größer werdende Klientel an anti-CD38-exponierten bzw. refraktären Patienten übertragen lassen. Weiterhin wird untersucht werden müssen, ob die Therapie zeitlich begrenzt durchgeführt werden kann.

Für die Anwendung in der täglichen Praxis ist weiterhin ein konsequentes Supportivmanagement erforderlich, um mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen, allen voran Infektionen, ausreichend zu adressieren. Die Daten unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen und konsequenten Infektionsprophylaxe, der Überwachung von Immunglobulinspiegeln sowie einer regelmäßigen Immunglobulin-substitution zur Vermeidung schwerer Infektionen. Daneben macht das regelmäßige Auftreten eines CRS in der frühen Behandlungsphase weiter eine Überwachung der Patienten sowie die Verzahnung des ambulanten mit dem (teil)-stationärem Sektor notwendig, um die Therapie sicher und effektiv einsetzen zu können.

Literatur:

- Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2022;387(6):495–505. doi: 10.1056/NEJMoa2203478.
- Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med.* 2023;29(9):2259–2267. doi: 10.1038/s41591-023-02528-9.
- Bumma N, Richter J, Jagannath S, et al. Linvoseltamab for Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2024;42(22):2702–2712. doi: 10.1200/JCO.24.01008.
- Chari A, Touzeau C, Schinke C, et al. Safety and activity of talquetamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MonumentAL-1): a multicentre, open-label, phase 1–2 study. *Lancet Haematol.* 2025;12(4):e269–e281. doi: 10.1016/S2352-3026(24)00385-5.
- San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2023;389:335–347. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.
- Costa LJ, Bahlis NJ, Perrot A, et al. Teclistamab plus Daratumumab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2026;394(8):739–752. doi: 10.1056/NEJMoa2514663.

Informationen

■ OA Dr. med. Raphael Teipel
Hämatologie, Zelltherapie und
Medizinische Onkologie
Medizinische Klinik und Poliklinik I
Klinikdirektor Prof. Dr. med.
Martin Bornhäuser
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
www.uniklinikum-dresden.de

Diagnostik und Therapie der Vitiligo

Zusammenfassung der aktuellen S2k-Leitlinie

Vitiligo ist eine durch fleckenartigen Pigmentverlust gekennzeichnete, autoimmun bedingte häufige Dermatose, deren Ursache die Zerstörung von Melanozyten ist. Klinisch zeigt sich die Erkrankung durch weiße Flecken an der Haut (Weißfleckenerkrankung). Somatische und psychische Begleiterkrankungen kommen vermehrt vor. Im August 2026 wurde die neue S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Vitiligo“ veröffentlicht. Mit aktualisierten Empfehlungen soll sie dazu beitragen, die Versorgung von Menschen mit Vitiligo in Deutschland zu verbessern.

Einleitung

Die neue S2k-Vitiligo-Leitlinie ist ein Update und Upgrade der vorherigen S1-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Vitiligo und ist auf dem Portal der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. abrufbar unter <https://www.awmf.org>. Sie basiert auf der interdisziplinären Arbeit von Experten und Vertretern aus 10 Fachgesellschaften, Arbeitskreisen und den wichtigsten Patientenorganisationen. Federführend war die Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG).

Eine exakte Klassifizierung der Vitiligo in Subtypen ist Grundvoraussetzung für jede erfolgreiche Therapie. Daher soll eine genaue Einteilung der Vitiligo in nicht-segmentale Vitiligo (NSV), segmentale Vitiligo (SV) und nicht klassifizierbare Vitiligo zur Prognoseeinschätzung und Therapieplanung

erfolgen. Vormalig galt die gemischte Vitiligo (gleichzeitiger Befall der Haut mit symmetrisch, also beidseitig verteilten Depigmentierungen und solchen mit einseitiger Verteilung) als eigene Gruppe. Diese Form zeigt aber ein ähnliches therapeutisches Ansprechen wie die NSV. Wichtig ist, dass die SV in eine NSV übergehen kann.

Die Vitiligo gilt als Autoimmunerkrankung mit T-Zell (CD8+)-vermittelter Zerstörung der Melanozyten (1). Dieser zentrale Immunpathomechanismus ist bei der NSV am besten charakterisiert, und dieser Vitiligo-Subtyp zeigt auch die stärkste genetische Prädisposition zu weiteren Autoimmun-, aber auch anderen entzündlichen Erkrankungen unterschiedlicher Organe. Am ausgeprägtesten ist die Assoziation mit der Autoimmunthyreoiditis.

Aufgrund der ausgeprägten Assoziation zwischen Vitiligo und Autoimmunthyreoiditis sollen daher das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH)

Abbildung 1

Patientenfragebogen zu Angststörung (GAD-2)

Wie oft fühlten Sie sich in den <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1 Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung	☐	☐	☐	☐
2 Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren	☐	☐	☐	☐

Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-2)

Wie oft fühlten Sie sich in den <u>letzten 2 Wochen</u> durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1 Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	☐	☐	☐	☐
2 Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	☐	☐	☐	☐

Screening auf generalisierte Angsterkrankung und Depression mithilfe der 2-Item-Fragebögen GAD-2 und PHQ-2.



Prof. Dr. med. Markus Böhm

Vereinfachte Übersicht über die Behandlungsoptionen bei Vitiligo gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie.

Non-segmentale Vitiligo	Topisch: Ruxolitinib, Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren	Chirurgie	Depigmentierung: Monobenzon, Kryotherapie Pigmentlaser, Trichloressigsäure
	Phototherapie: Ganzkörper-NB-UVB, gezielte Lichttherapie		
	Systemisch: Kortikosteroide, JAK-Hemmer in Zulassung, Antioxidantien		
	Kombinationen: topisch / systemisch / Phototherapie		
Segmentale Vitiligo	Topisch: Kortikosteroide, Calcineurininhibitoren		
	Gezielte Phototherapie: Excimer-Laser oder -Lampe		
	Systemisch: Kortikosteroide		
	Kombinationen: topisch / systemisch / gezielte Phototherapie		
Supportive Maßnahmen: Shared Decision-Making, Patientenorganisationen, Vermittlung psychotherapeutischer Interventionen			

und anti-Thyreoperoxidase-Antikörper einmalig initial bei Diagnosestellung bestimmt werden. Da der Antikörperrnachweis einer manifesten Autoimmunthyreoiditis vorausgehen kann, sollte TSH je nach Verlauf/bei Verdacht auf Schilddrüsenerkrankungen kontrolliert werden. Bei Hinweisen auf assoziierte Autoimmunerkrankungen (z. B. aus der Eigen- oder Familienanamnese, körperlichen Untersuchung oder auffälligen Laborparametern) sollten weitere spezifische Antikörper bestimmt werden. Bei Vorliegen mehrerer Autoimmunerkrankungen ist in der Regel eine weitere interdisziplinäre Abklärung anzuraten. Aufgrund möglicher therapeutischer Synergien sollten bei der Therapieplanung komorbide Hauterkrankungen berücksichtigt werden. Das betrifft auch Komponenten des metabolischen Syndroms, deren Häufigkeit bei Patienten mit Vitiligo erhöht zu sein scheint.

Leitliniengerechte Diagnostik

Die Bestimmung der Ausdehnung der Vitiligo sollte klinisch anhand der befallenen Körperoberfläche („body surface area“, BSA) in % erfolgen oder mit einem validierten Score. Der VASI (Vitiligo Area Scoring Index) ist in vielen Studien und Expertenzentren zwar ein häufig eingesetztes Instrument, aber für weniger spezialisierte Kollegen nicht sicher und reproduzierbar anwendbar. Die Neunerregel mit Bestimmung der betroffenen BSA in % ist einfach, wobei die Handfläche des Patienten plus der volaren Fingerseiten 1% BSA entspricht, die volare Zeigefingerfläche 0,1% BSA und die volare Fläche des Zeigefingerendgliedes 0,03% BSA („fingertip unit“). Zur besseren Darstellung von Vitiligoherden sollte hierbei die Wood-Licht-Untersuchung erfolgen, die gerade bei Menschen mit niedrigen Hautphototypen die befallene Haut und Aktivitätszeichen besser sichtbar macht. Zur Dokumentation von Zielläsionen und des Verlaufs kann eine standardisierte Photographie erwogen werden.

Basierend auf dem zeitlichen Verlauf der objektiv gemessenen Vitiligoausdehnung sollte eine Unterscheidung in eine stabile (keine Veränderung innerhalb von 12 Monaten), aktive und rapid progressive Erkrankung (Auftreten vieler neuer und/oder die bedeutsame Vergrößerung bestehender Vitiligoherde innerhalb von 3 Monaten) erfolgen. Zur Einschätzung der Aktivität der Erkrankung sollte eine klinische Untersuchung auf Konfetti-Läsionen (kleine 1–3 mm große Vitiligostellen), hypochrome Ränder, erythematöse Ränder (inflammatorische Vitiligo) und Anwesenheit eines Koebner-Phänomens erfolgen (isomorpher Reizeffekt, d. h., Triggerung von Vitiligoherden durch Traumata wie mechanische Irritation).

Psychosoziale Belastung

Die psychosoziale Komorbidität bei Menschen mit Vitiligo haben wir in einem Positionspapier zur allgemeinen Awareness der Ärzte hervorgehoben (2). Aufgrund der erhöhten Prävalenz psychosozialer Belastungen und psychischer Komorbidität bei Vitiligo sollte daher ein initiales Screening in die Routineversorgung integriert werden. Basierend auf der bekannten psychischen Komorbidität bei Vitiligo sollte eine Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität (QoL, „quality of life“) und ein Screening auf Angststörung und Depressionen erfolgen. Optional können die hautgenerische QoL, das Wohlbefinden und die erlebte Stigmatisierung erfasst werden. Für die von Vitiligo betroffenen Patienten hat das Screening auf Angsterkrankung und Depression mit den 2-Item-Fragebögen „Generalisierte Angststörung-2“ (GAD-2) und „Patient Health Questionnaire-2“ (PHQ-2) große praktische Relevanz. Beide Instrumente sind frei verfügbar (www.dermavalue.com), können sehr schnell von Patienten ausgefüllt werden und lassen sich leicht auswerten. Höhere Werte stehen dabei für stärkere Beschwerden; ein Trennwert von ≥ 3 wurde für das Screening als optimal beschrieben (Abb. 1).

Therapie der Vitiligo

Für die Vitiligo stehen eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, die sich vereinfacht in topische und systemische Therapien, Phototherapien (Ganzkörper-Therapie und gezielte Therapien), Kombinationen und supportive Maßnahmen gliedern lassen (Abb. 2). Chirurgische Maßnahmen und die Depigmentierung sind Einzelfällen vorbehalten. Alle Maßnahmen unterliegen einer individuellen Betrachtung des konkreten Einzelfalls bei der Therapieentscheidung. Dazu gehören nach korrekter Klassifikation der Vitiligo die Vereinbarung eines Therapieziels (Repigmentierung, Stabilisierung, Depigmentierung), welches im Rahmen der partizipativen Entscheidungsfindung („shared decision-making“) zusammen mit dem Patienten festzulegen ist. Dabei sind Alter, Hautphototyp, Aktivität, Ausdehnung, Lokalisation, ggf. somatische Beschwerden, Komorbidität, psychosoziale Belastung (auch in Bezug auf die Lokalisation der Vitiligoherde), Vorbehandlungen, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie zu berücksichtigen.

Topische Therapien

Die topische Therapie mit Ruxolitinib, einem Januskinase (JAK)-Inhibitor, stellt als erste in Europa im April 2023 zugelassene und zielgerichtete

Therapie einen Fortschritt in der Versorgung von betroffenen Patienten dar. Gemäß der neuen S2k-Leitlinie soll bei Patienten mit NSV und vorhandener Gesichtsbeteiligung ab dem 12. Lebensjahr Ruxolitinib-Creme als Erstlinientherapie angeboten werden. Patienten sollen bezüglich der Applikationsmenge umfassend informiert werden. Es sollte eine Dokumentation vor der Behandlung und im Verlauf erfolgen. Die Repigmentierung braucht aufgrund der Pathophysiologie der Vitiligo (Verlust der Melanozyten und Repigmentierung durch Aktivierung von Melanozyten und deren Stammzellen mit nachfolgender langsamer Wanderung in die depigmentierte Haut) Zeit. Wenn die behandelten Areale nach einem Jahr mit mehr als 25%iger Repigmentierung angesprochen haben, kann mit Ruxolitinib-Creme dort weiterbehandelt werden. Das Gesicht spricht auf die Behandlung bei den meisten Patienten am besten an, und jeder 2. Patient erzielt bei konsequenter Anwendung zweimal pro Tag (gemäß den Ergebnissen der Zulassungsstudien) eine mindestens 75%ige Repigmentierung (Gesichtsbefall F-VASI75, nach 52 Wochen, TRuE-V1/TRuE-V2). Die Zulassung der Ruxolitinib-Creme für Vitiligo basiert auf den beiden pivotalen, placebokontrollierten Phase-III-Studien TRuE-V1 und TRuE-V2.

Andere topische Therapien wie z. B. topische Kortikosteroide (TCS) rücken zunehmend in den Hintergrund. Sie können zur Repigmentierung lokalisierter Vitiligoherde und Stabilisierung einer aktiven Vitiligo mit limitierter Ausdehnung im extrafazialen Bereich außerhalb der Intertrigines eingesetzt werden. Um unerwünschte Wirkungen zu vermeiden, soll eine begrenzte Anwendungsdauer über 4–6 Monate mit moderner Klasse III TCS mit geringem atrophogenen Risiko nicht überschritten werden. TCS können auch für Kinder mit Vitiligo im extrafazialen Bereich eingesetzt werden, wobei auch hier die unerwünschten Nebenwirkungen zu bedenken sind.

Topische Calcineurin-Inhibitoren (TCI) sind ausschließlich für die atopische Dermatitis in der Anwendung 2 x tgl. zugelassen und können daher bei Vitiligo nur außerhalb des Zulassungsbereichs, also „off-label“ eingesetzt werden. Bei fehlender Gesichtsbeteiligung im Fall einer NSV, bei SV und bei Patienten jünger als 12 Jahre können sie als Erstlinientherapie eingesetzt werden, bei SV in Kombination mit gezielter Lichttherapie. Zur Vermeidung von Rezidiven kann die Behandlung proaktiv zweimal in der Woche erfolgen.

Phototherapie

Die ärztlich gesteuerte Phototherapie bei Vitiligo wird als eine seit vielen Jahrzehnten gut etablierte und sichere Therapieoption angesehen.

Für ein erhöhtes Photokarzinogeneserisiko gibt es keine wissenschaftlichen Hinweise.

Zur Behandlung einer generalisierten, rasch progredienten oder auf topische Therapien nicht ausreichend ansprechenden Vitiligo soll, wenn möglich, eine Phototherapie mit Schmalband UVB (NB UVB) durchgeführt werden. Die Phototherapie kann prinzipiell in Abhängigkeit vom Einzelfall auch bei Kindern ab einem Mindestalter von 6 Jahren erfolgen. Zur Steigerung der Wirksamkeit soll eine Kombination mit anderen topischen oder systemischen Therapien erwogen werden.

Gezielte Phototherapien bieten den Vorteil der alleinigen Bestrahlung der befallenen depigmentierten Vitiligoareale unter Schonung der gesunden, normal pigmentierten Haut.

Bei Unverträglichkeit oder fehlender Besserung auf eine Kombinationstherapie mit NB UVB oder gezielter Phototherapie mit TCS oder TCI innerhalb von 3–6 Monaten kann bei hohem Leidensdruck der Patienten eine Kombinationstherapie mit topischem Ruxolitinib erwogen werden.

Medikamentöse Systemtherapie

In der Literatur sind eine Reihe von systemischen Therapieoptionen beschrieben, für die es allerdings bis jüngst kaum prospektive und

randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) gab. Für Patienten (Erwachsene und Kinder) mit rasch progressiver NSV kann eine orale Minipulstherapie (OMP) mit 2–4 mg Dexamethason oder anderen Kortikosteroiden in Äquivalenzdosen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen in der Woche, gefolgt von 5 therapiefreien Tagen über 3 Monate, zur Krankheitsstabilisierung erwogen werden. Auf typische unerwünschte Wirkungen systemischer Kortikosteroide soll hingewiesen werden und die Therapie muss unter regelmäßigen ärztlichen Kontrollen erfolgen. Im Kindesalter sollte die Entscheidung über eine orale Minipulstherapie auf einer besonders sorgfältigen individuellen Abwägung von Nutzen und potenziellen Nebenwirkungen im Hinblick auf das kindliche Wachstum und die Entwicklung basieren.

Chirurgische Verfahren

Chirurgische Verfahren bilden seit Jahrzehnten als „Zellersatzbehandlung“ depigmentierter Hautareale eine Therapieoption als langfristige Repigmentierungsstrategie, werden allerdings in Deutschland vorwiegend aus regulatorischen Hürden und aus Gründen der üblicherweise fehlenden Kostenerstattung so gut wie gar nicht angewandt. Die aktuelle S2k-Leitlinie (3) beschreibt im Hintergrundtext die in Frage kommenden chirurgischen Verfahren, die allesamt zeitaufwendig sind. Wichtig sind neben einer strengen Patientenauswahl eine ausreichende Erfahrung aller Behandler beim Einsatz solcher Therapien.

Depigmentierung nur als Ultima ratio

Die Depigmentierung stellt nur bei Versagen aller bisherigen Therapien eine Option dar. Ihr Ziel ist es, die verbliebenen Melanozyten in der noch pigmentierten Resthaut vollständig zu zerstören. Für eine solche Maßnahme kommen daher nur Menschen mit weit ausgehnter, also nahezu universeller NSV in Frage, oder solche Patienten, bei denen besonders sensitive und stigmatisierende Areale wie das Gesicht oder die Handrücken subtotal depigmentiert sind. Je nach Ausmaß der Restpigmentierung können Bleichcremes mit Monobenzone, Trichloressigsäure-Behandlung, Kryotherapie oder Lasertherapien erwogen werden.

Supportive Maßnahmen

Aufgrund der hohen psychosozialen Krankheitslast bei Vitiligo sollten psychosoziale Unterstützungsangebote frühzeitig durch behandelnde Ärzte vermittelt werden. Therapiemöglichkeiten sollten im Sinne einer holistischen Versorgung unter Anwendung der partizipativen Entscheidungsfindung („shared decision-making“) erläutert werden und zu einer gemeinsamen Entscheidung zwischen Ärzten und Patienten führen.

Literatur:

1. Böhm M, Tanew A. Vitiligo. J. Dtsch Dermatol. Ges. 2025; 23: 968–998.
2. Böhm M, Sommer R, Gieler U et al. Vitiligo – a disease: A position paper on stigmatization, life quality impairment and psychosocial comorbidity. J. Dtsch. Dermatol. Ges. 2024; 22: 1327–1335.
3. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-093>

Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus Böhm
Leitung Allgemeine Dermatologie
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Str. 58
48149 Münster
www.ukm.de

Versorgungsstrukturen in der Neurologie

Zusammenfassung

Die zentrale Herausforderung moderner neurologischer Versorgung ist zunehmend nicht mehr allein die Verfügbarkeit wirksamer Therapien, sondern ihre zuverlässige Umsetzung. Spezialisierte Zentren bleiben unverzichtbar. Sie müssen jedoch stärker mit regionalen Versorgungsstrukturen verbunden werden. Hub-and-Spoke-Netzwerke, ASV-Strukturen, multiprofessionelle Teams, Telemedizin und digitales Monitoring können hierbei wichtige Bausteine darstellen. Entscheidend ist eine klare Aufgabenverteilung: Komplexe Entscheidungen dort, wo die höchste Expertise vorhanden ist, longitudinales Monitoring und supportive Versorgung möglichst nah

am Patienten. Damit verschiebt sich auch der Fokus neurologischer Innovation. Nicht jede Region benötigt sämtliche Spezialstrukturen, sondern benötigt einen verlässlichen Zugang. Die Aufgabe der kommenden Jahre besteht deshalb darin, aus erfolgreichen Einzelmodellen reproduzierbare Versorgungspfade zu entwickeln – mit klaren Schnittstellen, messbarer Qualität, digitaler Unterstützung und einer Finanzierung, die neben der Therapie auch die dafür notwendige Koordination berücksichtigt. Nur dann lässt sich therapeutischer Fortschritt tatsächlich flächendeckend in bessere neurologische Versorgung übersetzen.

Gesundheitsprävention und Gesundheitskompetenz

Gesundheitsprävention und Gesundheitskompetenz bilden das Fundament des Versorgungssystems. Sie umfassen die Vermeidung und Früherkennung neurologischer Erkrankungen ebenso wie Gesundheitserziehung, Risikokommunikation und die Befähigung der Bevölkerung, gesundheitliche Risiken und erste Symptome zu erkennen, geeignete Präventionsangebote wahrzunehmen und informierte Entscheidungen zu treffen. Ein Teil dieser Aufgaben wird heute bereits in hausärztlichen und neurologischen Praxen übernommen.

Strukturell ist dieser Bereich bislang allerdings nur unzureichend verankert. Präventions-, Beratungs- und Schulungsleistungen erfolgen häufig zusätzlich zur regulären Versorgung, unter erheblichem Zeitdruck und ohne ausreichend definierte oder finanzierte Strukturen. Eine flächendeckende Versorgungsebene, über die qualitätsgesicherte Angebote dauerhaft und niedrigschwellig verfügbar sind, existiert bislang nicht. Umfang und Qualität hängen deshalb vielfach vom Engagement einzelner Praxen, Kommunen, Krankenkassen oder regionaler Projekte ab. Hinzu kommt, dass vorhandene Angebote oftmals zeitlich befristet, projektbezogen oder auf einzelne Erkrankungen und Risikogruppen zugeschnitten sind. Eine systematische Verzahnung zwischen Praxen, Pflege, öffentlichen Gesundheitsdiensten, Bildungseinrichtungen, Betrieben, Kommunen, Selbsthilfe und digitalen Angeboten besteht nur punktuell. Bereits hier zeigen sich damit zentrale Probleme, die sich im weiteren Verlauf des Versorgungssystems wiederholen: Unklare Zuständigkeiten, fehlende Qualitätsstandards, begrenzte Ressourcen und unzureichende sektorübergreifende Koordination.

Vom medizinischen Fortschritt zur realen Versorgung

Mit zunehmender Spezialisierung werden diese strukturellen Anforderungen noch deutlicher. Gerade die Multiple Sklerose (MS) zeigt exemplarisch, wie eng therapeutischer Fortschritt und Versorgungsstruktur miteinander verbunden sind. Eine moderne hochwirksame Therapie setzt spezialisierte neurologische Expertise, strukturiertes Sicherheitsmonitoring, ausreichende MRT- und Infusionskapazitäten, Impf- und Infektionsmanagement sowie funktionierende Schnittstellen zu Rehabilitation, Pflege und weiteren Fachdisziplinen voraus. Dabei gilt es zwei relevante Fragestellungen zu beachten: Welche Therapie ist medizinisch richtig und welche Strukturen sind notwendig, damit diese Therapie tatsächlich beim Patienten ankommt? Versorgungsqualität sollte daher über die gesamte Behandlungskette hinweg betrachtet werden – von Prävention und Gesundheitskompetenz über die wohnortnahe hausärztliche und neurologische Versorgung bis hin zu hochspezialisierten Zentren. Sie entsteht aus dem Zusammenspiel von Finanzierung und Regulierung, spezialisierten Versorgungsstrukturen, sektorenübergreifender Zusammenarbeit sowie der Qualifikation aller beteiligten Berufsgruppen und einer funktionierenden, zunehmend auch digitalen Infrastruktur.

Das setzt voraus, dass diese unterschiedlichen Ebenen tatsächlich flächendeckend verfügbar bleiben: Niedrigschwellige Präventions- und Beratungsangebote, wohnortnahe hausärztliche und neurologische Praxen, leistungsfähige ambulante und stationäre neurologische Strukturen sowie spezialisierte Hochschulambulanzen und Zentren mit ausreichenden personellen und technischen Ressourcen.



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

Genau hier entsteht jedoch zunehmend eine Diskrepanz. Die politisch und medizinisch gewünschte Ambulantisierung trifft gleichzeitig auf erhebliche finanzielle und personelle Restriktionen sowohl im stationären als auch im ambulanten Sektor. Für die MS lässt sich diese Entwicklung inzwischen auch empirisch nachvollziehen: Zwischen 2019 und 2024 gingen stationäre MS-Fälle in Deutschland deutlich zurück, während gleichzeitig tagesklinische Behandlungen zunahmen und ausgeprägte regionale Unterschiede bestehen blieben. Es entsteht dabei ein Paradox: Immer innovativere diagnostische und therapeutische Möglichkeiten treffen auf zunehmend begrenzte Ressourcen in denjenigen Versorgungsstrukturen, die diese Innovationen umsetzen sollen. Damit stellt sich nicht nur die Frage, welche neuen Therapien verfügbar werden, sondern ob diese Fortschritte den Patienten auch tatsächlich erreichen.

Regionale Versorgungslücken

Diese Diskrepanz wird besonders dort sichtbar, wo spezialisierte Versorgung regional ohnehin begrenzt ist. Deutschland verfügt grundsätzlich über eine gute neurologische Infrastruktur, dennoch unterscheiden sich Zugang und Versorgungskapazitäten erheblich. Für die MS können beispielsweise 64,2 % der Bevölkerung ein zertifiziertes MS-Zentrum innerhalb von 30 Minuten mit dem Auto erreichen, 96,5 % innerhalb von 60 Minuten. Für seltenere neuroinflammatorische Erkrankungen ist die Abdeckung ungünstiger. Für andere Indikationen oder auch Behandlungsmöglichkeiten zeigt sich ein ähnliches Bild mit oft klar ersichtlichen Versorgungsengpässen im Nordosten dieses Landes.

Gleichzeitig ist geografische Nähe nur ein Teil der Gleichung. Auch ein gut erreichbares Zentrum verbessert die Versorgung nur dann, wenn ausreichend Termin-, Diagnostik- und Behandlungskapazitäten vorhanden sind. Dass geografische Erreichbarkeit und tatsächliche Nutzung spezialisierter neurologischer Leistungen erheblich auseinanderfallen können, wurde auch für andere neurologische Therapien in Deutschland gezeigt. Internationale Qualitätsstandards können selbst in geografisch gut versorgten Regionen an begrenzten Ressourcen scheitern.

Eine mögliche Antwort besteht nicht darin, sämtliche neurologische Versorgung weiter zu zentralisieren. Vielmehr müssen spezialisierte Ressourcen dort eingesetzt werden, wo sie tatsächlich benötigt werden.

Ein geeignetes Prinzip ist eine regionale Hub-and-Spoke-Struktur. Hochspezialisierte Zentren übernehmen dabei beispielsweise diagnostische Zweifelsfälle, komplexe Therapieentscheidungen, Eskalationen, Therapiewechsel und interdisziplinäre Fallkonferenzen. Regionale neurologische Praxen und Kliniken übernehmen definierte Teile der longitudinalen Betreuung, des Sicherheitsmonitorings und der symptomatischen Versorgung.

Abbildung: Zentrale strukturelle Herausforderungen bei der Umsetzung moderner neurologischer Therapien in Deutschland



Regionale Unterschiede bei Ressourcen, Erreichbarkeit, Diagnostik, Finanzierung und Versorgungskoordination können den Zugang zu innovativen Therapien begrenzen.

Voraussetzung sind gemeinsame Standards und klare Behandlungspfade.

Ähnliche strukturelle Lösungen bieten sich auch in der Akutneurologie an. Für die Schlaganfallversorgung konnte anhand einer deutschlandweiten geospatialen Analyse gezeigt werden, wie Telemedizin und Hub-and-Spoke-Strukturen den Zugang zu spezialisierter Versorgung ergänzen können, wenn ein unmittelbarer Zugang zu einer Stroke Unit nicht flächendeckend verfügbar ist.

Dabei soll spezialisierte neurologische Expertise nicht ersetzt, sondern regional besser verteilt werden. Der im MS-Bereich beschriebene Ansatz lässt sich dabei konzeptionell auf viele andere neurologische Erkrankungen übertragen: Komplexe Entscheidungen bleiben im spezialisierten Zentrum, während standardisierte Verlaufskontrollen und supportive Versorgung möglichst wohnortnah stattfinden. Gerade für ländliche Regionen dürfte dieses Prinzip relevant sein. Vollständige Spezialexpertise für sämtliche seltenen neurologischen Erkrankungen kann nicht an jedem Standort vorgehalten werden. Entscheidend ist daher weniger, ob jedes Krankenhaus ein eigenes spezialisiertes Zentrum besitzt, sondern wie zuverlässig regionale Versorgung und überregionale Expertise miteinander verbunden sind. Auch die europäischen Referenznetzwerke folgen diesem Grundgedanken, Expertise für seltene und komplexe Erkrankungen über institutionelle und nationale Grenzen hinweg verfügbar zu machen.

Ambulante und sektorenübergreifende Versorgung

In Deutschland stellt die ambulante spezialfachärztliche Versorgung (ASV) einen möglichen



PD Dr. med. Marc Pawlitzki

strukturellen Rahmen für regionale Zusammenarbeit dar. Sie ermöglicht die gemeinsame spezialisierte ambulante Versorgung durch Krankenhausärzte und niedergelassene Kollegen. Bei der MS können hier beispielsweise Neurologie, Radiologie, Ophthalmologie, Neuropsychologie, Urologie oder Rehabilitation miteinander verbunden werden. Entscheidend ist allerdings nicht allein die Zahl der beteiligten Fachrichtungen. Erst gemeinsame Dokumentation, standardisierte Überweisungswege und definierte Reaktionszeiten machen aus mehreren Leistungserbringern tatsächlich einen Versorgungspfad, der zukünftig wissenschaftliche Fragen beantworten könnte. Ähnliche Strukturen sind auch für andere komplexe neurologische Erkrankungen interessant und werden zunehmend etabliert. Insbesondere bei neuromuskulären Erkrankungen müssen ambulante Neurologie, neuromuskuläres Zentrum, Pneumologie, Kardiologie, Rehabilitation, Physio- und Ergotherapie, Hilfsmittelversorgung und gegebenenfalls Intensivmedizin koordiniert werden. Diese Versorgung ist per Definition multiprofessionell. Besonders gut lässt sich die Notwendigkeit solcher Versorgungsstrukturen an der Myasthenia gravis (MG) darstellen. Die Erkrankung ist vergleichsweise selten, kann langfristig stabil verlaufen, gleichzeitig aber kurzfristige Therapieanpassungen bis hin zur intensivmedizinischen Versorgung erfordern. Hinzu kommt eine zunehmende therapeutische Differenzierung mit klassischen Immunsuppressiva, Komplementinhibition, FcRn-Modulation und weiteren zielgerichteten Ansätzen. Damit steigt nicht nur die Zahl möglicher Therapien, sondern auch der Bedarf an spezialisierter Therapieauswahl, Verlaufsbeurteilung und Sicherheitsüberwachung. Eine rein episodische Vorstellung alle drei oder sechs Monate bildet die klinische Realität einer fluktuierenden Erkrankung nur begrenzt ab. Aktuelle Daten aus der MG-Versorgung zeigen beispielsweise, dass ein relevanter Teil der Kommunikation zwischen Patienten und spezialisierten Zentren außerhalb regulärer Arzttermine stattfindet. Diese Kontakte betreffen Symptome, Therapiefragen und organisatorische Aspekte und machen einen Teil der bislang wenig sichtbaren Versorgungsarbeit aus. Gerade hier könnten strukturierte digitale Kommunikations- und Monitoringmodelle ansetzen.

Eine weitere Konsequenz begrenzter personeller Ressourcen ist die Frage, welche Aufgaben zwingend durch Ärzte übernommen werden müssen. Im MS-Bereich bieten sich beispielsweise Labor- und Sicherheitschecks, Impfüberprüfungen, strukturierte Patientenschulungen, Adhärenzerfassung, Patient-Reported Outcomes und standardisierte Dokumentationsaufgaben für eine Delegation an entsprechend qualifizierte Mitarbeitende an. Auch für immunvermittelte Erkrankungen des peripheren Nervensystems (PNS) wurde ein strukturiertes Nurse-Modell beschrieben. Im PNS Nurse Program übernehmen speziell qualifizierte Pflegekräfte beziehungsweise nichtärztliche Mitarbeitende definierte Teile von Beratung, Monitoring und Patientenkoordination, während ärztliche Diagnostik

und Therapieentscheidungen im spezialisierten Team verbleiben. Ein weiteres in Deutschland beschriebenes Beispiel ist das sogenannte „Papenburg-Modell“ (ein innovativer Lösungsansatz zur Sicherung der ärztlichen Versorgung im ländlichen Raum) in dem medizinische Fachangestellte, Physician Assistants und Mediziner innerhalb eines multiprofessionellen Systems zusammenarbeiten. Standardisierbare Prozesse werden delegiert, während komplexe

diagnostische und therapeutische Entscheidungen beim ärztlichen Spezialisten verbleiben.

Digitalisierung als Infrastruktur

Digitalisierung kann solche Netzwerke unterstützen, wenn sie als Teil der Versorgungsstruktur verstanden wird. Digitale Patientenpfade, gemeinsame Dokumentation, virtuelle Fallkonferenzen, Patient-Reported Outcomes, Erinnerungen und Wearables können dazu beitragen, Informationen zwischen verschiedenen Versorgungsebenen verfügbar zu machen und Veränderungen auch zwischen einzelnen Arztkontakten abzubilden. Gerade bei chronischen neurologischen Erkrankungen kann dies relevant sein. Bei der chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) konnte beispielsweise in einer Studie aus Deutschland gezeigt werden, dass alltagsnahe Aktivitätsdaten aus Smartwatches mit etablierten klinischen Maßen korrespondieren können. Auch andere Dimensionen der Erkrankung können durch kontinuierliches Monitoring sichtbar werden. In derselben CIDP-Kohorte zeigten smartwatchbasierte Schlafparameter Zusammenhänge mit subjektiver Schlafqualität, klinischer Beeinträchtigung und Lebensqualität. Dies verdeutlicht, dass digitale Verlaufsdaten Aspekte erfassen können, die in einer punktuellen klinischen Untersuchung nur begrenzt abgebildet werden.

Entscheidend ist jedoch die Einbettung in klinische Prozesse. Ein Wearable oder eine App verbessert keine Versorgung, wenn nicht definiert ist, welche Veränderung klinisch relevant ist, wer die Daten bewertet und welche Konsequenz daraus folgt. Erfahrungen aus dem Remote Monitoring bei MS, Myasthenia gravis, CIDP und auch Migräne zeigen entsprechend, dass Consumer-Wearables zwar longitudinal relevante Veränderungen sichtbar machen können, ihre Interpretation aber immer im individuellen klinischen Kontext erfolgen muss.

Versorgungsrealität als Kriterium aktueller und zukünftiger Therapieansätze

Ein weiterer relevanter Aspekt könnte das Konzept intermittierender Behandlungsstrategien mit definierten Therapiezyklen und anschließenden therapiefreien Intervallen sein. Neben klinischen Endpunkten werden bei der Bewertung solcher Ansätze zunehmend Merkmale des Therapiemanagements berücksichtigt, darunter die Behandlungsfrequenz, die Therapielast sowie der Umfang vorgesehener Routinekontrollen. Unabhängig von therapeutischen Entwicklungen darf auch in Zukunft bedarfsgerechte Patientensteuerung nicht als Einbahnstraße in Richtung spezialisierter Zentren verstanden werden. Notwendig sind vielmehr klar definierte bidirektionale Versorgungspfade: Patienten müssen bei komplexen, seltenen oder hochspezialisierten Fragestellungen rasch in geeignete Schwerpunktstrukturen und Zentren übergeleitet werden können, nach Abschluss der spezialisierten Diagnostik, Therapieentscheidung oder Stabilisierung jedoch ebenso verbindlich in die wohnortnahe Versorgung zurückgeführt werden mit der Nutzung o.g. Versorgungsmodelle. Nur so lassen sich hochspezialisierte Kapazitäten gezielt für diejenigen einsetzen, die sie tatsächlich benötigen, ohne gleichzeitig die kontinuierliche Versorgung vor Ort zu schwächen. Fehlen solche Rücküberweisungsstrukturen, besteht die Gefahr, dass spezialisierte Zentren zunehmend Aufgaben der Regelversorgung übernehmen, wohnortnahe Strukturen weiter entlastet statt gestärkt werden und regionale Versorgungsdefizite sich langfristig verfestigen. Ziel muss daher ein vernetztes Versorgungssystem sein, in dem Expertise bedarfsgerecht verfügbar ist, Verantwortung aber nach Möglichkeit wieder auf die geeignete wohnortnahe Versorgungsebene zurückkehrt.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dr. rer. nat.
Sven Meuth
PD Dr. med. Marc Pawlitzki
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweizer Campus 1A
48151 Münster
<https://www.ukm.de/kliniken/neurologie>
<https://www.reinenervensache.de>

Personalisierte Therapie des Lungenkarzinoms

Die Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) hat in den vergangenen 20 Jahren beeindruckende Fortschritte gemacht. Neben der Immuntherapie hat insbesondere die zielgerichtete Krebstherapie schrittweise Einzug in die Behandlungsrealität gefunden und eine personalisierte Therapie heute zur Routine gemacht.

Einleitung

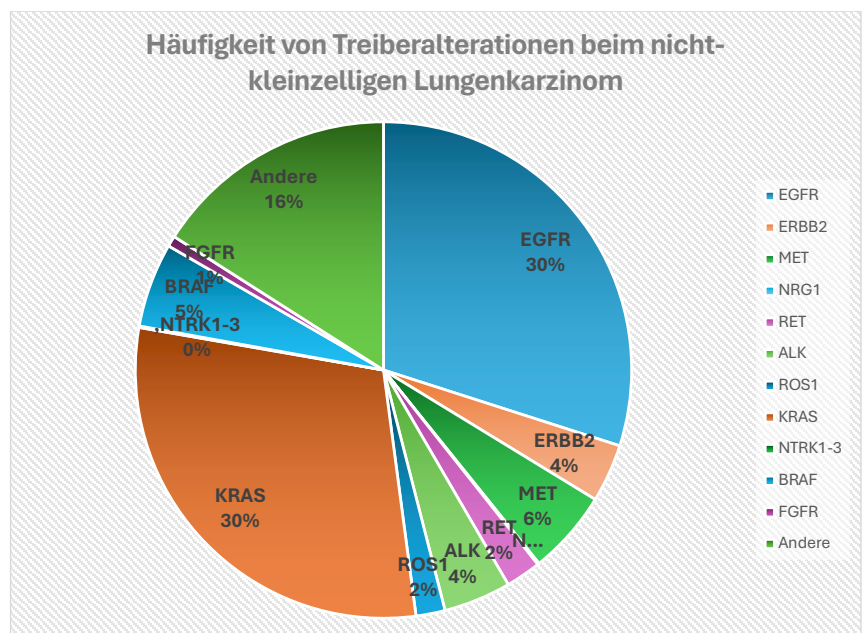
Die Vision einer personalisierten Tumorthherapie existiert schon seit mehr als einhundert Jahren. Anfang des 20. Jahrhunderts formulierte Paul Ehrlich die Vision einer „Zauberkugel“, mit welcher Krankheitsursachen chemisch gezielt behandelt werden, während gesunde Körperzellen verschont bleiben (PMID 18469827). Mit dem Einsatz einer HER2-gerichteten Therapie beim HER2-positiven Brustkrebs (8622019) sowie den Erfolgen von Imatinib bei der chronischen myeloischen Leukämie (11287972) wurde diese Vision seit den 1990er-Jahren für erste Tumorerkrankungen zur Realität.

Die anfängliche Euphorie über diese Erfolge Anfang der 2000er-Jahre wich zunächst einer gewissen Skepsis, da bei zahlreichen Krebserkrankungen – darunter auch der Lungenkrebs – keine vergleichbaren Zielstrukturen identifiziert wurden.

Die Zulassung einer ersten zielgerichteten Therapie mit dem EGFR-Inhibitor Gefitinib erfolgte beim NSCLC zwar schon 2003, diese basierte jedoch auf molekular unstratifizierten Studien und in Unabhängigkeit von prädiktiven Biomarkern. Zu diesem Zeitpunkt war der Wirkmechanismus also gänzlich unbekannt und in mehreren Studien konnte – bei überwiegend negativen Daten – ein Ansprechen nur bei einer Subgruppe von ca. 10% der Patienten gesehen werden. Der Nachweis von aktivierenden Varianten des EGFR-Gens als genetisches Korrelat und molekularer Ursache dieses Ansprechens gelang erst durch nachträgliche Untersuchungen und führte schließlich zur Etablierung einer ersten personalisierten Therapie von EGFR-alterierten Lungenkarzinomen (15170181). In den folgenden Jahren konnten weitere Treiberalterationen bei Lungenkrebs identifiziert werden. Über diese Entwicklungen hat eine personalisierte Krebstherapie schrittweise Einzug in die Routineversorgung gehalten und ist heute Standardtherapie.

Diese molekular getriebene Subklassifizierung von Lungenkrebs ist dabei nicht allein therapeutisch, sondern auch als diagnostische Subklassifizierung zu sehen. Die unterschiedlichen molekularen Untergruppen unterscheiden sich in Bezug auf klinische Charakteristika, prognostische Relevanz und natürlich beim Ansprechen auf verschiedene Therapien. Wir haben es beim Lungenkrebs nicht mit einer einheitlichen Erkrankung, sondern vielen

Abbildung 1: Häufigkeit von Treiberalterationen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom



Es ist zu beachten, dass die Häufigkeit der Treiberalterationen von der Patientenpopulation abhängt. So sind z. B. EGFR-Treiberalterationen in Europa mit einer Frequenz von ca. 13% deutlich seltener beschrieben (34813053). Weiterhin sind derzeit nicht für alle genannten Treiberalterationen zielgerichtete Substanzen zugelassen.

Abb. nach (PMID 33798954)

– überwiegend molekular stratifizierten – in sich seltenen Untergruppen zu tun. Die Behandlung erfordert spezialisierte Expertise. Auch wegen der Bedeutung klinischer Studien bei der Weiterentwicklung der Therapiekonzepte wird daher eine Zentrumsanbindung immer wichtiger. Entscheidend dabei ist die Integration einer frühzeitigen und qualitätsgesicherten molekularen Testung. Ein positiver Einfluss einer zentrumsgebundenen molekularen Tumortestung konnte zuletzt in einer Auswertung deutscher Krankenkassendaten demonstriert werden (38034041).

Eine molekulare Testung wird auch bei frühen Tumorstadien zunehmend wichtig. Aktuell existieren mit EGFR, ALK und RET als erste molekulare Gruppen Daten und/oder Zulassungen zur zielgerichteten Therapie im adjuvanten Setting.

Zusammenfassend ist die molekulare Klassifizierung von Lungenkrebs heute sowohl in frühen, als auch in fortgeschrittenen Stadien zum Standard



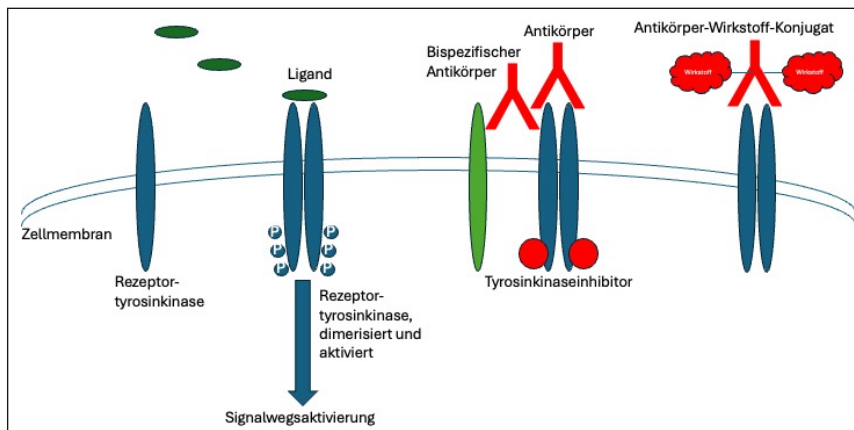
PD Dr. med. Damian Rieke

geworden und therapieentscheidend. Die Anzahl therapeutisch adressierbarer Alterationen steigt dabei kontinuierlich an. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der Frequenz therapeutisch relevanter Veränderungen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom.

Zur Behandlung der NSCLC-Patienten mit molekularen Veränderungen stehen verschiedene zielgerichtete Therapiemechanismen zur Verfügung. Die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe sind dabei sogenannte Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) und spezifische Antikörper. TKI wirken über eine intrazelluläre Blockade der Kinasedomäne und unterbrechen somit eine Signalweiterleitung. Als sogenannte „small molecules“ sind diese Substanzen chemisch als Schlüssel-Schloss-Prinzip auf ihre Zielstruktur angepasst und in aller Regel oral einzunehmen.

Im Gegensatz dazu wirken Antikörper über eine extrazelluläre Bindung an Epitope. Dies erfordert in der Regel eine intravenöse (oder subkutane) Gabe. Durch Modifikationen können Antikörper auch mehrere Epitope binden (sog. bispezifische Antikörper) oder sind in Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten mit einer „Payload“ also Fracht (z. B. Chemotherapie) beladen. Abbildung 2 gibt eine schematische Übersicht dieser Therapiemodalitäten.

Abbildung 2: Schematische Übersicht der Signalweiterleitung und zielgerichteten Tumorthherapie



Rezeptortyrosinkinasen werden über Ligandenbindung physiologisch dimerisiert und aktiviert. Eine nachfolgende Phosphorylierung der Kinasedomäne löst eine Signalwegsaktivierung aus. Durch die Bindung von Antikörpern oder Tyrosinkinaseinhibitoren kann diese Reizleitung unterbrochen werden. Antikörper können dabei verschieden modifiziert sein und als bispezifische Antikörper verschiedene Epitope binden oder mit Wirkstoffen beladen sein.

Zielgerichtete Therapien

1. EGFR

Wie oben dargestellt, waren EGFR-gerichtete Therapien die ersten zielgerichteten Therapien beim Lungenkarzinom überhaupt, auch wenn aktivierende EGFR-Mutationen als prädiktive Biomarker in den Zulassungsstudien erst im Nachhinein identifiziert werden konnten.

Auf Grundlage der Häufigkeit spezifischer Mutationen im EGFR-Gen und der nachfolgenden

Empfindlichkeit gegenüber einer EGFR-gerichteten Therapie können verschiedene EGFR-Mutationsklassen unterschieden werden. Hierzu gehören 1. klassisch aktivierende Mutationen (L858R und Exon 19 Deletionen), 2. Exon 20-Insertionen und 3. andere seltene oder Compound-Mutationen.

Die klassisch aktivierenden Mutationen sind am häufigsten und am besten erforscht. Für diese Alterationen existieren verschiedene zugelassene Tyrosinkinaseinhibitoren unterschiedlicher Entwicklungsgenerationen sowie der bispezifische Antikörper Amivantamab.

Im palliativen Setting konnten Studien zeigen, dass der frühe Einsatz spezifischer Drittgenerations-TKI in der Erstlinie zu einem längeren Gesamtüberleben im Vergleich zum Einsatz von Erstgenerations-TKI führt (31751012). Vor dem Hintergrund dieser Daten ist der sequentielle Einsatz von Erstgenerations-TKI mit nachfolgender T790M-Resistenzmutationstestung und Einsatz eines spezifischeren Inhibitors weitgehend verlassen worden.

Zuletzt wurde in zwei randomisierten Phase-3-Studien gezeigt, dass eine weiter intensivierte Erstlinientherapie zu einer weiteren Verlängerung des Gesamtüberlebens führt.

Die so etablierten und auch zugelassenen kombinierten Erstlinienstrategien sind eine Kombination des Drittgenerations-TKI Osimertinib mit einer platinhaltigen Chemotherapie sowie die Chemotherapie-freie Kombination des Drittgenerations-TKI Lazertinib mit dem bispezifischen EGFR/MET-Antikörper Amivantamab (41104938, 40923797).

Nach Resistenz gegenüber einer EGFR-gerichteten Therapie liegen – je nach Vortherapie – Daten zum Einsatz einer Chemotherapie in Kombination mit Amivantamab (37879444) vor. Weitere vielversprechende Ergebnisse konnten TROP2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugate zeigen, welche sich derzeit jedoch noch in klinischer Entwicklung befinden (41124220).

EGFR Exon 20-Insertionen waren auf Grund ihrer molekularen Konfiguration bislang gegenüber verfügbaren EGFR-TKI resistent, so dass bei diesen Alterationen eine Chemotherapie in Kombination mit Amivantamab die Basis der Therapie darstellt (37870976). Erfreulicherweise befinden sich derzeit zahlreiche neuere EGFR Ex20-selektive TKI in Entwicklung, so dass in den kommenden Jahren mit neuen Zulassungen zu rechnen ist (42212913).

Bei den selteneren und Compound-Mutationen sollten je nach Einzelfall und konkreter Mutationssituation nach Daten zur zielgerichteten Therapie geschaut werden. Es existieren verschiedene Subklassifikationssysteme, wobei oft von einer Empfindlichkeit gegenüber einer angepassten zielgerichteten Therapie ausgegangen werden kann. (35263633).

2. KRAS

KRAS-Mutationen sind die wohl häufigsten Treiberalterationen bei Lungenkarzinomen in Europa. KRAS galt lange als therapeutisch nicht

adressierbar. Diese Einschätzung konnte durch die rapide Entwicklung von RAS-Inhibitoren drastisch korrigiert werden.

Am Anfang stand die Entwicklung von Inhibitoren von KRAS mit einem spezifischen Aminosäureaustausch: Glycin statt Cystein im 12. Codon (sog. KRAS p.G12C-Mutation). Diese KRAS p.G12C-Mutationen machen ca. 1/3 aller KRAS-Mutationen beim Lungenkarzinom aus. Die Zulassung von KRAS p.G12C-Inhibitoren für fortgeschrittene Lungenkarzinome nach Vortherapie konnte somit erstmalig zielgerichtete Optionen für diese Tumorsubgruppe aufzeigen (34096690, 35658005).

Neuere Substanzen zeigen nun auch für weitere KRAS-Mutationen erste vielversprechende Signale in klinischen Studien, so dass weitere Entwicklungen zu erwarten sind (42685317). Im Gegensatz zu zahlreichen weiteren Treiberalterationen zeigt ein relevanter Anteil von KRAS-mutierten Lungenkarzinomen (vermutlich in Abhängigkeit weiterer Komutationen wie STK11) eine Empfindlichkeit gegenüber einer Immuncheckpointblockade, so dass diese Therapie – alleine oder in Kombination mit einer Chemotherapie – die derzeitige Standardtherapie für die Erstlinie darstellt.

3. BRAF

Die klassisch aktivierende BRAF p.V600E-Mutation kann auch bei einem Teil der Lungenkarzinome nachgewiesen werden. Ähnlich wie bei anderen BRAF p.V600E-mutierten Tumoren sind auch diese Tumore gegenüber einer zielgerichteten Therapie empfindlich.

Eine BRAF-gerichtete Therapie (in der Regel in Kombination mit einem MEK-Inhibitor) zeigt entsprechend hohe Ansprechraten und lange Überlebensdaten (41109959, 34455067). Die Zulassungen erfolgten jedoch auf Basis einarmiger Phase-2-Studien. Große Real-World Datenauswertungen zeigen bei BRAF p.V600E-mutierten Lungenkarzinomen ebenfalls eine gute Wirksamkeit konventioneller Immun(chemo)therapien, so dass die optimale Sequenz bei der Behandlung dieser Tumore aktuell nicht gesichert ist (40345491).

4. RET/ALK/ROS1-Genfusionen

Die Entwicklung selektiver RET-Inhibitoren hat eine hochwirksame zielgerichtete Behandlungsoption für RET-fusionspositive Lungenkarzinome geschaffen. Dies zeigt der große Effektivitätsunterschied zwischen älteren und nicht RET-selektiven Inhibitoren wie Vandetanib mit nur moderater Ansprechrate und modernen Inhibitoren wie Selpercatinib oder Pralsetinib mit hohem und langwirksamem Ansprechen (27803005, 35973665, 32846060). Dieser Unterschied verdeutlicht die entscheidende Bedeutung einer effektiven Targetblockade bei der zielgerichteten Krebstherapie.

Die überlegene Wirksamkeit selektiver Inhibitoren konnte auch im randomisierten Setting im Vergleich zu (Immun-)chemotherapie demonstriert werden (37870973).

Aktuelle Daten zeigen auch im kurativen Setting eine Verbesserung des ereignisfreien Überlebens durch die adjuvante zielgerichtete Therapie RET-fusionspositiver Tumore, wobei hier derzeit noch keine Zulassung besteht (42223087).

ALK-fusionspositive Karzinome können ebenfalls durch hochwirksame und selektive ALK-Inhibitoren effektiv behandelt werden. Es stehen einige ALK-Inhibitoren verschiedener TKI-Generationen zur Verfügung. Vergleichende Daten zeigen eine Überlegenheit des Drittgenerations-TKI Lorlatinib im Vergleich zum Erstgenerationsinhibitor Crizotinib, wobei unter Lorlatinib die längsten Überlebensdaten bei metastasierten Lungenkarzinomen demonstriert werden konnten (42217582). Es existieren jedoch weitere, zugelassene und hochwirksame Zweitgenerationsinhibitoren. Hiervon ist Alectinib auch im kurativen Setting für die adjuvante Therapie ALK-fusionspositiver Tumore zugelassen (38598794).

Erstgenerationsinhibitor Crizotinib ermöglicht auch eine effektive ROS1-Inhibition. Dies spiegelt sich in der hohen Aktivität bei ROS1-fusionspositiven Tumoren wider (25264305). Auch hier sind mittlerweile mehrere Inhibitoren zugelassen und weitere sind in klinischer Entwicklung, wobei vergleichende Studien weitgehend fehlen. Im kurativen Setting wird eine adjuvante Studie mit dem neuen ROS1-Inhibitor Teletrectinib derzeit durchgeführt.

5. HER2

Das HER2-Gen kann beim Lungenkarzinom durch verschiedene Mechanismen zur Onkogenese beitragen.

HER2-Mutationen führen über Veränderungen des Genprodukts zu einer konstitutiven Signalwegsaktivierung. Die meisten dieser Mutationen sind als Exon20-Insertionen den EGFR-Exon20Mutationen strukturell ähnlich und waren somit lange einer TKI-Therapie wenig zugänglich, während HER2-gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugate bei vorbehandelten Patienten zugelassen sind (34534430). Ähnlich wie bei EGFR Exon20-Insertionen sind neuere Medikamente jedoch auch hier auf dem Vormarsch und europäische Zulassungen neuerer TKI und somit eine Neuordnung der Behandlungslandschaft sind in naher Zukunft zu erwarten (41104928, 41985129).

Neben HER2-Mutationen ist auch eine Überexpression (definiert als Immunhistochemie 3+-Scoring) bei einem Teil der Lungenkarzinome nachweisbar. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan wurde zuletzt von der EMA für HER2 3+-Tumore nach Versagen einer Vortherapie sowie bei fehlenden zufriedenstellenden Therapiealternativen zugelassen. Diese tumorübergreifende Zulassung gilt auch für das Lungenkarzinom (38547891).

Zusammenfassung

Die hier dargestellte Übersicht kann nur einen groben Einblick in die sich rapide entwickelnde Landschaft der Präzisionsonkologie beim Lungenkarzinom bieten. Dennoch erlauben diese Daten eine Zusammenfassung entscheidender Punkte: 1. Die frühzeitige, ausreichende und qualitätsgesicherte molekulare Testung ist entscheidend. Dies gilt zunehmend auch in kurativen Stadien sowie zur Aufdeckung von Resistenzmechanismen nach zielgerichteter Therapie.

2. Treiberpositive Lungenkarzinome sind – für sich genommen – seltene Erkrankungen, die von einer Zentrumsanbindung sowie einer Behandlung in klinischen Studien relevant profitieren können. 3. Das Feld ist hochdynamisch. Neue Substanzklassen, selektivere Inhibitoren sowie neue und intensivere Kombinationstherapien bieten immer mehr und immer wirksamere Behandlungsoptionen.

Diese Entwicklungen erlauben einen optimistischen Blick in die Zukunft. Die Präzisionsonkologie ist bei der Behandlung des Lungenkarzinoms in der Routine angekommen.

Informationen

■ PD Dr. med. Damian Rieke
Hämatologie, Onkologie und
Tumorimmunologie
Charité Comprehensive Cancer Center
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
https://cccc.charite.de/cancer_hotline_1/metas/person/person/address_detail/dr_med_damian_rieke/

Refraktive Hornhautchirurgie:

Moderne Femtosekunden- und Excimerlaser-Technologien

Einleitung

Die refraktive Hornhautchirurgie hat sich in den vergangenen Jahren erheblich weiterentwickelt. Während früher vor allem die Korrektur von Kurzsichtigkeit, Weitsichtigkeit und Hornhautverkrümmung im Mittelpunkt stand, gewinnen heute weitere Aspekte an Bedeutung: Eine hohe Sehqualität, möglichst kurze Erholungszeiten, die Schonung des Hornhautgewebes und ein guter, langfristiger Therapieerfolg.

Zwei moderne Laserplattformen des deutschen Herstellers SCHWIND eye-tech-solutions sind ein Beispiel für diesen technologischen Fortschritt: Der Femtosekundenlaser SCHWIND ATOS mit dem Verfahren SmartSight sowie der hochfrequente Excimerlaser SCHWIND AMARIS 1050RS. Beide Systeme verfolgen unterschiedliche chirurgische Ansätze und bieten innovative Möglichkeiten für eine präzise und individualisierte Behandlung von Fehlsichtigkeiten.

Aktuelle klinische Studien belegen vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit, refraktiver Genauigkeit und Sicherheit.

Gleichzeitig zeigen sie, dass nicht jede technische Verbesserung automatisch einen nachgewiesenen klinischen Vorteil bedeutet.

SCHWIND ATOS: Minimal-invasive Sehkorrektur ohne Hornhautflap

Der SCHWIND ATOS ermöglicht die Behandlung von Kurzsichtigkeit und myopem Astigmatismus mithilfe einer sogenannten Keratorefraktiven Lentikelextraktion (KLEx). Im Gegensatz zur klassischen LASIK wird dabei kein großflächiger Hornhautflap erzeugt. Stattdessen präpariert der Femtosekundenlaser innerhalb der Hornhaut ein exakt berechnetes Gewebescheibchen, das sogenannte Lentikel. Dieses wird anschließend über einen kleinen Zugang entfernt. Durch die resultierende Veränderung der Hornhautkrümmung wird die Fehlsichtigkeit korrigiert (Abbildung 1).

Der wesentliche Vorteil dieses Verfahrens liegt in der minimalinvasiven Technik. Die vorderen Hornhautstrukturen bleiben über weite Bereiche erhalten, und flapbedingte Komplikationen werden vermieden. Dies kann insbesondere bei Patienten mit bestimmten beruflichen oder sportlichen Anforderungen relevant sein.



Priv.-Doz. Dr. med.
Hyeck-Soo Son



Prof. Dr. med.
Gerd U. Auffarth

Niedrige Laserenergie und präzise Gewebetrennung

Eine Besonderheit des ATOS ist seine hohe Pulsfrequenz von bis zu vier Millionen Laserpulsen pro Sekunde, kombiniert mit sehr niedrigen Pulsenergien im Nanojoulebereich. Durch ein spezielles asymmetrisches Scanmuster lassen sich die Laserimpulse so verteilen, dass eine gleichmäßige Gewebetrennung bei geringer Energieeinwirkung erreicht werden soll. Das Ziel besteht darin, die Schnittqualität zu verbessern und unerwünschte Gewebereaktionen zu reduzieren.

Studien zeigen, dass energieoptimierte Laserparameter die frühe postoperative Sehschärfe positiv beeinflussen können. Eine 2026 veröffentlichte Studie deutet zudem darauf hin, dass eine geringere gesamte Laserfluenz mit günstigeren Ergebnissen der korrigierten Sehschärfe verbunden sein könnte¹⁾.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist die genaue Zentrierung der Behandlung. Selbst kleine Abweichungen von der vorgesehenen optischen Achse können insbesondere bei der Korrektur einer Hornhautverkrümmung die Ergebnisqualität beeinflussen.

SmartSight NOVA: Verbesserte Zentrierung

Mit SmartSight NOVA wurde das Behandlungskonzept weiterentwickelt. Im Mittelpunkt steht die CenTrax-assistierte Zentrierung, die eine präzise Übertragung anatomischer Referenzpunkte aus der präoperativen Diagnostik in die Laserbehandlung unterstützen soll. Auch Veränderungen der Augenposition und die sogenannte Zyklotorsion – eine geringfügige Drehung des Auges um seine Sehachse – sind für die Planung und Positionierung relevant.

Die verbesserte Zentrierung verfolgt das Ziel, die geplante Korrektur möglichst exakt umzusetzen. Dies ist besonders bei höheren Astigmatismuszuständen von Bedeutung.

Erste klinische Untersuchungen zu SmartSight NOVA aus dem Jahr 2026 berichten über günstige refraktive Ergebnisse und eine gute kurzfristige Sicherheit²⁾. Eine größere retrospektive Kohortenstudie mit insgesamt 2.518 Augen bestätigte ebenfalls positive funktionelle Ergebnisse. Ein eigenständiger klinischer Vorteil der NOVA-Version gegenüber dem ursprünglichen SmartSight-Verfahren konnte dabei jedoch noch nicht eindeutig nachgewiesen werden³⁾.

Klinische Ergebnisse

Die klinische Evidenz für SmartSight hat in den vergangenen Jahren deutlich zugenommen. In einer 2024 veröffentlichten Studie mit 331 Augen lagen drei Monate nach der Behandlung 98 Prozent der Augen innerhalb von $\pm 0,50$ Dioptrien des angestrebten Zielwertes. Bei 99 Prozent betrug der verbleibende Astigmatismus maximal 0,50 Dioptrien⁴⁾. Eine weitere Untersuchung mit 292 Augen zeigte nach sechs Monaten einen durchschnittlichen verbleibenden Astigmatismus von lediglich 0,10 Dioptrien⁵⁾.

Besonders relevant ist eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2026, die sechs klinische Studien mit insgesamt 877 Augen zusammenfasste⁶⁾. Sie bestätigte eine hohe refraktive Vorhersagbarkeit und günstige Sicherheitsergebnisse. Allerdings waren die

eingeschlossenen Untersuchungen überwiegend nicht vergleichend und hatten teilweise begrenzte Nachbeobachtungszeiten.

SmartSight stellt eine vielversprechende Behandlungsoption für Kurzsichtigkeit und myopen Astigmatismus dar. Eine generelle Überlegenheit gegenüber anderen modernen Lentikelverfahren ist bislang jedoch nicht ausreichend belegt.

SCHWIND AMARIS 1050RS: Hochpräzise Excimerlaserchirurgie

Während der ATOS das Hornhautgewebe im Inneren präpariert, verändert der SCHWIND AMARIS 1050RS die Hornhautoberfläche durch einen gezielten Gewebeabtrag. Dabei kommt ein Excimerlaser mit einer Wellenlänge von 193 Nanometern zum Einsatz. Mit bis zu 1.050 Laserpulsen pro Sekunde gehört das System zu den besonders schnellen klinisch eingesetzten Excimerlasern.

Unter definierten Standardbedingungen ermöglicht die Plattform Ablationszeiten von ungefähr 1,3 Sekunden pro Dioptrie Kurzsichtigkeitskorrektur. Die tatsächliche Behandlungsdauer hängt von der individuellen Fehlsichtigkeit und dem gewählten Ablationsprofil ab. Kurze Behandlungszeiten können vorteilhaft sein, weil die Hornhaut während des Eingriffs weniger lange freiliegt. Entscheidend sind jedoch nicht allein Geschwindigkeit und Pulsfrequenz, sondern auch die präzise Positionierung der Laserimpulse und die kontrollierte Verteilung der Laserenergie.

7D-Eyetracking: Präzision trotz Augenbewegungen

Eine besondere technische Eigenschaft des AMARIS 1050RS ist sein sieben-dimensionales Eyetracking (Abbildung 2). Das System berücksichtigt unterschiedliche Augenbewegungen, darunter horizontale und vertikale Positionsänderungen sowie Rotationsbewegungen. Mithilfe einer prädiktiven Bewegungsanalyse wird die voraussichtliche Augenposition zum Zeitpunkt der Laserabgabe berechnet.

Dieses sogenannte Latency-Free Tracking soll Verzögerungen zwischen Bewegungserkennung und Laserimpuls kompensieren. Besonders bei der Korrektur von Astigmatismus und bei individualisierten Ablationsprofilen ist eine exakte Ausrichtung entscheidend.

Eine 2025 veröffentlichte prospektive Studie untersuchte 1.420 Augen nach LASIK mit dem AMARIS 1050RS⁷⁾. Drei Monate nach der Behandlung erreichten 95,1 Prozent eine unkorrigierte Fernsehschärfe von mindestens 20/20. Bei 97,7 Prozent lag die postoperative Refraktion innerhalb von $\pm 0,50$ Dioptrien des angestrebten Ergebnisses, was die hohe Vorhersagbarkeit des Systems aufzeigt.

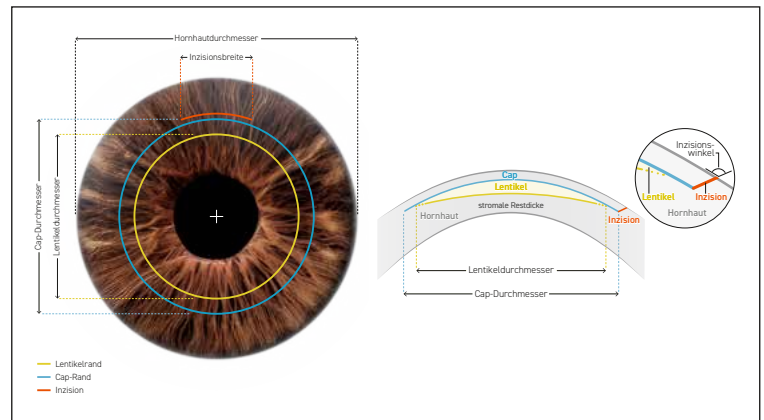
SmartPulse und SmartSurf^{FACE}: Schonende Oberflächenbehandlung

Eine weitere Innovation der AMARIS-Plattform ist die SmartPulse Technology. Dabei wird die räumliche Verteilung der Laserimpulse optimiert, um eine möglichst gleichmäßige Hornhautoberfläche zu erzeugen. Eine glatte Ablationsfläche kann die postoperative optische Qualität und die frühe visuelle Rehabilitation günstig beeinflussen.

In Kombination mit der transepithelialen photorefraktiven Keratektomie entsteht das Behandlungskonzept SmartSurf^{FACE}. Bei dieser berührungsfreien Oberflächenbehandlung werden das Hornhautepithel und das darunterliegende, für die Sehkorrektur erforderliche Gewebe in einem zusammenhängenden Laservorgang abgetragen. Ein Hornhautflap oder eine mechanische Entfernung des Epithels sind nicht erforderlich.

SmartSurf^{FACE} kann insbesondere dann eine Alternative darstellen, wenn eine flapfreie Behandlung gewünscht oder anatomisch sinnvoll

Abbildung 1



Schematische Darstellung der Lentikelextraktion mit SmartSight. Links sind die Position des intraströmatischen Lentikels (gelb), die darüberliegende Hornhautkappe (blau) und der kleine Zugang (orange) markiert. Rechts zeigt der Hornhautquerschnitt die Lage des Lentikels, die verbleibende Stromadicke sowie die Inzision, über die das Lentikel entfernt wird.

ist. Allerdings benötigt das Hornhautepithel nach dem Eingriff mehrere Tage zur Regeneration. In dieser Zeit können Schmerzen, Lichtempfindlichkeit und vorübergehende Sehschwankungen auftreten. Zudem besteht bei Oberflächenverfahren grundsätzlich das Risiko einer postoperativen Hornhauttrübung.

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2024 beschreibt günstige klinische Resultate moderner transepithelialer Verfahren, weist jedoch zugleich auf Unterschiede zwischen Studienprotokollen und die begrenzte Vergleichbarkeit einzelner Untersuchungen hin⁸⁾.

Individualisierte Behandlungen und neue Indikationen

Ein entscheidender Vorteil des AMARIS 1050RS liegt in der Vielfalt der Behandlungsmöglichkeiten. Neben klassischer LASIK und Oberflächenverfahren zur Korrektur von Kurzsichtigkeit, Weitsichtigkeit und Astigmatismus können auch wellenfrontgeführte Ablationsprofile eingesetzt werden. Diese berücksichtigen bestimmte optische Unregelmäßigkeiten der Hornhaut, sogenannte Aberrationen höherer Ordnung. Solche Abbildungsfehler können die Sehqualität beispielsweise durch Blendung, Halos oder reduzierte Kontrastempfindlichkeit beeinträchtigen.

Eine 2026 veröffentlichte Vergleichsstudie zeigte, dass Hornhautwellenfrontgeführte Behandlungen bestimmte Aberrationen stärker reduzieren beziehungsweise deren Zunahme stärker begrenzen können als konventionelle aberrationsarme Profile. Gleichzeitig verdeutlichte die Studie, dass eine intensivere Korrektur optischer Aberrationen nicht in jedem Fall automatisch mit einer besseren Refraktion verbunden ist⁹⁾. Die Behandlungsplanung muss daher individuell erfolgen.

Laserbehandlung bei Alterssichtigkeit

Ein weiteres Anwendungsgebiet ist die Presbyopie, die altersbedingte Einschränkung der Nabsicht. Mit speziellen Verfahren wie PresbyMAX und PresbyEDOF kann die Hornhautoptik so verändert werden, dass ein größerer funktioneller Sehbereich entsteht. Ziel ist eine Verbesserung des Sehens in mehreren Entfernungen und eine Verringerung der Abhängigkeit von einer Lesebrille.

Eine 2026 veröffentlichte Untersuchung zu PresbyEDOF mit dem AMARIS 1050RS umfasste 114 Augen¹⁰⁾. Nach drei Monaten erreichten 92 Prozent der Patienten eine binokulare unkorrigierte

Fernsehschärfe von mindestens 20/20; 93 Prozent erreichten eine binokulare Nahsehschärfe von mindestens 0,2 logMAR. Die Ergebnisse sind vielversprechend, müssen aber aufgrund der kurzen Nachbeobachtung vorsichtig interpretiert werden. Nicht jeder Patient erreicht eine vollständige Brillenfreiheit, und Veränderungen der optischen Qualität müssen vor dem Eingriff besprochen werden.

Darüber hinaus lässt sich die Excimerlaserplattform bei ausgewählten therapeutischen Fragestellungen einsetzen, beispielsweise zur Behandlung oberflächlicher Hornhautnarben oder irregulärer Hornhautoberflächen mittels phototherapeutischer Keratektomie.

Patientensicherheit und langfristige Ergebnisse

Trotz aller technologischen Fortschritte bleibt die sorgfältige Auswahl geeigneter Patienten die wichtigste Voraussetzung für sichere Behandlungsergebnisse. Eine umfassende präoperative Untersuchung sollte insbesondere die Hornhautdicke, Hornhauttopographie, Refraktionsstabilität und Beschaffenheit der Augenoberfläche berücksichtigen.

Moderne Verfahren können bestimmte Risiken reduzieren, aber nicht vollständig ausschließen. Hierzu gehören beispielsweise trockene Augen, entzündliche Reaktionen, optische Störungen und seltene biomechanische Veränderungen der Hornhaut. Auch die Erfahrung des Operators, die korrekte Indikationsstellung und eine strukturierte postoperative Nachsorge beeinflussen das Ergebnis entscheidend.

Die Wahl zwischen Lentikulextraktion, LASIK oder Oberflächenverfahren sollte deshalb immer anhand individueller anatomischer und funktioneller Voraussetzungen erfolgen.

Fazit

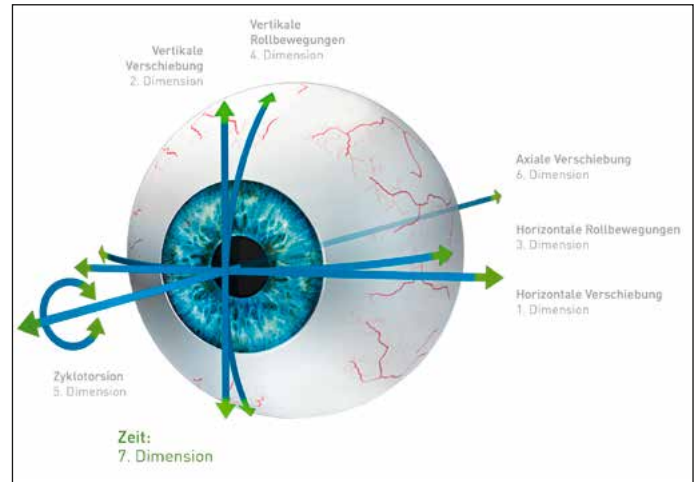
Der SCHWIND ATOS und der AMARIS 1050RS stehen exemplarisch für die zunehmende Präzision und Individualisierung der refraktiven Hornhautchirurgie. Der ATOS ermöglicht mit SmartSight eine minimalinvasive, flapfreie Korrektur von Kurzsichtigkeit und myopem Astigmatismus. Niedrige Pulsenergien, hochpräzise Gewebetrennung und weiterentwickelte Zentrierungsverfahren bilden die Grundlage dieser modernen Technologie.

Der AMARIS 1050RS bietet zudem ein besonders breites Behandlungsspektrum. Seine hohe Laserfrequenz, das mehrdimensionale Eyetracking und individualisierte Ablationsprofile ermöglichen sowohl klassische Fehlsichtigkeitskorrekturen als auch ausgewählte Presbyopie- und Hornhautbehandlungen.

Aktuelle klinische Studien zeigen für beide Plattformen sehr gute Ergebnisse hinsichtlich Sehschärfe und refraktiver Vorhersagbarkeit. Der zentrale Fortschritt moderner Augenlaserchirurgie liegt damit nicht allein in der Leistungsfähigkeit einzelner Geräte, sondern in einer immer präziseren Abstimmung der Behandlung auf das individuelle Auge – mit dem Ziel, Sehqualität, Sicherheit und langfristige Patientenzufriedenheit zu verbessern.

Mit der Einführung des SCHWIND ATOS und des SCHWIND AMARIS 1050RS verfügt die Universitäts-Augenklinik Heidelberg über zwei

Abbildung 2



Schematische Darstellung des sieben-dimensionalen Eyetrackings des SCHWIND AMARIS 1050RS. Berücksichtigt werden horizontale und vertikale Verschiebungen, horizontale und vertikale Rollbewegungen, Zyklotorsion, axiale Verschiebung sowie die zeitliche Komponente zur prädiktiven Kompensation von Augenbewegungen während der Laserablation.

hochmoderne und sich ergänzende Lasersysteme. Hiermit können wir für unsere Patienten aus einem breiten Spektrum refraktiver Verfahren die individuell am besten geeignete Behandlung auswählen – mit dem Ziel, optimale Sehergebnisse bei größtmöglicher Sicherheit zu erzielen. Für eine ausführliche Beratung zu den modernen Möglichkeiten der Augenlaserchirurgie steht unser Team jederzeit gerne zur Verfügung.

Literaturverzeichnis

- Gabrić I, Arba-Mosquera S, Bodakoš K, Boháč M. Effect of Total Laser Fluence on Early and Mid-term Visual and Optical Quality Outcomes After Lenticule Extraction With the SCHWIND ATOS: A Single-Center Study. *J Refract Surg.* 2026;42(3):e218-e226.
- Keum JE, Yoo TK, Kim JC, Kim JH. Refractive and Visual Outcomes of SmartSight NOVA Refractive Lenticule Extraction for Myopia and Myopic Astigmatism at 3 Months: a Retrospective Case Series. *Ophthalmol Ther.* 2026;15(8):2713-2728.
- Gabrić I, Grulović F, Modrić IS, Drača N, Kuzman T. Twelve-Month Visual, Refractive, and Ocular Wavefront Outcomes of SmartSight KLEx, Pooling Original and NOVA Workflows, on the SCHWIND ATOS: A Single-Surgeon Cohort Study. *Ophthalmol Ther.* 2026;15(10):3421-3439.
- Yoon H, Magnago T, Yeom DJ. Three-Month Clinical Outcomes to Correct Myopia or Myopic Astigmatism Using a Femtosecond Laser for Lenticule Creation With Automated Centration and Cyclotorsion Compensation. *J Refract Surg.* 2024;40(1):e30-e41.
- Pradhan KR, Arba Mosquera S. SmartSight Correction of Compound Myopic Astigmatism Treatments With Preoperative Astigmatism > 1.00 Diopter Using the SCHWIND ATOS: A Retrospective Case Series. *J Refract Surg.* 2024;40(5):e328-e335.
- Arifaizha N, Adji MWK, Rachmani AV, Pujiastuti S. Visual Outcomes of SmartSight (SCHWIND ATOS) Refractive Surgery in the Correction of Myopia and Myopic Astigmatism: A Systematic Review. *J Refract Surg.* 2026;42(8):e857-e866.
- Kee AR, Bin Ismail MA, Fam HB, Tan JC, Lau AKH, Heng WJ. Outcomes of LASIK for Myopic Astigmatism Using a 1,050-Hz Excimer Laser and Seven-Dimensional Eye Tracker. *J Refract Surg.* 2025;41(3):e231-e237.
- Way C, Elghobaier MG, Nanavaty MA. Transepithelial Photorefractive Keratectomy-Review. *Vision (Basel).* 2024;8(1):16. Published 2024 Mar 21.
- Chang JSM, Liu SCT, Ng JCM. Selective corneal wavefront-guided and wavefront-optimized myopic LASIK using high-repetition-rate excimer laser: contralateral eye study. *J Cataract Refract Surg.* 2026;52(7):658-665.
- Beckers D, Beckers L, Kretz FTA, et al. Three-month outcomes of PresbyEDOF: A retrospective case study evaluating a laser-based corneal solution for presbyopia correction. *Indian J Ophthalmol.* 2026;74(Suppl 1):S131-S133.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Hyeck-Soo Son, MHBA, FEBO
Oberarzt und Leitung Sektion Refraktive Chirurgie
Universitäts-Augenklinik Heidelberg
Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth, FEBO
Ärztlicher Direktor, Universitäts-Augenklinik Heidelberg
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
<https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/kopf/klinik-zentrum/augenklinik/>

CAR-T-Zell-Therapie beim Multiplen Myelom

Einleitung

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste Krebserkrankung des Blutes. Es handelt sich dabei um eine maligne Erkrankung klonaler Plasmazellen, die überwiegend im Knochenmark lokalisiert sind. Die Therapie hat sich in den letzten Jahren durch die Entwicklung und den Einsatz von Proteasominhibitoren, immunmodulatorischen Substanzen, Anti-CD38-Antikörpern, bispezifischen Antikörpern und zellulären Immuntherapien substantiell weiterentwickelt. Trotz dieser Fortschritte erleiden die meisten Patienten einen Rückfall, und insbesondere Patienten mit mehrfach rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung haben eine ungünstige Prognose.

Im Gegensatz zur konventionellen Myelomtherapie, die aus einer kontinuierlich verabreichten Kombinationstherapie besteht, stellt die CAR-T-Zell-Therapie einen grundlegend anderen Therapieansatz dar. CAR steht dabei für den chimären Antigenrezeptor. Eine normale T-Zelle erkennt Zielstrukturen über ihren natürlichen T-Zell-Rezeptor. CAR-T-Zellen enthalten dagegen einen durch genetische Modifikation entwickelten synthetischen Rezeptor. Bei Kontakt des CAR mit dem Zielantigen wird die T-Zelle aktiviert, sie beginnt zu proliferieren und setzt zytotoxische Moleküle und Zytokine frei, die die Myelomzelle schließlich abtöten.

Therapieverlauf (siehe Abbildung)

1. Patientenselektion

Zunächst wird geprüft, ob der Patient grundsätzlich für eine CAR-T-Therapie geeignet ist. Dabei werden neben dem Verlauf der Erkrankung auch mögliche Begleiterkrankungen und der allgemeine Gesundheitszustand berücksichtigt (u. a. Organfunktionen, Tumorlast, vorherige Therapien und daraus entstandene Nebenwirkungen).

2. Zellentnahme

Dem Patienten werden über ein spezielles Blutwäscheverfahren (Leukapherese) weiße Blutkörperchen (T-Zellen) entnommen.

3. Gentechnische ex vivo Modifikation

Im Labor wird mithilfe eines Virus ein Gen in die T-Zellen eingeschleust. Dieses Gen sorgt dafür,

dass die T-Zellen an ihrer Oberfläche den chimären Antigenrezeptor ausbilden. Beim Multiplen Myelom richtet sich dieser Rezeptor fast immer gegen das BCMA-Antigen (B-Cell Maturation Antigen). BCMA ist ein Mitglied der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptorfamilie und wird physiologisch vor allem auf Plasmablasten und langlebigen Plasmazellen exprimiert. Für das Myelom ist BCMA besonders interessant, weil es auf malignen Plasmazellen sehr häufig und relativ stark exprimiert wird. Dadurch lässt sich die Immunantwort gezielt gegen die Myelomzellpopulation richten.

4. Expansion und Qualitätskontrolle

Die modifizierten Zellen werden vermehrt und anschließend umfangreichen Qualitätskontrollen unterzogen. Das Ergebnis ist ein patientenspezifisches, „lebendes“ Arzneimittel mit CAR-T-Zellen vom jeweiligen Patienten.

5. Überbrückungstherapie

Da zwischen Apherese und Verfügbarkeit des CAR-T-Produkts eine längere Zeit liegen kann, benötigen die meisten Patienten eine Überbrückungstherapie (Bridging), um die Krankheit während der Herstellungsphase zu kontrollieren. Welche Überbrückungstherapie für welchen Patienten individuell am besten geeignet ist, wird im Behandlungsteam besprochen.

6. Lymphodeplektion

Kurz vor der CAR-T-Infusion erhält der Patient eine lymphodepletierende Chemotherapie, typischerweise auf Basis von Fludarabin und Cyclophosphamid. Die Behandlung reduziert vorhandene Lymphozyten und schafft dadurch ein immunologisches Milieu, in dem die re-infundierten Zellen besser expandieren und persistieren können.

7. Infusion

Anschließend wird das individuell hergestellte CAR-T-Zellprodukt einmalig intravenös infundiert. Im Gegensatz zu den konventionellen Myelomtherapien, die in regelmäßigen Abständen kontinuierlich verabreicht werden müssen, erfolgt hier lediglich die einmalige Zellinfusion. Eine weitere Erhaltungs- oder Myelomtherapie ist nicht erforderlich.

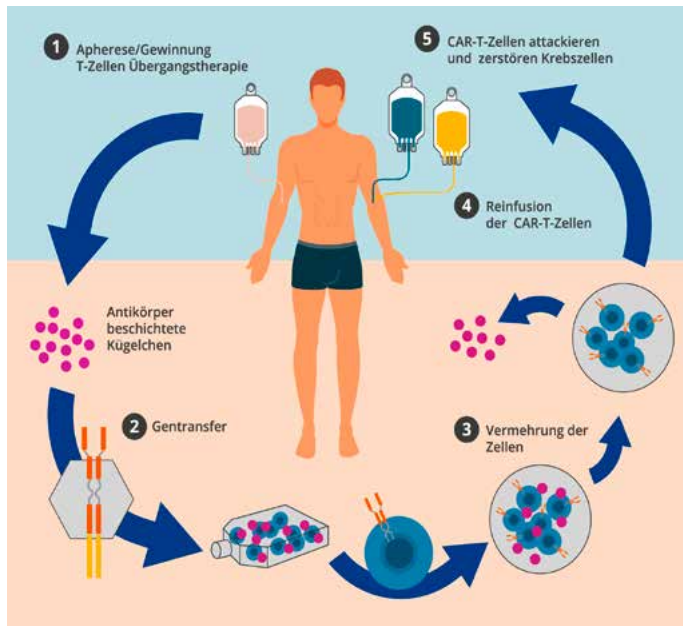


Priv.-Doz. Dr. med.
Amelie Boquoi



Prof. Dr. med.
Bastian von Tresckow

Abbildung: CAR-T-Zell-Therapie



Bei der CAR-T-Zell-Therapie handelt es sich um eine personalisierte Krebsimmuntherapie, die auf gentechnisch veränderten T-Zellen mit synthetischen antigenspezifischen Rezeptoren basiert. Die Herstellung der CAR-T-Zellen ist ein komplexer mehrstufiger Prozess. Dem Patienten werden zunächst durch eine Leukapherese T-Zellen aus dem Blut entnommen. Die T-Zellen werden im Labor selektiert. Anschließend werden die körpereigenen Abwehrzellen durch Transduktion gentechnisch so verändert, dass sie chimäre Antigenrezeptoren auf der Zelloberfläche bilden, die gegen krebspezifische Oberflächenproteine gerichtet sind. Die veränderten Zellen werden dem Patienten re-infundiert.

CAR-T Zell-Therapie am Beispiel Ciltacabtagene autoleucl

Aktuell ist in Deutschland Ciltacabtagene autoleucl (Cilta-cel, Carvykti®) als einzige CAR-T-Zell-Therapie beim Multiplen Myelom zugelassen.

In der Phase-I-Studie CARTITUDE-1 zeigte Cilta-cel bei stark vorbehandelten Patienten ein Gesamtansprechen von 98%.² Dabei erreichten bis zu 83% der Patienten eine stringente komplette Remission und 92% dieser Patienten zeigten sich negativ für die minimale Resterkrankung. In der Langzeitbeobachtung ergab sich zusätzlich zu diesen hohen Ansprechraten, dass mit dieser einmaligen Therapie nach fünf Jahren immer noch 33% der Patienten in kompletter Remission waren, so dass bei diesen Patienten erstmalig die Hoffnung auf eine langfristige Heilung des Myeloms aufkam.³ Ob dies wirklich der Fall ist, werden weitere Nachbeobachtungs-Analysen zeigen.

Die nachfolgende Phase-III-Studie CARTITUDE-4 verglich Patienten mit Lenalidomid-refraktärem Multiplen Myelom nach 1-3 Vortherapien und CAR-T Zell-Therapie mit Patienten, die eine Standardtherapie erhielten. Auch hier war die CAR-T-Zell-Therapie der Standardtherapie deutlich überlegen mit einer Hazard Ratio von 0,29. 85% der Patienten sprachen auf Cilta-cel an, und das Ansprechen zeigte sich besonders tief mit Erreichen einer stringenten kompletten Remission von 73%.⁴ Darüber hinaus erbrachte die Messung der minimalen Resterkrankung eine Negativität von bis zu 62%.⁵ In der Langzeitbeobachtung war nach 33,6 Monaten das mediane progressionsfreie

Überleben im Cilta-cel-Arm noch nicht erreicht, während es im Standardarm im Median bei 11,8 Monaten lag.

Basierend auf diesen Daten wurde im April 2024 die europäische Zulassung von Cilta-cel für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom nach mindestens einer vorherigen Therapielinie erteilt, sofern unter der letzten Therapie eine Progression aufgetreten und die Erkrankung gegenüber Lenalidomid refraktär war.

Lange Zeit war die CAR-T-Zell-Therapie erst nach dem Versagen von mindestens drei Vortherapien vorgesehen. Die Phase-II-Studie CARTITUDE-2 beobachtete Patienten, die nur 1-3 Vortherapien erhalten hatten, und sie zeigten ein herausragendes Ansprechen: 54% der Patienten waren nach 5 Jahren noch progressions- und therapiefrei.⁶ Dies bestätigt das Potential der langfristigen Krankheitskontrolle durch die CAR-T-Zell-Therapie in der frühen Therapielinie. Darüber hinaus ist der frühere Einsatz potentiell vorteilhaft im Hinblick auf die T-Zell-Funktion, denn T-Zellen können durch wiederholte Immuntherapien, chronische Antigenstimulation, Entzündung oder metabolischen Stress funktionell beeinträchtigt sein.⁷

Bridging

Die Tumorlast vor Therapiestart der CAR-T-Zell-Behandlung ist von entscheidender Relevanz für den Therapieerfolg. Eine sehr hohe Tumorlast kann zwar die CAR-T-Aktivierung verstärken, aber ebenso toxische Effekte begünstigen. Nebenwirkungen stiegen signifikant, wenn durch die Bridgingtherapie vor der CAR-T-Infusion nicht mindestens eine partielle Remission erreicht worden war. Das gleiche galt für das Ansprechen: Patienten zeigten ein signifikant besseres progressionsfreies- und Gesamtüberleben, wenn sie von der Bridgingtherapie profitiert und mindestens eine partielle Remission erreicht hatten.⁸ Die Überbrückungstherapie ist von kardinaler Bedeutung für den Erfolg der CAR-T-Zell-Therapie.

Mögliche Nebenwirkungen

Die besondere Wirksamkeit von CAR-T beruht auf einer starken Aktivierung des Immunsystems. Genau diese Immunaktivierung verursacht jedoch einen erheblichen Teil der Nebenwirkungen.

1. Cytokine Release Syndrome

Das Cytokine Release Syndrome (CRS) ist die häufigste frühe spezifische Nebenwirkung und entsteht durch die Freisetzung zahlreicher Zytokine nach Aktivierung der CAR-T-Zellen. Klinisch kann dies unter anderem zu folgenden Symptomen führen: Fieber, Hypotonie, Tachykardie, Hypoxämie, Organdysfunktion. Das CRS kann von einem milden, häufig selbstlimitierenden Fieber bis zu einem intensivpflichtigen Krankheitsbild mit Kreislauf- und Atemversagen reichen. Der jeweilige Schweregrad wird nach festgelegten Kriterien beurteilt. Ein zentrales Medikament bei relevantem CRS ist Tocilizumab, ein Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor. Bei schwerem CRS können zusätzlich Kortikosteroide eingesetzt werden.⁹

2. Neurologische Toxizität

Eine seltene, jedoch charakteristische Nebenwirkung ist das Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS).

Mögliche Symptome sind:

- Konzentrationsstörungen,
- Sprachstörungen,
- Desorientierung,

- Bewusstseinsveränderungen,
- Tremor,
- Krampfanfälle.

Auch hier kommen zur Erfassung standardisierte kognitive Tests wie der ICE-Score zum Tragen.⁵ Bei schweren Verläufen kommen insbesondere Kortikosteroide zum Einsatz.

Neben dem klassischen ICANS werden in seltenen Fällen weitere neurologische Nebenwirkungen beobachtet. Man unterscheidet deshalb zunehmend zwischen klassischem ICANS und anderen CAR-T-assoziierten neurologischen Syndromen.

3. Hämatologische Toxizität

Häufig treten Zytopenien aller Zellreihen auf. Zu den Ursachen gehören intensive Vortherapien, eine Knochenmarkschädigung durch das Myelom, Lymphodepletion, inflammatorische Effekte durch die CAR-T-Therapie oder längerfristige Veränderungen der Hämatopoese. Die prolongierte Zytopenie ist dabei klinisch relevant, weil sie das Infektionsrisiko erhöht und Therapien wie Transfusionen, die Verabreichung von Wachstumsfaktoren oder sogar ein Stammzell-Backup notwendig machen kann.

4. Infektionen

Infektionen gehören zu den wichtigsten nicht-hämatologischen Nebenwirkungen der CAR-T-Therapie. Gepoolte Daten aus CARTITUDE-1 und CARTITUDE-4 bestätigten die Infektionen als wesentliche Nebenwirkung der CAR-T-Therapie: Bei 57% der Patienten trat mindestens eine Infektion auf, bei 24% eine Infektion $\geq$ Grad 3. Auch Real-World-Daten bestätigten die hohe Infektionslast: In einer 2026 publizierten Analyse entwickelten 49% der Patienten eine Infektion, davon 32% eine schwere Infektion.¹⁰

Für die klinische Praxis sind daher insbesondere Infektionsscreening vor der Therapie, Varizella zoster- und Pneumocystis-jirovecii-Prophylaxe, regelmäßige IgG-Kontrollen und bedarfsgerechte Immunglobulin-Substitution, Impfstrategien sowie eine niedrige Schwelle zur Diagnostik und Therapie von Infektionen entscheidend.

Zukunftsausblick

Aktuelle klinische Ansätze arbeiten intensiv daran, die CAR-T-Therapie noch patientenfreundlicher zu gestalten. Dazu gehört vor allem die ambulante Durchführung: Während Patienten aktuell zwei Wochen nach Re-Infusion im Krankenhaus verbringen müssen, etablieren einige Zentren zunehmend strukturierte ambulante Programme. Dies schont Ressourcen und steigert die Lebensqualität der Betroffenen.

Darüber hinaus werden weitere CAR-Konstrukte entwickelt. Dazu gehören unter anderem die Dual-target CAR-T. Hier werden beispielsweise BCMA und ein weiteres Antigen gleichzeitig adressiert. Dadurch soll das Risiko eines Escape-Mechanismus reduziert werden. BCMA+CD19, eine Kombination verschiedener Zielstrukturen, soll unterschiedliche Myelomzellpopulationen erfassen.

Eine der wichtigsten zukünftigen Entwicklungen gilt CAR-T in der Erstlinie. Erste Studien untersuchen CAR-T bereits bei neu diagnostiziertem Multiplem Myelom. Die bislang berichteten Ergebnisse sind vielversprechend, reichen aber bisher noch nicht aus, um daraus einen allgemeinen neuen Standard für alle Patienten abzuleiten.

Fazit

Für Patienten mit einem rezidierten und refraktären Multiplen Myelom hat die CAR-T-Zell-Therapie die Krankheitssituation grundlegend

verändert. Die CAR-T-Zell-Behandlung ist kein einfacher Therapieschritt, sondern ein komplexes, intensives Verfahren. Dennoch bietet sie die reale Perspektive auf eine lange, hochqualitative und behandlungsfreie Zeit mit hoher Lebensqualität und potentieller Kuration – ein Meilenstein auf dem Weg, das Multiple Myelom eines Tages dauerhaft kontrollieren oder sogar heilen zu können.

Literatur

1. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet*. 2021 Jul 24;398(10297):314-324. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00933-8. Epub 2021 Jun 24. Erratum in: *Lancet*. 2021 Oct 2;398(10307):1216. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02132-2. PMID: 34175021.
2. Munshi N, Martin T, Usmani SZ, et al. CARTITUDE-1 FINAL RESULTS: PHASE 1B/2 STUDY OF CILTACABTAGENE AUTOLEUCEL IN HEAVILY PRETREATED PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA. *Hemasphere*. 2023 Aug 8;7(Suppl.):e6102468. doi: 10.1097/01.HS9.0000967720.61024.68. PMCID: PMC10428265.
3. Engelhardt M, Kortüm KM, Goldschmidt H, Merz M. Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible. *Haematologica*. 2024 Aug 1;109(8):2420-2435. doi: 10.3324/haematol.2023.283058. PMID: 38356448; PMCID: PMC11290544.
4. San-Miguel J, Dhakal B, Yong K, et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2023 Jul 27;389(4):335-347. doi: 10.1056/NEJMoa2303379. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37272512.
5. Einsele H, San-Miguel J, Dhakal B et al. Cilta-cel in lenalidomide-refractory multiple myeloma (CARTITUDE-4): an updated analysis including overall survival from an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial *The Lancet Oncology*, 2026; 27, 254-268
6. Cohen AD et al. Poster PA-59, IMS; 23.-26. September, 2026; Glasgow, Schottland
7. Ahn S, Leblay N, Neri P. Understanding the Mechanisms of Resistance to T Cell-based Immunotherapies to Develop More Favorable Strategies in Multiple Myeloma. *Hemasphere*. 2021 Jun 1;5(6):e575. doi: 10.1097/HS9.0000000000000575. PMID: 34095759; PMCID: PMC8171358.
8. Dhakal B, Iida S, Siddiqi MH, Zamagni E, Yoon SS, Callander N, Touzeau C, Li Q, Balogh A, Slaughter A, Benachour N, Lonardi C, Ghosh A, Vogel M, Lendvai N, Lengil T, Koneru M, Patel N, Costa O, Mahajan V, Martinez-Lopez J, Yong K, Weisel K, Leleu X; Effectiveness of bridging therapy corresponds to improved outcomes after ciltacabtagene autoleucel: Phase 3 CARTITUDE-4 study of patients with relapsed, lenalidomide-refractory multiple myeloma. *Blood* 2025; 146 (Supplement 1): 2215. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2025-2215>
9. Lee DW et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25:**625-638
10. Dima D, Logue JM, Waqar SHB, et al. Cytopenias and infections following ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2026 Jan 1;111(1):184-195. doi: 10.3324/haematol.2025.287783. Epub 2025 Jul 10. PMID: 40637727; PMCID: PMC12775792.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Amelie Boquoi
Prof. Dr. med. Bastian von Tresckow
Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation
Westdeutsches Tumorzentrum
Universität Duisburg-Essen
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
45147 Essen
<https://haematologie.uk-essen.de/car-t/>

Transvenöse Sondenextraktion bei Device-assoziierten Infektionen

Sergio Richter und Justus Kretschmar

Einleitung

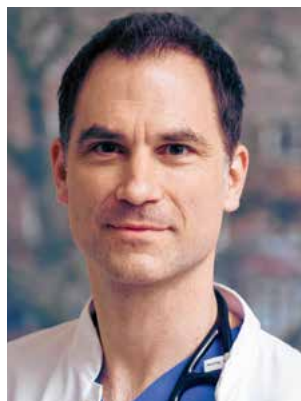
Die Implantation kardialer implantierbarer elektronischer Geräte (cardiac implantable electronic devices, CIED) wie Herzschrittmacher, implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren und Systeme zur kardialen Resynchronisationstherapie hat in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich zugenommen.

Mit steigender Anzahl an Operationen nimmt auch die Häufigkeit Device-assoziiierter Komplikationen zu, wobei systemische Infektionen zu den schwerwiegendsten Komplikationen der Devicetherapie zählen. Die transvenöse Sondenextraktion (transvenous lead extraction, TLE) hat sich als Goldstandard zur Behandlung infizierter CIED-Systeme etabliert und erfordert spezialisierte Expertise sowie ein multidisziplinäres Behandlungskonzept.

CIED-Infektionen treten mit einer Inzidenz von 0,8 – 1,6% pro Jahr auf und sind mit einer hohen kurzfristigen Mortalität von bis zu 20% assoziiert. Im europaweiten ELECTRA-Register stellen CIED-Infektionen mit 53% die führende Indikation zur TLE dar. Die durch CIED-Infektionen aufkommenden Kosten für das Gesundheitssystem sind erheblich, da sie komplexe Extraktionsverfahren, prolongierte Antibiotikatherapien und verlängerte Krankenhausaufenthalte erfordern. Patienten mit CIED-Infektionen weisen häufig multiple Komorbiditäten auf, darunter chronische Nierenerkrankungen, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus u. a., die das Risiko für perioperative Komplikationen zusätzlich erhöhen. Die Langzeitprognose nach TLE bei Patienten mit Device-assoziierten Infektionen ist signifikant schlechter als bei Patienten mit nicht-infektiösen Indikationen. In einer großen Kohorte betrug etwa das ereignisfreie Überleben der beiden Patientengruppen 67% versus 83% während eines Beobachtungszeitraums von median 6,5 Jahren.

Klassifikation von Device-assoziierten Infektionen

Die Klassifikation von CIED-Infektionen ist entscheidend für die Therapieplanung und Prognoseabschätzung. Grundsätzlich wird zwischen Device-assoziierten lokalen und systemischen Infektionen unterschieden.



Prof. Dr. med. Sergio Richter

Lokale CIED-Infektionen manifestieren sich primär im Bereich der Aggregattasche und sind definiert durch klinische Zeichen einer Entzündung wie Erythem (Rubor), Schwellung (Tumor), Überwärmung (Calor), Schmerzen (Dolor) sowie im fortgeschrittenen Stadium purulente Sekretion, Fistelbildung oder Erosion (Abb. 1). Eine Erosion wird als Durchbruch des Aggregates und/oder der Elektroden durch die Haut definiert (Abb.

1E+F), während eine drohende Erosion eine oberflächliche Aggregat- oder Elektrodenlage mit Hautverfärbung ohne Perforation beschreibt. Patienten mit lokalen Infektionen weisen häufiger vorausgegangene Device-Operationen (Aggregatwechsel, Systemaufrüstung, Sondenrevision) auf und zeigen eine längere Zeitspanne zwischen ersten Infektionszeichen und Systemexplantation. In einer großen Patientenkohorte mit CIED-Infektionen wurden 80% der Infektionen als Tascheninfektionen klassifiziert.

Die Elektroden-assoziierte Systeminfektion (auch Elektroden-Endoplastitis) stellt die schwerwiegendste Form der CIED-Infektion dar und ist typischerweise durch Vegetationen an den Elektroden und/oder Herzklappen charakterisiert (Abb. 1B). Die Diagnose erfolgt mittels transösophagealer Echokardiographie, Blutkulturen und klinischer Einschätzung unter Anwendung modifizierter Duke-Kriterien. Große Vegetationen an den Elektroden mit einem Durchmesser >20 mm gelten als Richtwert für die Diskussion über eine hybrid-chirurgische versus transvenöse Sondenextraktion. Interessanterweise zeigen 50–60% der Patienten mit Elektroden-assoziiierter Systeminfektion negative Blutkulturen, was die diagnostische Herausforderung unterstreicht. Der Nachweis von Vegetationen und positive Blutkulturen sind neben ihrer diagnostischen Wertigkeit unabhängige Prädiktoren für ein schlechteres Outcome.

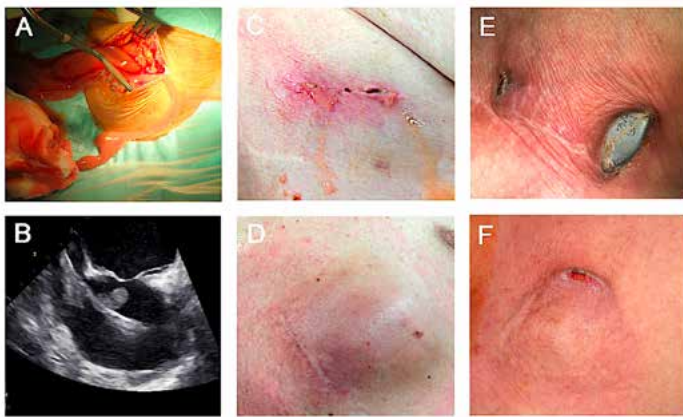
Auch ohne bildmorphologischen Nachweis von Vegetationen an den Elektroden sind systemische Infektionen mit Bakteriämie, valvulärer Endokarditis oder Sepsis mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. *Staphylococcus aureus* ist der häufigste Erreger bei CIED-Trägern mit Endokarditis und grampositiver Bakteriämie. Eine Beteiligung der Elektroden am häufig rasch progredienten Infektgeschehen ist sehr wahrscheinlich und bedarf daher einer schnellen und konsequenten Therapie inklusive der vollständigen Entfernung des CIED-Systems (s. Indikationen). Generell sind Systeminfektionen im Vergleich zu lokalen Infektionen mit höheren Raten an schwerwiegenden Komplikationen und einer erhöhten Mortalität assoziiert.

Indikationen zur transvenösen Sondenextraktion

Die vollständige Entfernung des infizierten CIED-Systems inklusive aller transvenös implantierten Elektroden (komplette Systemexplantation) ist eine Klasse I Empfehlung bei allen CIED-assoziierten Infektionen, da eine alleinige antibiotische Therapie mit oder ohne Taschewundrevision nur selten einen kurativen Verlauf nimmt. Die einzige Ausnahme stellt eine rein oberflächliche Hautläsion <4 Wochen nach Implantation dar, die bei intakter Subkutis keinen Kontakt zur Tasche bzw. zum CIED-System aufzeigt. In diesem Fall ist primär eine oberflächliche Wundbehandlung oder Revision ohne Eröffnung der Tasche indiziert. Unterschieden werden absolute von relativen Indikationen. Von letzteren spricht man bei unklarer, nicht definitiv nachgewiesener CIED-Infektion, bei der aber eine Assoziation mit dem CIED-System wahrscheinlich ist bzw. nicht ausgeschlossen werden kann.

Zu den absoluten Indikationen zählen Device-assoziierte Systeminfektionen, Endokarditis, Elektroden- oder Aggregaterosion sowie

Abbildung 1



Manifestationen von Device-assoziierten lokalen und systemischen Infektionen. A, C, D: Puride Tascheninfektion; E, F: Elektroden- und Device-Erosion; B: Vegetationen an den Elektroden in der transösophagealen Echokardiographie.

Tascheninfektion mit klinischen Zeichen einer akuten oder chronischen Entzündung (siehe oben). Jede Form der Device-assoziierten Systeminfektionen oder Endokarditis erfordert eine frühzeitige (!) und komplette Systemexplantation, wenn möglich innerhalb von 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme. Dies gilt insbesondere für Infektionen mit *Staphylococcus aureus*. Mehrere Studien konnten unabhängig voneinander zeigen, dass eine verzögerte Systemexplantation mit einer zwei bis fünffach höheren Mortalität assoziiert ist. Auch eine „trockene“ Elektroden- oder Aggregaterosion ohne primäre Entzündungszeichen (Abb. 1E) stellt aufgrund des deutlich erhöhten Risikos für eine systemische Infektion bzw. Endokarditis eine absolute Indikation zur Systemexplantation dar.

Relative Indikationen umfassen insbesondere drohende Erosionen bei oberflächlicher Lage der Elektroden oder des Aggregates mit livider Hautverfärbung aber ohne kutane Perforation und ohne akute Entzündungszeichen („trocken“) sowie okkulte Bakteriämie (unklarer Infektfokus) bei Trägern eines CIED-Systems. In diesen Fällen kann eine weiterführende Diagnostik mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT) zur Detektion einer Tascheninfektion, Endokarditis oder eines primären extrakardialen Infektfokus (z. B. Spondylodiszitis) hilfreich sein und somit zur definitiven Therapieentscheidung für oder gegen eine komplette Systemexplantation beitragen. Kann bei persistierenden oder rezidivierenden okkulten Bakteriämien trotz adäquater antimikrobieller Therapie kein Infektfokus identifiziert werden, besteht eine absolute Indikation zur kompletten Systemexplantation. Bei klar nachgewiesenem, extrakardialen Infektfokus und fehlender Hinweise auf eine Elektroden-Endoplastitis oder valvuläre Endokarditis sollte zunächst eine Sanierung des primären Infektfokus und gezielte Antibiotikatherapie erfolgen und im Verlauf auf eine mögliche CIED-Infektion reevaluiert werden, insbesondere bei therapierefrakären oder rezidivierenden Infektionen.

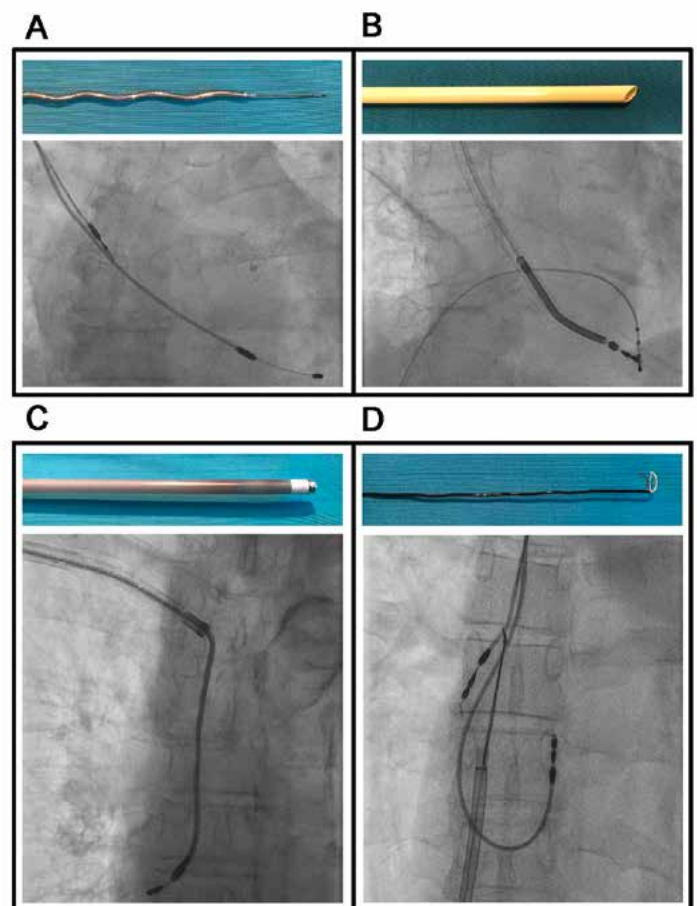
Technische Aspekte und Tools zur transvenösen Sondenextraktion

Die TLE erfordert spezialisierte Techniken und Tools (Abb. 2) sowie ein erfahrenes multidisziplinäres Team. Die Prozeduren werden in der Regel in einem Herzzentrum im Hybrid-OP durchgeführt. Nur in sehr erfahrenen High-volume-Zentren können Hochrisiko-Prozeduren auch im elektrophysiologischen Katheterlabor durchgeführt werden. Bei allen Fällen mit Elektroden-Implantationsalter >1 Jahr wird eine kardiochirurgische Bereitschaft vor Ort gemäß Leitlinie gefordert.

Die grundlegende Technik der TLE basiert auf den Prinzipien von Druck und Gegendruck (pressure-counterpressure) sowie Zug und Gegenzug (traction-countertraction) (Abb. 3). Man unterscheidet generell Explantation von Extraktion. Die Sondenextraktion beschreibt die einfache Entfernung von Elektroden innerhalb des 1. Jahres nach Implantation durch moderaten manuellen Zug und ohne den Einsatz zusätzlicher Extraktions-Tools. Die Sondenextraktion ist definiert als die Entfernung von Elektroden, die sich bereits länger als 1 Jahr in situ befinden oder sich unabhängig vom Implantationsalter nur durch den Einsatz von speziellen Extraktions-Tools (siehe unten) entfernen lassen.

Frisch implantierte Elektroden bzw. solche mit kurzem Implantationsalter können nach Stabilisierung durch ein herkömmliches Stylet oder Fixierung durch ein Locking-Stylet (lead locking device, LLD) (Abb. 2A) im Normalfall leicht durch moderaten Zug von der Implantationsstelle aus explantiert werden. Bei allen schon länger implantierten Elektroden wird zur sicheren Lösung von Verwachsungen die Anwendung von spezialisierten Extraktions-Tools notwendig. So werden Extraktionsscheiden entweder manuell (non-powered dilator sheaths; sog. Byrd-Schleusen), mechanisch rotierend (powered mechanical sheaths) oder mechanisch Laser-assistiert (powered Laser sheaths) über die Elektrode(n) vorgebracht, um fibrotische Adhäsionen zu lösen, und um in ihrer Funktion als Kontraktionsscheide eine Ventrikelwandinversion und -perforation zu

Abbildung 2



Spezialisierte Tools zur Sondenextraktion. A, Locking-Stylet (lead locking device, LLD); B, Passive Dilatator-Extraktionsschleuse (non-powered dilator sheath; Merit Byrd-Dilatationsschleuse); C, Aktive mechanisch rotierende Extraktionsschleuse (powered mechanical sheath, Merit Evolution RL); D, Fangschlinge (snare); Fangen einer Elektrode mittels Snare und steuerbarer Schleuse von femoral.

verhindern (Abb. 2B+C). In speziellen Fällen sind alternative superiore (Vena jugularis) oder inferiore (Vena femoralis) Zugangswege und Extraktion in Snare-Technik erforderlich (Abb. 2D). Bei multiplen und sehr großen Vegetationen (>20 – 25 mm) an den Elektroden sollte immer eine offene chirurgische Extraktion geprüft werden. Alternativ kann in spezialisierten Zentren vor TLE eine perkutane Aspiration der Vegetationen mittels AngioVac™ durchgeführt werden, um septische und pulmonale Embolisierungen zu vermeiden. In einer ersten Studie konnte die Sicherheit und Effektivität dieser Methode gezeigt werden. Die Erfolgsrate der anschließenden perkutanen Sondenextraktion betrug 94%, die Komplikationsrate war mit 3% entsprechend niedrig.

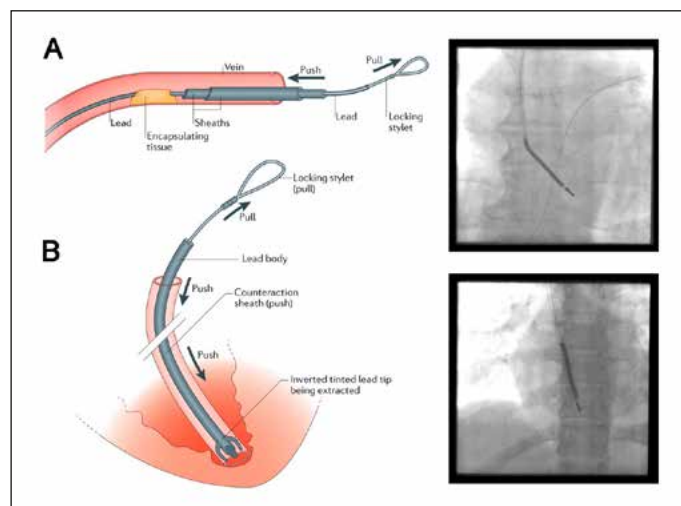
Bei schrittmacherabhängigen Patienten erfolgt eine temporäre rechtsventrikuläre Stimulation über einen zu Beginn der Prozedur transfemoraleinös eingeschwenkten Katheter. Nach erfolgreicher TLE wird zur Stimulation für den Zeitraum der akuten Infektbehandlung eine Schraubelektrode transkutan über einen sterilen superioren Zugang im rechten Ventrikel implantiert. Alternativ kann bei ausgewählten Patienten mit AV-Block und erhaltener systolischer linksventrikulärer Funktion in gleicher Sitzung ein sondenloser Herzschrittmacher implantiert werden.

Erfolgsraten und Komplikationen der transvenösen Sondenextraktion

Die TLE hat in erfahrenen Zentren sehr hohe Erfolgsraten. In Abhängigkeit davon, ob Elektrodenreste (<4 cm) in situ zurückbleiben oder nicht, unterscheidet man den klinischen vom komplett prozeduralen Erfolg. Aktuelle Studien zeigen klinische Erfolgsraten von bis zu 99% (96,6% in ELECTRa). Der komplette prozedurale Erfolg, definiert als die komplette Extraktion aller transvenös implantierten Elektroden(anteile) ohne schwerwiegende Komplikation, liegt je nach Studie zwischen 90–99% (95,7% in ELECTRa). Interessanterweise zeigen gerade die Patienten mit Device-assoziierten Infektionen deutlich höhere komplette prozedurale Erfolgsraten als solche mit nicht-infektiösen Indikationen (97% vs. 91%).

Zu den schwerwiegenden und potentiell lebensbedrohlichen Komplikationen zählen neben Lungenembolie Hämatothorax, Herzbeutel tamponade und Myokardperforation durch Verletzungen vaskulärer oder myokardialer Strukturen. Insbesondere Verletzungen der Vena cava superior sind sehr gefürchtet und für den Patienten mit dem größten Mortalitätsrisiko verbunden. Insgesamt ist aber die Inzidenz schwerwiegender Komplikationen verhältnismäßig niedrig und wird in großen Beobachtungsstudien mit 1,0 – 1,7% angegeben (1,7% in ELECTRa), wobei das Risiko für das Auftreten schwerer

Abbildung 3



Prinzipien der transvenösen Sondenextraktion. A, Druck und Gegen-Druck (pressure - counterpressure) -Prinzip zum Lösen von fibrotischen Adhäsionen; B, Zug und Gegenzug (traction - countertraction) -Prinzip zur Vermeidung einer Ventrikelwandinversion und -perforation. Modifiziert nach Wazni et al. (Nat Rev Cardiol 2016;13:221–229).

Komplikationen insbesondere von Patienten- und Elektrodencharakteristika und der Erfahrung des Operateurs und behandelnden Zentrums abhängt. Auch die prozedurale Mortalität ist mit einer Inzidenz von 0,4% sehr niedrig. Allgemein sind systemische Infektionen mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Komplikationen assoziiert (3,6% in ELECTRa).

Nicht-schwerwiegende Komplikationen treten insgesamt häufiger auf und umfassen unter anderem Perikarderguss ohne interventionspflichtige Tamponade, Pneumothorax, Trikuspidalklappeninsuffizienz, Hämatoeme, Venenthrombosen und temporäre Arrhythmien (Vorhofflimmern, Kammer tachykardien, AV-Blockierungen).

Fazit für die Praxis

Die transvenöse Sondenextraktion stellt den Goldstandard zur Behandlung Device-assoziierten Infektionen dar und erfordert eine vollständige Entfernung des infizierten CIED-Systems. Mit hohen klinischen Erfolgsraten von weit über 90% und niedrigen Raten an schwerwiegenden Komplikationen (<2%) und prozeduraler Mortalität (<0,5%) können TLE-Prozeduren in erfahrenen Herzzentren sicher durchgeführt werden. Die Klassifikation in Device-assoziierte lokale und systemische Infektionen ist prognostisch bedeutsam, da systemische Infektionen mit einer signifikant höheren Morbidität und Mortalität einhergehen. Technische Fortschritte bei den Extraktions-Tools, einschließlich mechanisch rotierender und laser-assistierter Systeme sowie innovativer Techniken zur perkutanen Aspiration von großen Vegetationen, haben die Erfolgsraten deutlich verbessert. Eine rasche Diagnosesicherung und frühzeitige (!) Extraktion innerhalb von 72 Stunden nach Krankenhausaufnahme sind entscheidend für ein optimales Outcome, insbesondere bei Infektionen mit Staphylococcus aureus. Daher sollte bei CIED-Patienten mit systemischen Infektionen frühzeitig Kontakt mit einem auf TLE spezialisierten Herzzentrum aufgenommen werden. Ein multidisziplinärer Ansatz unter Einbeziehung von Elektrophysiologen, Kardiologen, Infektiologen und Herzchirurgen ist essentiell für die optimale Therapie von schweren CIED-Infektionen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Sergio Richter
Justus Kretzschmar
Sektion Rhythmologie
Klinik für Kardiologie
Herzzentrum Dresden
Universitätsklinikum an der
Technischen Universität Dresden
Fetscherstr. 76, 01307 Dresden
<https://www.sana.de/herzzentrum-dresden/medizin-pflege/rhythmologie/unser-team>

ZIELGERICHTET AB DER ERSTLINIE

BEIM *BRAF*^{V600E}-MUTIERTEN mCRC¹

Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens
in der Erstlinienbehandlung mit BRAFTOVI® +
Cetuximab + mFOLFOX6* im Vergleich zur
Standardtherapie (SOC)²

(30,3 Monate vs. 15,1 Monate: HR 0,49; 95 %-KI: 0,38–0,63; p < 0,001)²



BRAFTOVI® ist in Kombination mit Cetuximab und FOLFOX zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit mCRC mit einer *BRAF*^{V600E}-Mutation angezeigt.¹

FUßNOTEN + REFERENZEN

* Die primären Endpunkte (ORR, mPFS) und der hauptsekundäre Endpunkt (mOS) der Studie wurden erreicht (BRAFTOVI® + Cetuximab + mFOLFOX6 vs. SOC: ORR 60,9 % vs. 40,0 %, mPFS 12,8 vs. 7,1 Monate, mOS 30,3 vs. 15,1 Monate).^{2,3}

1. Fachinformation BRAFTOVI®, Pierre Fabre Médicament, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>. 2. Elez E, et al. N Engl J Med 2025;392(24):2425–37. 3. Kopetz S, et al. Nat Med 2025;31:901–8.

ABKÜRZUNGEN:

BRAF: v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; **FOLFOX:** Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin; **HR:** Hazard Ratio; **KI:** Konfidenzintervall; **mCRC:** metastasiertes Kolorektalkarzinom; **mFOLFOX6:** modifiziertes FOLFOX6-Schema (Oxaliplatin, Folinsäure, 5-Fluorouracil; in BREAKWATER 28-Tage-Zyklus, Gabe alle 2 Wochen); **ORR:** objektive Ansprechrate; **(m)OS:** (medianes) Gesamtüberleben; **(m)PFS:** (medianes) progressionsfreies Überleben; **SOC:** Standardtherapie nach Wahl des Prüfarztes/der Prüfarztin (mFOLFOX6, FOLFOXIRI oder CAPOX, jeweils mit oder ohne Bevacizumab).^{2,3}

Braftovi® 50 mg/75 mg Hartkapseln. Wirkstoff: Encorafenib. **Zus.: 1 Hartkapsel enth. 50 mg/75 mg Encorafenib.** Sonst. Bestandt.: Kapselinhalt: Copovidon (E1208), Poloxamer 188, mikrokristall. Cellulose (E4601), Bernsteinsäure (E363), Crospovidon (E1202), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b), Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172). Druckertinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglykol (E1520). **Anw.:** Encorafenib in Komb. m. Binimetinib: bei Erw. m. nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600E-Mutation, bei Erw. m. fortgeschrittenem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation. Encorafenib in Komb. m. Cetuximab: bei Erw. m. metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine syst. Vortherapie erhalten haben. Encorafenib in Komb. m. Cetuximab und FOLFOX: bei Erw. m. metastasiertem Kolorektalkarzinom mit einer BRAF-V600E-Mutation zur Erstlinienbehandlung. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** Encorafenib 450 mg in Komb. m. Binimetinib: *Sehr häufig:* Anämie, periph. Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschm., Sehstörungen, Ablösung retinales Pigmentepithel, Blutungen, Hypertonie, Abdominalschm., Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Arthralgie, Myopathie/Muskelerkr., Rückenschm., Schm. in d. Extremitäten, Pyrexie, periph. Ödem, Fatigue, Anstieg Kreatinkinase im Blut, Anstieg Transaminasen, Anstieg GGT. *Häufig:* cuSCC, Papillom d. Haut, Überempfindlichk., Geschmacksstörung, Uveitis, linksventrikul. Dysfunktion, venöse Thromboembolie, Kolitis, akneiforme Dermatitis, PPES, Erythem, Pannikulitis, Photosensitivität, Nierenversagen, Anstieg von: Kreatinin im Blut, alkal. Phosphatase im Blut, Amylase, Lipase. *Gelegentl.:* Gesichtslähmung, Pankreatitis, Rhabdomyolyse, Basalzellkarzinom. *Nicht bekannt:* Tumor-Lyse-Syndrom. Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg: *Sehr häufig:* Papillom d. Haut, melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, Schlaflosigkeit, Kopfschm., periph. Neuropathie, Geschmacksstörung, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, PPES, Hyperkeratose, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Alopezie, Erythem, Hyperpigment. d. Haut, Arthralgie, Myalgie, Schm. in d. Extremitäten, Rückenschm., Fatigue, Pyrexie, Anstieg GGT. *Häufig:* cuSCC, neues prim. Melanom, Überempfindlichk., Gesichtslähmung, supraventrikul. Tachykardie, akneiforme Dermatitis, Exfoliation der Haut, Photosensitivität, Arthritis, Nierenversagen, Anstieg: Transaminasen, Kreatinin, Lipase. *Gelegentl.:* Basalzellkarzinom, Uveitis, Pankreatitis, Anstieg Amylase. Encorafenib 300 mg in Komb. m. Cetuximab: *Sehr häufig:* Melanozytärer Nävus, vermind. Appetit, periph. Neuropathie, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschm., Obstipation, akneiforme Dermatitis, Hautausschlag, trock. Haut, Pruritus, Arthralgie/muskuloskelettale Schm., Myopathie/Muskelerkr., Rückenschm., Schm. in d. Extremitäten, Fatigue, Pyrexie, Kopfschm., Blutungen. *Häufig:* cuSCC, Schwindelgefühl, supraventrikul. Tachykardie, Erythem, Hyperkeratose, Nierenversagen, Anstieg: Kreatinin im Blut, Papillom d. Haut, Anstieg Transaminasen, neues primäres Melanom, Überempfindlichk., Geschmacksstörungen, Hyperpigmentierung der Haut, PPES, Alopezie. *Gelegentl.:* Pankreatitis, Basalzellkarzinom, Exfoliation der Haut, Anstieg: Amylase, Lipase. Encorafenib 300 mg in Komb. m. Cetuximab und FOLFOX: *Sehr häufig:* Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Überempfindlichk., Vermind. Appetit, Kopfschm., Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Hypoalbuminämie, Schlaflosigkeit, periph. Neuropathie, Geschmacksstörung, Blutungen, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Abdominalschm., Obstipation, mukosale Entzündung, Hautausschlag, PPES, Hyperpigmentierung der Haut, akneiforme Dermatitis, trock. Haut, Alopezie, Pruritus, Fatigue, Pyrexie, Arthralgie/muskuloskelettale Schm., Myopathie/Muskelerkr., Rückenschm., Infektionen, Gewichtsabnahme, Anstieg: Lipase, Transaminasen. *Häufig:* Melanozytärer Nävus Papillom d. Haut, Basalzellkarzinom, cuSCC, Schwindelgefühl, Supraventrikuläre Tachykardie, Erythem, Hyperkeratose, Exfoliation der Haut, Schm. in d. Extremitäten, Infektion der oberen Atemwege, Sepsis, Nierenversagen, Anstieg: Kreatinin, Amylase. *Gelegentl.:* Neues primäres Melanom, Pankreatitis.

Nicht über 30°C lagern. Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Verschreibungspflichtig. Weitere Hinweise: siehe Fachinformation.

Stand: 06/2026

Pierre Fabre Pharma GmbH, Neuer Messplatz 5, 79108 Freiburg


LABORATOIRES
Pierre Fabre
Pharma


BRAFTOVI®
(Encorafenib)

A man with dark hair, wearing a yellow t-shirt, is shown in profile, looking upwards and to the right with a thoughtful expression. His hand is resting on his chin. The background is a blurred bookshelf filled with books of various colors.

DEIN ALLTAG. DEIN WISSEN. DEINE UNTERSTÜTZUNG.

Von Pfizer für Menschen
mit Hämophilie.



Wissenswertes **rund um Hämophilie**
findest du hier:
www.meine-haemophilie.de

