

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

1. Ausgabe 2021
3,50 Euro

HIV-Infektionen Multiresistente Keime



■ Gynäkologie

| Polyzystisches Ovarialsyndrom
| Eierstockkrebs



■ Chirurgie

| Brustrekonstruktion
| Schulterendoprothetik



■ HNO-Heilkunde

| Operatives Spektrum
| Obstruktive Schlafapnoe

- 3 ■ **Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) und Fertilitätsstörungen**
Dr. med. Laila Langer
Prof. Dr. med. Ariane Germeyer
- 6 ■ **Duchenne-Muskeldystrophie**
Prof. Dr. med. Andreas Hahn
- 9 ■ **Mycosis fungoides – hautgerichtete Therapien**
Dr. med. René Stranzenbach
- 12 ■ **Die saisonale allergische Rhinitis**
Prof. Dr. med. Ludger Klimek
- 15 ■ **Thrombotische thrombozytopenische Purpura**
Dr. med. Carsten Hafer
Prof. Dr. med. Jan T. Kielstein
- 18 ■ **Amyotrophe Lateralsklerose**
Prof. Dr. med. Johannes Dorst
- 21 ■ **PARP-Inhibitoren (PARPi)**
Prof. Dr. med. Annette Hasenburg
Prof. Dr. med. Susann Schweiger
- 24 ■ **Kapselfibrose**
Prof. Dr. med. Andree Faridi
- 28 ■ **Lokalisation nicht tastbarer Herde in der Brust**
Prof. Dr. med. Christoph Thomssen
Prof. Dr. med. Walter Wohlgemuth
Dr. med. Holger Zentgraf
- 29 ■ **Mammakarzinom Intraoperative Navigations-technik**
- 30 ■ **Atopische Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen**
Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
- 33 ■ **Die Anti-NMDA-R-Enzephalitis: Autoimmunerkrankung des Gehirns**
Priv.-Doz. Dr. med. Nico Melzer
Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl
- 36 ■ **COVID-19 Neurologische Langzeitsymptome**
Prof. Dr. med. Harald Prüb
- 39 ■ **Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)**
Prof. Dr. med. Christian Hoffmann
- 42 ■ **Neuromuskuläre Erkrankungen am Beispiel der Spinalen Muskelatrophie**
Dr. med. Oliver Schwartz
- 45 ■ **Interdisziplinäre Behandlung hämophiler Patienten in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde**
Dr. med. Georg Goldmann
Dr. med. Thorsten Send
- 48 ■ **Obstruktive Schlafapnoe**
Dr. med. Winfried Hohenhorst
- 52 ■ **Inverse Schulterendoprothetik**
Prof. Dr. med. Markus Scheibel



Liebe Leser,

das humane Immunschwäche-Virus „HIV“, ein behüllter sogenannter „Retrovirus“, wird aufgrund seiner Fähigkeit, sich zu verändern, als das Chamäleon unter den Viren bezeichnet. Laut Robert Koch-Institut wird die Anzahl HIV-Infizierter im Jahr 2019 auf 90.700 geschätzt – und das allein in Deutschland. Weltweit dürfte der Retrovirus mit wesentlich höheren Infektionszahlen und auch mit Todesfällen assoziiert sein. Bleibt die Infektion unbehandelt, entwickelt sich das erworbene Abwehrschwäche-Syndrom „Acquired Immune Deficiency Syndrome“ (AIDS), welches durch eine Zerstörung des körpereigenen Immunsystems gekennzeichnet ist. Letztendlich nimmt das Immunschwäche-Syndrom durch opportunistische Infektionen und onkologische Erkrankungen einen letalen Verlauf. Der mit HIV infizierte Organismus ist Krankheitserregern wie Bakterien, Prionen, Viren oder Parasiten nicht gewachsen. Das Immunsystem kann nicht mehr adäquat auf die „Eindringlinge“ reagieren, der HI-Virus hat die Vorherrschaft im System übernommen. Retroviren besitzen die Fähigkeit, ihr Genom (und somit das gesamte Erbgut) in die befallene Wirtszelle zu integrieren.

Behüllte Viren benötigen wie alle Viren einen Wirtsorganismus, in dem sie existieren und sich vermehren können. Das parasitäre Verhalten liegt in der eigenen Überlebensstrategie begründet.

Ein weiterer Retrovirus hält seit Anfang 2020 die Welt in Atem: SARS-CoV-2. Während gegen das Coronavirus in Rekordzeit neue „genbasierte Impfstoffe“ entwickelt und zugelassen wurden, steht für das HI-Virus nach rund vier Jahrzehnten (!) noch immer keine Vakzine zur Verfügung. Die klinischen Studien wurden seinerzeit abgebrochen.

Mit einer gezielten und konsequenten antiviralen Therapie können Betroffene heutzutage ein weitestgehend uneingeschränktes Leben führen. Der erste zugelassene humanisierte monoklonale Antikörper „Ibalizumab“ erlaubt nun auch die Therapie von Patienten mit multiresistenten Virusstämmen, die auf die üblichen HIV-Medikamente nicht mehr ansprechen. Ein individuelles Therapieregime durch Spezialisten mit besonderer Expertise ermöglicht eine optimale Behandlung betroffener Patienten.

B. Reckendorf

Redaktionelle Leitung

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

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.

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

Herausgeber

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

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Dr. med. M. Dewenter, Prof. Dr. med. J. Dorst
Prof. Dr. med. A. Faridi, Prof. Dr. med. A. Germeyer
Dr. med. G. Goldmann, Dr. med. C. Hafer
Prof. Dr. med. A. Hahn, Prof. Dr. med. E. Hamelmann
Prof. Dr. med. A. Hasenburg, Dr. med. A.-S. Heimes
Prof. Dr. med. C. Hoffmann, Dr. med. W. Hohenhorst
Prof. Dr. med. J. T. Kielstein, Prof. Dr. med. L. Klimek
Dr. med. L. Langer, PD Dr. med. N. Melzer
Prof. Dr. med. H. Prüß, Prof. Dr. med. M. Scheibel
Dr. med. O. Schwartz, Prof. Dr. med. S. Schweiger
Dr. med. T. Send, Dr. med. R. Stranzenbach
Prof. Dr. med. C. Thomssen
Prof. Dr. med. W. Wohlgemuth

Layout

Bonifatius GmbH, Druck|Buch|Verlag, Paderborn
Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer,
Melanie Schmidt|prepress
forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer, Melanie Schmidt

Webdesign

Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster | Internetservice

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

Bezug | Verteilung

Leserzirkel Hamburg
Abonnement-Service Bonifatius GmbH
christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild

EUROIMMUN AG, Lübeck

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.



Polyzystisches Ovarialsyndrom (PCOS) und Fertilitätsstörungen



Das Polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) als eines der bedeutendsten hormonellen Störungen in der fertilen Lebensphase hat Einfluss auf die reproduktive, metabolische und psychische Gesundheit betroffener Frauen. Gekennzeichnet ist das PCOS durch eine Erhöhung der männlichen Hormone und Zyklusstörungen; diese treten aufgrund von Follikelreifungsstörungen mit verzögerten oder ausbleibenden Eisprüngen (sogenannte Anovulationen) auf. Dementsprechend kommt der Therapie mit und ohne Kinderwunsch eine besondere Bedeutung zu.

Bedeutung von PCOS

PCOS betrifft 8 – 13 % der Frauen im reproduktiven Alter und hat somit einen hohen Stellenwert im gynäkologischen Alltag. Neben Hyperandrogenismus und anovulatorischen Zyklen treten häufig metabolische Probleme wie Adipositas, Insulinresistenz und Hypercholesterinämie auf. Frauen mit PCOS gehören daher zu einem Risikokollektiv für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II sowie für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, weshalb eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit von Gynäkologen, Endokrinologen und Internisten bzw. Hausärzten wichtig ist.

Aufgrund von Zyklusstörungen benötigen Frauen mit PCOS zur Umsetzung ihres Kinderwunsches häufig medizinische Interventionen, die zur Eizellreifung mit nachfolgender Ovulation beitragen. Als positiv zu werten ist jedoch, dass Frauen mit PCOS eine große ovarielle Reserve (hohe AMH-Werte) aufweisen und daher eine ausreichende Kapazität von Eizellen zur Konzeption zur Verfügung steht.

Die klinische Ausprägung des PCOS, insbesondere ein assoziierter Hirsutismus und/oder eine Adipositas, stellt für betroffene Frauen oftmals eine große psychische Belastung dar. Studien haben gezeigt, dass unter anderem Depressionen, Angstzustände, Essstörungen und sexuelle Störungen mit PCOS assoziiert sind.

Diagnostik

Die Diagnose wird nach Ausschluss anderer Ursachen anhand der Rotterdam-Kriterien gestellt, bei denen 2 von 3 Kriterien erfüllt sein müssen.

Rotterdam-Kriterien

- Oligo- oder Anovulation
- Klinische und/oder biochemische Zeichen einer Hyperandrogenie
- Polyzystische Ovarien (s. Abb. 1)

Zyklusstörungen

Um eine Zyklusstörung nicht überzubewerten ist es wichtig, den zeitlichen Abstand zum Eintritt der Menarche zu beachten, so sind unregelmäßige Zyklen im ersten Jahr nach der Menarche als normal anzusehen. In den ersten drei Jahren können Zykluslängen von 21- 44 Tagen auftreten. Ab dem 3. Jahr nach Eintreten der ersten Monatsblutung sollten mindestens 7 Zyklen pro Jahr stattfinden.

Eine Indikation zum Ausschluss eines PCOS besteht, wenn Zyklusstörungen über diesen Zeitpunkt/diese Intervalle hinaus vorliegen. Des Weiteren sollte bei ausgeprägter Gewichtszunahme während der Adoleszenz sowie beim Auftreten von Androgenisierungserscheinungen (s. u.) ein PCOS abgeklärt werden.

Hyperandrogenisierung

Klinische Zeichen einer Hyperandrogenisierung sind Akne, Alopezie (diffuser Haarausfall) sowie Hirsutismus (vermehrter Haarwuchs mit männlichem Verteilungsmuster), wobei hier ethnische Unterschiede berücksichtigt werden müssen. Jedoch stimmt das subjektive Empfinden der Patientin nicht immer mit der tatsächlichen Ausprägung überein, so dass hier anerkannte Scoreingsysteme, wie der modifizierte Ferriman Gallewey Score zur Beurteilung des Hirsutismus oder der Ludwig Visual



Dr. med. Laila Langer



Prof. Dr. med. Ariane Germeyer



Abb 1. Typischer Ultraschallbefund eines PCOS-Ovars (erhöhte Anzahl präantraler kleiner Follikel).

Score zur Beurteilung der Alopezie eingesetzt werden können.

50 - 90% der Frauen mit PCOS weisen eine Hyperandrogenämie auf, welche auf eine Mehrsekretion ovarieller und/oder adrenaler Androgene zurückzuführen ist. Daher gehört zur PCOS-Diagnostik die Messung von Testosteron und dem freiem Androgenindex (FAI) standardmäßig dazu. Androstendion und DHEAS sollten nur bei normalen Testosteronwerten bestimmt werden.

Es ist darauf zu achten, dass eine orale hormonelle Kontrazeption 3 Monate vor einer Blutentnahme abgesetzt wurde. Bei ausgeprägtem Hirsutismus und/oder deutlich erhöhter Hyperandrogenämie müssen differentialdiagnostisch ein late-onset AGS (adrenogenitales Syndrom) oder, bei rasch progredienter Symptomatik, ein Hormon-produzierender Tumor ausgeschlossen werden.

Zusätzliche Diagnostik

Die weitere Labordiagnostik bei Verdacht auf PCOS umfasst die Untersuchung von basalem FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (luteinisierendes Hormon), da häufig eine erhöhte LH-Sekretion mit einem angehobenen LH/FSH-Quotienten beobachtet wird.

Ein niedriges Progesteron in der zweiten Zyklushälfte weist auf eine Corpus luteum Insuffizienz und je nach Ausprägung auf einen anovulatorischen Zyklus hin.

Die Bestimmung von AMH (Antimüllerhormon) wird zwar oftmals noch zur Diagnosestellung eingesetzt, ist nach neuesten Empfehlungen jedoch nicht erforderlich, da die sonographische Bewertung des antralen Follikelcounts gleichwertig ist.

Obwohl die Mehrzahl der PCOS-Patientinnen übergewichtig ist, gibt es auch nicht wenige schlanke Frauen, die eine Störung des Glukosestoffwechsels (insbesondere eine Insulinresistenz) aufweisen. Das bedingt einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II. Aufgrund dieses Risikoprofils sollte bei jeder Patientin mit PCOS eine Glukosestoffwechsel-Störung ausgeschlossen werden. Ein klinischer Hinweis auf eine Insulinresistenz kann eine Acanthosis nigricans sein (flächige Hyperpigmentierung und Hyperkeratose, vorzugsweise der Leisten und Achselregion).

Insbesondere bei adipösen Frauen ist die Durchführung eines kardiovaskulären Assessments mit Erfassung des BMI (ggf. mit Hip-Waist-Circumference) sowie die Bestimmung der nüchtern Lipide (Cholesteroll, LDL, HDL und Triglyceride) von Bedeutung. Auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, mangelnde körperliche Bewegung sollten erfasst werden.

Sonographische Kriterien

Zur Beurteilung der Ovarien erfolgt eine Ultraschalluntersuchung, welche bevorzugt als transvaginale Sonographie durchgeführt werden sollte. Zu beachten ist, dass die sonographischen Kriterien erst ab 8 Jahre postmenarchal gelten.

Als PCOS typische Ovarien wird der sonographische Befund bezeichnet, wenn mindestens ein Ovar mit einem Volumen über 10ml und/oder mit mehr als 20 Follikeln von je 2-9mm vergrößert ist. Sollte die Durchführung eines transvaginalen Ultraschalls nicht möglich sein, ist ein transabdominal gemessenes Ovarvolumen über 10ml ausreichend zur Diagnosestellung.

Aufgrund des leicht erhöhten Risikos für die Entwicklung eines Endometriumkarzinoms für Frauen mit PCOS sollte gleichzeitig immer eine Beurteilung des Endometriums erfolgen.

Allgemeine Therapieempfehlungen

Das Ziel der Behandlung ist neben einer Verbesserung der aktuellen Symptomatik (Zyklusstörungen, Hyperandrogenisierung, Infertilität) eine Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

Insbesondere eine Veränderung der Lebensgewohnheiten sollte allen PCOS-Patientinnen ausführlich erläutert werden. Dazu gehören eine gesunde, ausgewogene Ernährung und regelmäßige körperliche Aktivität, entweder um das Gewicht zu halten oder um es zu reduzieren.

Für Normalgewichtige wird eine moderate Bewegung von 150 min/Woche oder 75 min/Woche intensive Aktivität an zwei nicht aufeinanderfolgenden Tagen empfohlen. Um eine Gewichtsreduktion zu erreichen, sollte zu 250 min/Woche moderater Bewegung oder 150 min/Woche intensiver körperlicher Aktivität geraten werden.

Therapie ohne Kinderwunsch

Da die Ausprägung des klinischen Bildes von Frauen mit PCOS sehr heterogen ist, sollte die Therapie individuell angepasst erfolgen. Zentraler Bestandteil zur Behandlung von Zyklusstörungen und/oder Hyperandrogenämie ist die kombinierte orale Kontrazeption (KOK), die sogenannte „Pille“.

Neben Verhütung und Zyklusregulierung sind insbesondere die antiandrogenen Eigenschaften der KOK von Bedeutung. Diese ergeben sich durch drei Wirkmechanismen: Die zentrale Suppression der Ovarfunktion, die Induktion der hepatischen SHBG-Synthese und die antiandrogene Wirkung spezieller Gestagene (Dienogest, CMA, CPA). Eine genaue KOK ist nicht empfohlen, jedoch sollten vorrangig Präparate mit 20-30µg EE (Ethinylestradiol) und Gestagene der ersten Generation (Levonorgestrel) verwendet werden. Zudem müssen mögliche Risikofaktoren (BMI, Hyperlipidämie, Hypertonie, etc.) beachtet werden.

Besteht kein Verhütungsbedarf oder liegen Risikofaktoren für eine KOK vor, kann auch mittels zyklischer Gestagengabe eine Zyklusregulation zur Reduktion des Endometriumkarzinom-Risikos herbeigeführt werden.

Additiv ist die Hinzugabe von Metformin® off-label, einem oralen Antidiabetikum in bestimmten Situationen möglich. Bei Frauen mit PCOS und Insulinresistenz kann dadurch eine Gewichtsredukti-



Abb. 2 Typisches vergrößertes PCOS-Ovar mit glatter Oberfläche (als Hinweis auf fehlende Ovulationen).



Abb 3: Linkes Ovar im Zustand nach ovarial Drilling.

on unterstützt werden. Eine Verbesserung der Insulinresistenz kann außerdem die androgenetische Symptomatik reduzieren und eine Normalisierung der Zyklen und der damit verbundenen Fertilität herbeiführen. Aufgrund der häufig auftretenden Dosis-abhängigen gastrointestinalen Nebenwirkungen von Metformin wird eine einschleichende Gabe empfohlen. Unter der Einnahme sollten regelmäßige Kontrollen der Leber- und Nierenwerte erfolgen. Bei ausgeprägtem Hirsutismus und Androgen-induzierter Alopezie ist der Einsatz weiterer antiandrogener Medikamente möglich. Aufgrund des Risikos für den Feten ist während der Einnahme auf eine sichere Kontrazeption zu achten.

Therapie bei Kinderwunsch

Nach Absetzen der KOK treten häufig erneut die präexistenten Zyklusstörungen mit oligo- oder anovulatorischen Zyklen auf. Primäres Ziel der Unterstützung der Fertilität ist daher ovulatorische Zyklen medikamentös herbeizuführen. Dies erfolgt in einem Stufenschema:

1st line Therapie

Als 1st line Therapie ist die medikamentöse Stimulation mittels Letrozol, Clomifen und Metformin zu nennen. Studien zeigten, dass die Konzeptionswahrscheinlichkeit bei der Gabe von Letrozol im Vergleich zu Clomifen höher war, insbesondere bei hohem BMI. International gilt daher Letrozol bei anovulatorischem PCOS als 1st line Therapie. In Deutschland ist Letrozol zur Therapie bei unerfülltem Kinderwunsch allerdings nur im off-label use möglich, das bedeutet, die Kosten werden von der Krankenkasse nicht übernommen. Die am häufigsten angewendete Methode ist daher weiterhin der Einsatz des Medikaments Clomifen (CC), ein synthetisches Antiöstrogen. Dies führt durch seine antiöstrogene Wirkung am Hypothalamus zu einer vermehrten Freisetzung von endogenem GnRH und Gonadotropinen. Da es oral verabreicht wird und zum Einsatz in der gynäkologischen Praxis zugelassen ist, wird es dort frühzeitig verordnet. Voraussetzung sind regelmäßige sonographische Kontrollen um eine Reifung mehrerer Follikel zu verhindern und um den optimalen Zeitpunkt der Ovulationsinduktion (Leitfollikel 20 – 25 mm) zu bestimmen. Die Therapie sollte maximal 6 Zyklen durchgeführt werden, wobei die Erfolgsaussichten in den ersten drei Zyklen am größten sind. Insbesondere bei adipösen Patientinnen (BMI >30) oder bei Clomifenresistenz wird die Konzeptionswahrscheinlichkeit durch eine kombinierte Anwendung von Clomifen und Metformin erhöht.

2nd line Therapie

Bei Versagen dieser oralen Therapie kann als 2nd line eine low-dose Stimulationstherapie mit subkutanen Gonadotropin-Injektionen durch den Reproduktionsmediziner durchgeführt werden. Durch die

hohe ovarielle Reserve (präantrale kleine Follikel) erhöht sich das Risiko eines ovariellen Überstimulationssyndroms (OHSS). Um das Risiko für Mehrlingsschwangerschaften zu reduzieren, sollte die Stimulation vorsichtig und mit engmaschigen sonographischen Kontrollen erfolgen. Alternativ kann bei Clomifenresistenz auch eine operative Therapie des „ovarian Drillings“ durchgeführt werden. Dabei werden die Ovarien mittels monopolarer Nadel mehrfach eingestochen (Abb.2 u. 3). Diese Technik ist vor allem dann sinnvoll, wenn weitere Gründe für die Durchführung einer Laparoskopie vorliegen (z. B. V.a. Endometriose). Nachfolgend treten in 50% ovulatorische Zyklen innerhalb der nächsten 6 Monate auf.

3rd line Therapie

Die künstliche Befruchtung, entweder als IVF (in-vitro-Fertilisation) oder als ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion) bei zusätzlicher männlicher Infertilität, gilt als letzte Option (3rd line Therapie) bei Versagen anderer Therapien.

Dafür werden bevorzugt Antagonistenprotokolle verwendet, um das Risiko eines Überstimulationssyndroms zu reduzieren. Der zusätzliche Einsatz von Metformin kann das Überstimulationsrisiko senken.

Eine in Deutschland nur in wenigen Zentren (u.a. Universitätsfrauenklinik Heidelberg) angebotene Alternative stellt die IVM (in-vitro-maturation) dar. Bei der IVM werden unreife Eizellen entnommen und im Labor für 24 Stunden nachgereift, bevor sie mit einer Samenzelle befruchtet werden. Daher ist diese Methode gerade für PCOS-Patientinnen oder Frauen nach Überstimulationssyndrom eine mögliche Alternative. Mehrere Studien zeigten, entgegen der anfänglichen Sorge, eine unauffällige Embryonalentwicklung sowie eine normale geistige und körperliche Entwicklung der Kinder bei der Beobachtung bis zum zweiten Lebensjahr. Dennoch ist die Schwangerschaftsrate noch deutlich geringer als bei der herkömmlichen IVF, so dass die IVM in Deutschland nur in Ausnahmefällen durchgeführt wird.

Risiken und Probleme während der Schwangerschaft

Verschiedene Faktoren, wie vorbestehende metabolische Veränderungen (Insulinresistenz, Adipositas, arterielle Hypertonie) oder Sterilitätsbehandlung erhöhen das Risiko für PCOS-Patientinnen und deren Kinder während der Schwangerschaft und der Geburt. So weiß man, dass es beispielsweise häufiger zur Entwicklung eines Schwangerschaftsdiabetes, einer Präeklampsie (Schwangerschaftsvergiftung) oder Frühgeburt kommt, was für Mutter und Kind mit gravierenden Komplikationen verbunden sein kann.

Eine intensive Schwangerschaftsbetreuung mit frühzeitiger Erkennung weiterer Risikofaktoren ist daher von großer Bedeutung.

Etwa jede siebte Partnerschaft in Deutschland bleibt kinderlos, weil einer der Partner oder beide Partner von einer Fruchtbarkeitsstörung betroffen sind. In vielen Fällen kann eine Fruchtbarkeitsbehandlung helfen, den Kinderwunsch zu erfüllen. Die Hormontherapie mit Gonadotropin spielt dabei eine wesentliche Rolle.

Informationen

■ Dr. med. Laila Langer
Prof. Dr. med. Ariane Germeyer
Leitende Oberärztin Gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen
Ärztliche Leitung Kinderwunschambulanz
Ärztliche Leitung Endometriose-Sprechstunde
Ärztliche Leitung Spezialsprechstunde Fertilitätserhalt bei Chemo- und Strahlentherapie
Universitäts-Frauenklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 440
69120 Heidelberg
www.klinikum.uni-heidelberg.de

Weitere Informationen:

■ Merck Serono GmbH
Alsfelder Straße 17
64289 Darmstadt
www.merckgroup.com
www.merckserono.de
Merck ist engagiert im Bereich der Fruchtbarkeitsbehandlung, von der Entwicklung der Eizelle bis ins Frühstadium der Schwangerschaft. Die Forschungsaktivitäten zielen auf die kontinuierliche Optimierung bestehender Behandlungen und Entwicklung neuer Therapieoptionen.

■ PCOS Selbsthilfe Deutschland e.V.
Postfach 120 221
45312 Essen
www.pcos-selbsthilfe.org

Duchenne-Muskeldystrophie

Hoffnung für Betroffene durch neue Behandlungsmöglichkeiten

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine der beiden häufigsten Muskelerkrankungen des Kindesalters und betrifft fast ausschließlich Jungen. Erste Symptome werden im Alter von 2 bis 4 Jahren sichtbar und führen schließlich zum Gehverlust zwischen dem 8. und 12. Lebensjahr. Unbehandelt verstirbt die Mehrzahl der Patienten noch zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr. In den letzten 25 Jahren konnte bei weiterhin hoher Krankheitslast durch Fortschritte in der symptomatischen Behandlung die Lebensdauer vieler Betroffener deutlich verlängert werden. Im Jahr 2014 wurde das erste Medikament zugelassen, welches bei einem Teil der betroffenen Kinder kausal in den Krankheitsprozess eingreift. Weitere Medikamente werden derzeit in Studien untersucht, und die ersten Ergebnisse sind vielversprechend. Dies macht Hoffnung, dass es Ärzten bald möglich sein wird, diese Erkrankung wesentlich besser als bisher zu behandeln.



Klinisches Bild

Betroffene Jungen fallen schon im Kleinkindalter auf, weil sie nicht so schnell laufen und nicht so gut Treppensteigen können wie Gleichaltrige. Bei einigen Kindern ist die motorische Entwicklung von Anfang an verzögert. Die Untersuchung durch den Kinderneurologen im Alter von 2 bis 4 Jahren zeigt zumeist auffällig prominente und feste Waden durch vermehrte Einlagerung von Fett- und Bindegewebe. Zudem findet sich eine Schwäche der Oberschenkel-, Becken- und Bauchmuskulatur. Dies äußert sich in Problemen beim Aufstehen vom Boden; die Jungen müssen sich dabei mit den Händen auf den Oberschenkeln abstützen. Auch zeigen die Kinder ein charakteristisches „watschelndes“ Gangbild. Bei der weiteren Abklärung findet sich regelhaft eine sehr starke Erhöhung eines bestimmten Blutwertes, der sog. Creatinkinase (CK). Dies ist Ausdruck eines ständigen Untergangs von Muskelzellen. Im weiteren Verlauf nimmt die Muskelschwäche kontinuierlich zu und es kommt zu Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit. Das Gangbild verschlechtert sich ab dem Alter von 5 bis 6 Jahren sichtbar und meistens kommt es im Alter von 8 bis 12 Jahren zum völligen Gehverlust. Durch Schwäche der Rumpfmuskulatur und ständiges Sitzen im Rollstuhl bildet sich dann oft eine schwere Wirbelsäulenverkrümmung aus; eine sog. Skoliose. Da auch Atem- und Herzmuskulatur von der Erkrankung betroffen sind, kommt es gegen Ende des 2. Lebensjahrzehnts schließlich durch Versagen eines dieser beiden Organe zum Tod.



Prof. Dr. med. Andreas Hahn

Grundlagen

Die Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) ist eine genetisch bedingte Erkrankung. Das bedeutet, die Muskeldystrophie beruht auf einem Fehler in den Erbanlagen. Ursächlich sind Defekte im sog.

Dystrophin-Gen, einer Erbanlage, die sich auf einem der beiden Geschlechtschromosomen, dem X-Chromosom, befindet. Frauen besitzen 2 X-Chromosomen und Männer 1 X- und 1 Y-Chromosom. Liegt ein Fehler auf einem X-Chromosom vor, so kann dies bei Mädchen durch das zweite gesunde X-Chromosom kompensiert werden. Bei Jungen ist dies aber nicht möglich, da sie ja nur ein X-Chromosom haben. Daher erkranken nur Jungen an DMD. Man spricht in solchen Fällen von einem x-chromosomal-rezessiven Erbgang. Frauen und Mädchen können aber symptomlose Überträger der Erkrankung sein. Tatsächlich ist dies bei der DMD in rund $\frac{2}{3}$ der Fälle so. Dies muss bei der Beratung betroffener Familien unbedingt bedacht werden. Die DMD ist eine häufige Muskelerkrankung und betrifft ungefähr eines von 3.600 bis 6.000 männlichen Neugeborenen.

Das Dystrophin-Gen kodiert ein Eiweiß (Dystrophin), welches eine Art Stoßdämpferfunktion in der Muskelzelle ausübt. Es sorgt dafür, dass die Zellhülle (Membran) intakt bleibt. Fehlt das Dystrophin, kommt es schon bei minimalen Belastungen zum Einreißen der Muskelzellmembran. Dies setzt dann eine Kaskade von weiteren Prozessen in Gang, die schließlich zum Untergang der Zelle führen.

Das Dystrophin-Gen ist eine der längsten Erbanlagen des Menschen und besteht aus 79 kodierenden Untereinheiten (Exonen). Bei rund zwei Drittel der Patienten fehlen mehrere dieser Exonen. Man spricht dann von Deletionen. In solchen Fällen kann keinerlei funktionstüchtiges Eiweiß mehr gebildet werden. Weitere 10 – 15 % der betroffenen Kinder haben genetische Defekte, die einen vorzeitigen Abbruch der Eiweißsynthese bedingen. Auch diese Eiweiße sind nicht funktionsfähig oder so instabil, dass sie sofort abgebaut werden. Solche genetischen Defekte werden als Stopp- oder Nonsense-Mutationen bezeichnet.

Nonsense-Mutationen verhindern die Synthese von funktionsfähigem Dystrophin

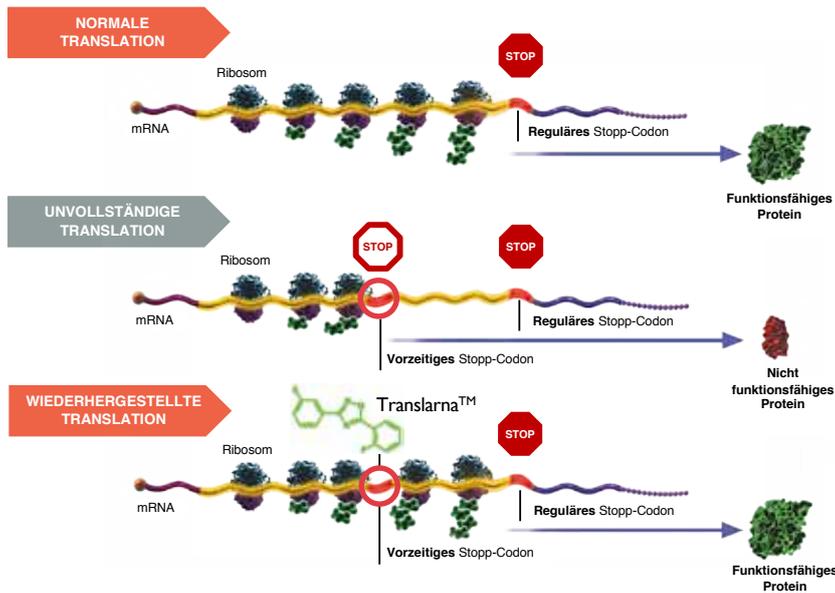


Abbildung 1: Wirkweise von Ataluren am Beispiel des Gen-defektes c.1017C>T. Durch den Defekt kommt es zu einem vorzeitigen Stoppsignal, dass die Eiweißproduktion verfrüht beendet. Ataluren führt zum Überlesen dieses Stoppsignals und erlaubt so am Ribosom die Bildung eines funktionstüchtigen Dystrophins.

Behandlungsmöglichkeiten

Bei den Behandlungsmöglichkeiten werden symptomatische, auf die Beseitigung oder Vermeidung von Komplikationen der Grunderkrankung abzielende Therapien, und kausale, die genetischen Ursachen der Muskeldystrophie Duchenne modifizierende Ansätze, unterschieden.

Zu den symptomatischen Therapieansätzen zählen physikalische und operative Maßnahmen wie Krankengymnastik, operative Beseitigung von Einschränkungen der Gelenkbeweglichkeit, Hilfsmittelversorgung sowie die Heimbeatmung bei ungenügender Atemfunktion. An Medikamenten kommen zudem Kortisonpräparate, die den Untergang von Muskelzellen nicht nur in den Extremitäten-, sondern auch in der Atemmuskulatur nach erfolgter Schädigung verlangsamen, und Medikamente, die die Herzfunktion stärken, zum Einsatz. Durch standardisierte Anwendung gemäß internationaler Leitlinien konnte so in den letzten Jahrzehnten die Lebensdauer vieler Patienten teilweise deutlich verlängert und auch ihre Lebensqualität verbessert werden. Dennoch sind die Effekte dieser späten therapeutischen Maßnahmen begrenzt und die Krankheitslast ist unverändert sehr hoch. Zudem sind die Nebenwirkungen einer langjährigen Kortisontherapie wie u. a. geringeres Längenwachstum und Gewichtszunahme nicht zu unterschätzen. Als Alternative hierzu wurde Valmorolone entwickelt, welches als synthetisches Kortisonpräparat wesentlich weniger Nebenwirkungen haben soll. Idenone ist ein sog. Antioxidans, das in mehreren Studien einen positiven Effekt auf die Atemfunktion von Jungen mit DMD gezeigt hat. Bisher wurde aber weder in den USA noch in Europa eine Zulassung

erteilt. Aktuell liegt der Schwerpunkt der Forschung auf der Entwicklung von Medikamenten, die kausal in den Krankheitsprozess eingreifen.

Ataluren (Translarna™) ist ein Medikament, das in Europa bereits zugelassen ist und das für gehfähige Kinder mit DMD ab zwei Jahren eingesetzt wird. In einer größeren Studie mit 115 Patienten zeigte sich eine geringere Abnahme der Gehstrecke im sog. „6-Minuten-Gehtest“ bei behandelten im Vergleich zu unbehandelten Kindern, wenn die initiale Gehstrecke 300 - 400 Meter betrug. Vorläufige publizierte Ergebnisse aus STRIDE, dem ersten internationalen Medikamentenregister für Duchenne-Patienten unter Translarna™, zeigten, dass Jungen mit Translarna™ und einer Standardbehandlung ihre Gehfähigkeit





Drei einfache Schritte zur rechtzeitigen Diagnose der DMD

über Jahre länger behielten und ihre Lungenfunktion langsamer nachließ, als dies bei Jungen der Fall war, die nur die Standardbehandlung alleine erhalten hatten*. Ataluren ist ein sog. „Small Molecule“ und wirkt am Ribosom; also dem Ort in der Zelle wo Dystrophin produziert wird, in dem es vorzeitige Stoppsignale zu überlesen ermöglicht (Abbildung 1). Es kann daher nur bei den etwa 10 - 15% der Kinder angewandt werden, die eine solche Stopp- oder Nonsense-Mutation aufweisen. Das Präparat wird oral eingenommen.

Eine andere Strategie verfolgt das „Exonskiping“. Dieser Therapieansatz ist geeignet für Patienten mit Deletionen, also Jungen bei denen durch den genetischen Defekt mehrere der kodieren

Bei einer Therapie mit Ataluren ist exaktes Dossieren essentiell, denn nur in diesem Fall kann das Medikament seine Wirkung entfalten. Das Granulat zur Herstellung einer Suspension wird für die Behandlung der Duchenne-Muskeldystrophie infolge einer Nonsense-Mutation im Dystrophin-Gen bei gehfähigen Patienten ab 2 Jahren angewendet. Das Wirkprinzip besteht darin, dass bei einer Nonsense-Mutation ein Durchlesen des Gendefekts ermöglicht wird, was ansonsten durch das vorzeitige Stopp-Codon verhindert worden wäre. Das Überlesen des Stopp-Codons ermöglicht die Produktion von vollständigem Dystrophin, so dass der für die Krankheit ursächliche Defekt mit dem Arzneimittel kompensiert werden kann.

renden Untereinheiten (Exonen) fehlen. In diesen Fällen werden auch die Exonen nach dem genetischen Defekt nicht mehr abgelesen und das gebildete Dystrophin ist nicht funktionsfähig, weil es kein Endstück hat. Fehlen z. B. die Exonen 45-50, werden auch die Exonen 51-72 nicht mehr richtig abgelesen. Durch Medikamente, die das Ablesen eines weiteren Exons verhindern (skippen), kann dann aber ein verkürztes, zumindest teilweise funktionsfähiges Dystrophin gebildet werden. So entsteht bei Fehlen der Exonen 45 - 50 und zusätzlichem Skippen des Exons 51 ein verkürztes, zumindest teilweise funktionsfähiges Dystrophin mit einem Anfangs- und einem Endstück, das auf den Exonen 1 - 44 und 52 - 79 basiert. In den USA sind bereits zwei solcher Medikamente zugelassen. Eteplirsen (Exondys51®) kommt für etwa 20 % und Golodirsen (Vyondys53™) für etwa 13 % der Kinder mit Deletionen in Frage.

Bei der Gentherapie wird durch Infusion eines intakten Gens die defekte Erbanlage ersetzt. Hierzu wird die Erbinformation eines nicht krankmachenden Virus durch das intakte Gen, welches dem Patienten fehlt, ersetzt. Das so veränderte Virus (Vektor) wird dann dem Patienten infundiert, infiziert die Muskelzellen und gibt seinen Inhalt (in diesem Fall nicht die Erbinformation des Virus, sondern das intakte, dem Patienten fehlende Gen) frei. Dies Gen wird in den Zellkern aufgenommen, verbleibt dauerhaft dort, und kann abgelesen werden. Dass dieses Prinzip funktioniert, konnte eindrucksvoll bei einer anderen Muskelerkrankung, der Spinalen Muskelatrophie, gezeigt werden. Im Fall der DMD ist dieses Vorgehen aber schwierig umzusetzen, da die Erbanlage so groß ist, dass sie nicht vollständig in einen Vektor hinein passt. Aus diesem Grund wurden verschiedene verkürzte Dystrophinvarianten (Mini- oder Mikrodystrophine) hergestellt, die den Einsatz dieser Technologie erlauben. Aktuell laufen mehrere Studien verschiedener pharmazeutischer Unternehmen mit bisher positiven Ergebnissen. Dieses Therapieprinzip könnte bei allen Kindern mit DMD zum Einsatz kommen, doch kann auch hierdurch das Fortschreiten der Erkrankung nicht vollständig aufgehalten werden, da das gebildete Dystrophin ja nicht voll funktionsfähig ist.

Fazit

Die DMD ist zum jetzigen Zeitpunkt noch eine lebensverkürzende Erkrankung mit hoher Morbidität. In den letzten Jahren wurden aber große Fortschritte in der Entwicklung von Medikamenten gemacht, die kausal in den Krankheitsprozess eingreifen. Dies macht Hoffnung, dass sich hierdurch die Prognose dieser Muskelerkrankung in naher Zukunft deutlich verbessern lässt.

Literatur beim Verfasser und
 *Mercuri E et al. J Comp Eff Res 2020; 9 (5): 341-360
 Graphiken: PTC Therapeutics Germany GmbH

Informationen

■ Prof. Dr. med. Andreas Hahn
 Abt. Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie
 Universitätsklinikum Gießen-Marburg und Zentrum für Seltene Erkrankungen Gießen (ZSEGI)
 Feulgenstr. 10-12
 D-35392 Gießen
 www.kinderneurologie-giessen.de

■ PTC Therapeutics Germany GmbH
 The SQUAIRE 12 - Am Flughafen
 60549 Frankfurt am Main
 www.ptcbio.de
 www.hinterherstattvoll dabei.de
 www.duchenne.de

■ Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)
 Im Moos 4
 79112 Freiburg
 www.dgm.org

■ Deutsche Muskelschwund-Hilfe e.V.
 Alstertor 20
 20095 Hamburg
 www.muskelschwund.de

■ Duchenne Deutschland e. V.
 Huestraße 20
 44787 Bochum
 www.duchenne-deutschland.de

Mycosis fungoides – hautgerichtete Therapien

Die Mycosis fungoides (MF) ist eine seltene Krebserkrankung und repräsentiert den häufigsten Subtyp aus der Gruppe der kutanen T-Zell Lymphome. Die Erkrankung beginnt in der Regel sehr langsam über Monate und Jahre mit einem dermatologischen Erscheinungsbild (Patches und schuppende Plaques). Bei ca. 30 % der Patienten entwickelt sich im Verlauf allerdings ein fortgeschrittenes Stadium. An der Haut zeigt sich dieses durch die Entstehung von Tumorknoten. Zusätzlich kann es zu einer Beteiligung von Lymphknoten, Blut und selten viszeralen Organen kommen. Da aggressive Therapieregime in der Regel nicht zu einer Heilung führen und die Erkrankung auch oft einen langsamen und indolenten Verlauf zeigt, kommt der besonnenen Auswahl der Therapieverfahren eine besondere Bedeutung zu. Es gilt, ein optimales und individuelles Wirkungs-/Nebenwirkungsverhältnis zu berücksichtigen.



Abbildung 1: Patch- (links),
Plaque- (mittig) und Tumor-
Stadium (rechts)

Einleitung

Die Gruppe der bösartigen Lymphome ist groß und heterogen. Manifestiert sich die Erkrankung primär an der Haut spricht man von einem Hautlymphom (auch „primär kutanes Lymphom“ genannt). Dieses kann wiederum in B- und T-Zell Lymphome unterteilt werden. Die häufigste Variante der kutanen T-Zell Lymphome stellt mit einer Inzidenz von ca. 5,6 pro einer Million Einwohner die Mycosis fungoides dar.¹ Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung von dem französischen Arzt Jean-Louis-Marc Alibert zu Beginn des 19. Jahrhunderts.² Aufgrund der oft pilzartigen Hauterscheinungen glaubte man zunächst, dass es sich um eine Mykose (Pilzerkrankung) handeln würde, wodurch die Erkrankung Ihren irreführenden Namen erhielt.² Tatsächlich liegt der Erkrankung jedoch eine maligne Entartung von spezialisierten hautständigen Lymphozyten (sogenannten ‚Tissue resident memory T-cells‘ (TRM)) zugrunde.³

Die Erkrankung beginnt meist unmerklich mit erythematösen Maculae (Flecken), den sogenannten Patches, oder gering infiltrierten, schuppigen Plaques, und das bereits oft Monate oder Jahre vor der eigentlichen Diagnosestellung. Aufgrund der schuppigen Oberfläche wird die Erkrankung häufig zunächst als Ekzem oder Psoriasis fehlinterpretiert. Unter einer klassischerweise meist initial angewendeten topischen Steroidtherapie bilden sich die Hautveränderungen zunächst zurück, verschwinden aber in der Regel nicht vollständig und nehmen in Ihrer Anzahl und Ausdehnung im weiteren Krankheitsverlauf zu. Lokalisiert sind die Hautveränderungen oft an den Oberarm- und Oberschenkelinnenseiten sowie in einer divergierenden Anordnung am Rücken.

Gelegentlich kommen aber auch davon abweichende Verläufe vor. Die klassische MF verläuft in Stadien (Patch – Plaque – Tumor) (Abb. 1), wobei die Hautveränderungen nicht zwingend nacheinander auftreten müssen, sondern auch nebeneinander erscheinen. Um die Diagnose sicher stellen zu können, erfolgt eine klinisch-pathologische Korrelation. Dabei wird das klinische Bild zusammen mit feingeweblichen Untersuchungen von entnommenen Hautproben interpretiert.

Eingeteilt wird die Erkrankung anhand der EORTC/ISCL Klassifikation in die Stadien I bis IV. Im Allgemeinen spricht man ab dem Stadium IIB (Tumorstadium) von einer fortgeschrittenen Erkrankung.⁴ Diese Einteilung ist wichtig, da die Therapie grundsätzlich Stadien-adaptiert erfolgen sollte (Abb. 2).⁵ In frühen Stadien kommen zunächst hautgerichtete Therapieformen (STD = skin directed therapy) zum Einsatz, welche dann bei Fortschreiten der Erkrankung, um Systemtherapien ergänzt werden können.⁶

Unter hautgerichteten Therapien versteht man Therapieformen, die als topische Anwendung oder mittels Strahlen, unmittelbar auf die Haut einwirken. Demgegenüber stehen die systemischen Therapien, die von ‚innen‘ heraus ihre Wirkung auf die Haut entfalten. Im Folgenden soll nun näher auf die hautgerichteten Therapien eingegangen werden.

Lokaltherapie

Topische Steroide

Obwohl es zur topischen Anwendung von Steroiden bei kutanen Lymphomen nur wenige Studien gibt,



Dr. med. René Stranzenbach

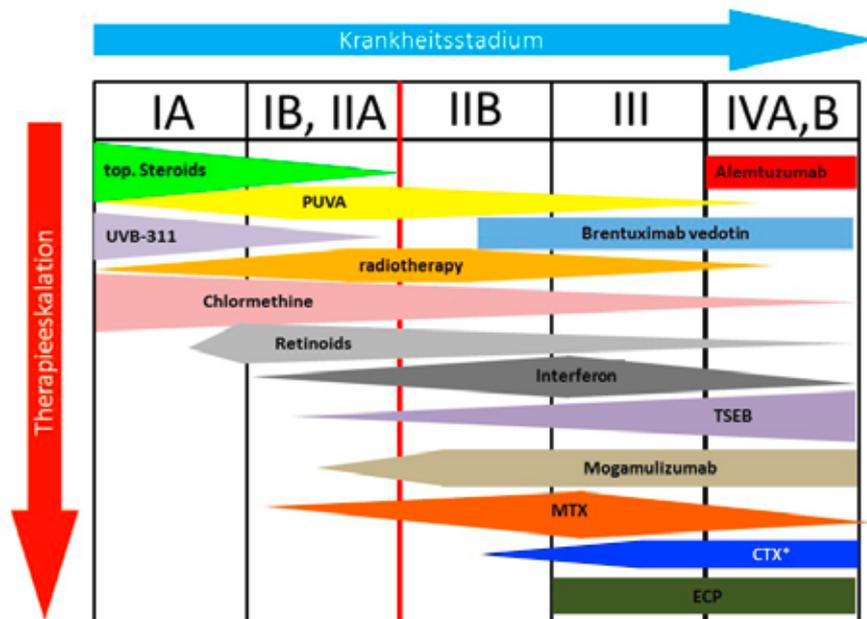
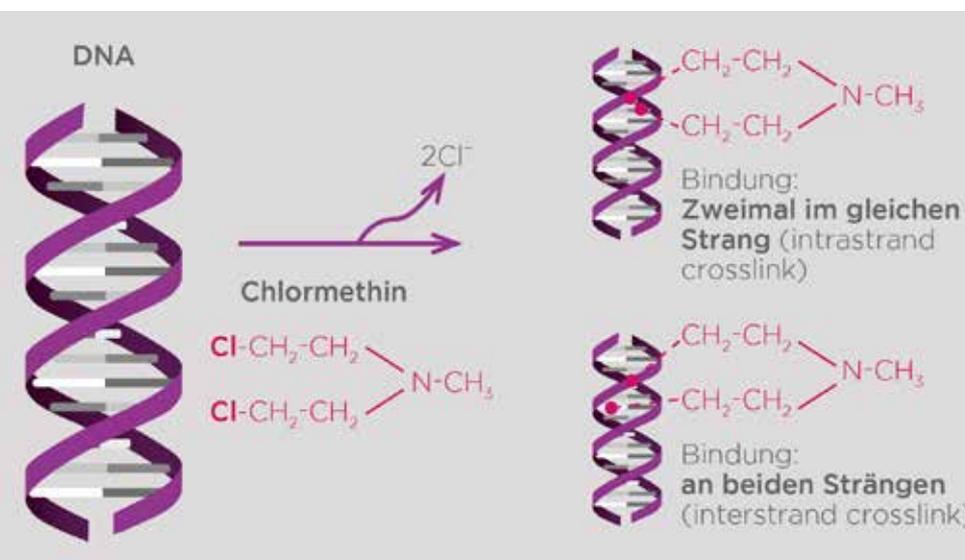


Abbildung 2: Die Therapie erfolgt abhängig vom Krankheitsstadium.⁶

Abbildung 3: Bei topischer Anwendung kann Chlormethin direkt auf die neoplastischen T-Zellen einwirken, indem es dort DNA-Schäden verursacht.



Chlormethin (Ledaga®)

Eine weitere Option zur Behandlung von Krankheitsläsionen in allen Stadien ist die topische Anwendung von Chlormethin-Gel. Hierbei handelt es sich um ein bifunktionales alkylierendes Chemotherapeutikum, welches über Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA schnell proliferierende Zellen hemmt und dadurch die Apoptose dieser Zellen einleitet.

Über die Wirksamkeit von Chlormethin bei lymphoproliferativen Erkrankungen wurde bereits 1946 berichtet. 13 Jahre später publizierten Haserick et. al. die erste erfolgreiche Anwendung von 'Nitrogen mustard' bei Patienten mit Mycosis Fungoides.⁹ Weitere Publikationen folgten und letztendlich konnte in einer Studie mit 260 Betroffenen nachgewiesen werden, dass sich bei 77% der Patienten, die mit Ledaga-Gel behandelt wurden, die Schwere der Hautläsionen um $\geq 50\%$ verbesserte.¹⁰ Weiterhin konnte gezeigt werden, dass keine systemische Resorption des Wirkstoffes erfolgte und somit klassische Nebenwirkungen, die mit der systemischen Anwendung von Alkylanzien assoziiert sind, nicht befürchtet werden müssen.¹⁰

Laut Fachinformation erfolgt die Anwendung läsional 1x tgl.. Sollte es zu Nebenwirkungen kommen, bestehen diese lediglich aus Hautirritation und Juckreiz. In seltenen Fällen kann es auch zu Erosionen und Bläschenbildung kommen. Die Anwendung modifizierter (reduzierter) Anwendungsschemata hat jedoch dazu geführt, dass diese Nebenwirkungen kaum noch auftreten, die klinische Wirksamkeit aber erhalten bleibt. Chlormethin kann sowohl als Monotherapeutikum als auch im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden. Nach erfolgreicher Behandlung ist auch die Anwendung als Erhaltungstherapie möglich.¹¹

Lichttherapie

Die UV-Lichttherapie ist neben den topischen Behandlungsmöglichkeiten eine weitere Therapieoption bei der Behandlung kutaner T-Zell Lymphome. Eingesetzt werden Wellenlängen aus dem UVB- und/oder UVA-Bereich. Bei Erkrankungen im Patch-Stadium bietet sich eine UVB-Schmalband-Therapie alleine oder in Kombination mit einer topischen Behandlung an.¹² Mit zunehmender Infiltratdicke (Plaques) reicht die Eindringtiefe der UVB-Strahlung nicht mehr aus. Hier sollte UVA-Strahlung in Form einer Creme-, Bade- oder oralen PUVA-Therapie (UV-A plus 8-Methoxypsoralen) zum Einsatz kommen. Diese kann ebenfalls als Mono- oder im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt werden.^{13,14} Grundsätzlich ist bei der Lichttherapie allerdings zu bedenken, dass Patienten, die an einer MF erkrankt sind, manchmal über Jahrzehnte behandelt werden müssen. Durch wiederholte und hochdosierte UV-Therapien hervorgerufene Lichtschäden der Haut sind nach Möglichkeit zu vermei-

den. Oft sind niedrige UV-Dosen bereits ausreichend, um die Erkrankung zurückzudrängen und eine erneute Krankheitskontrolle zu erreichen. Erhaltungstherapien mit 1–2 Anwendungen alle 1 bis 2 Wochen können helfen das Therapieansprechen aufrechtzuerhalten.¹⁴

Strahlentherapie

Die MF gilt als strahlensensibel. Abhängig von der Ausdehnung der Hautveränderungen bietet sich die Durchführung einer Lokal- oder Ganzkörperbestrahlung an.

Lokale Bestrahlung

Gerade im palliativen Setting besteht die Möglichkeit isolierte Plaques oder Tumorknoten mittels 'low-dose' Bestrahlung (z. B. 2 x 4Gy) mit Photonen- oder Elektronen zu behandeln.¹⁵ Meistens handelt es sich um kombinierte Therapieansätze bei denen SDTs und systemische Therapien kombiniert werden. Liegt ein solitärer Befall an der Haut vor, ist es unter einem kurativen Ansatz durchaus gerechtfertigt, eine lokalisierte Bestrahlung durchzuführen. Hierbei werden Dosen zwischen 20 und 30 Gy in 2 Gy-Fraktionen eingesetzt.¹⁶

Ganzkörperbestrahlung

Liegt eine großflächige Beteiligung der Haut vor, kann eine Ganzkörperbestrahlung (TSEB = total skin electron beam) durchgeführt werden. Heutzutage werden hierfür niedrig-Dosis Behandlungsprotokolle eingesetzt (z. B. 12 Gy). Dies führt im Gegensatz zu den älteren konventionellen Behandlungsprotokollen mit 30–36 Gy zu kürzeren Behandlungszeiten, geringerer Toxizität und der Möglichkeit die Behandlung zu wiederholen.^{17,18} Eine gepoolte Analyse bestehend aus drei Phase-II-Studien bei denen eine TSEB mit 12 Gy eingesetzt wurde, zeigte eine Gesamtansprechrate (ORR) von 88%.¹⁷ Im Anschluss an die Behandlung ist in den meisten Fällen eine Erhaltungstherapie erforderlich (z. B. Bexaroten, ein synthetisches Retinoid-Analogon als medikamentöse Option oder PUVA).

Fazit

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass die Therapie der Mycosis fungoides Stadien-adaptiert und dem individuellen Krankheitsverlauf angepasst erfolgen sollte. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Therapieziels ist eine schonende Behandlung mit möglichst geringen Nebenwirkungen im Sinne des betroffenen Patienten anzustreben.

Referenzen

1. Larocca C, Kupper T. Mycosis Fungoides and Sezary Syndrome: An Update. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2019;33(1):103–120.
2. Karamanou M, Psaltopoulou T, Tsoucalas G, Androutsos G, Baron Jean-Louis Alibert (1768–1837) and

the first description of mycosis fungoides. *J BUON.* 2014;19(2):585–588.

3. Wilcox RA. Cutaneous T-cell lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016;91(1):151–165.

4. Olsen E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al. Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sezary syndrome: a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood.* 2007;110(6):1713–1722.

5. Whittaker S, Hoppe R, Prince HM. How I treat mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Blood.* 2016;127(25):3142–3153.

6. Stranzenbach R. How do we treat cutaneous T-cell lymphoma? *G Ital Dermatol Venereol.* 2020.

7. Zackheim HS, Kashani-Sabet M, Amin S. Topical corticosteroids for mycosis fungoides. Experience in 79 patients. *Arch Dermatol.* 1998;134(8):949–954.

8. Zackheim HS. Treatment of patch-stage mycosis fungoides with topical corticosteroids. *Dermatol Ther.* 2003;16(4):283–287.

9. John R. Haserick JHR, and Douglas J. Grant. Remission of lesions in mycosis fungoides following topical application of nitrogen mustard. By John R. Haserick, Joseph H. Richardson, and Douglas J. Grant. *Cleve Clin Q.* 1983;50(2):91–95.

10. Lessin SR, Duvic M, Guitart J, et al. Topical chemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma: positive results of a randomized, controlled, multicenter trial testing the efficacy and safety of a novel mechlorethamine, 0.02%, gel in mycosis fungoides. *JAMA Dermatol.* 2013;149(1):25–32.

11. Liner K, Brown C, McGirt LY. Clinical potential of mechlorethamine gel for the topical treatment of mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma: a review on current efficacy and safety data. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:241–254.

12. Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sezary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57–74.

13. Gilchrist BA, Parrish JA, Tanenbaum L, Haynes HA, Fitzpatrick TB. Oral methoxsalen photochemotherapy of mycosis fungoides. *Cancer.* 1976;38(2):683–689.

14. Trautinger F. Phototherapy of cutaneous T-cell lymphomas. *Photochem Photobiol Sci.* 2018;17(12):1904–1912.

15. Specht L, Dabaja B, Illidge T, Wilson LD, Hoppe RT, International Lymphoma Radiation Oncology G. Modern radiation therapy for primary cutaneous lymphomas: field and dose guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(1):32–39.

16. Wilson LD, Kacinski BM, Jones GW. Local superficial radiotherapy in the management of minimal stage IA cutaneous T-cell lymphoma (Mycosis Fungoides). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(1):109–115.

17. Hoppe RT, Harrison C, Tavallaee M, et al. Low-dose total skin electron beam therapy as an effective modality to reduce disease burden in patients with mycosis fungoides: results of a pooled analysis from 3 phase-II clinical trials. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):286–292.

18. Elsayad K, Kriz J, Moustakis C, et al. Total Skin Electron Beam for Primary Cutaneous T-cell Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(5):1077–1086.

Informationen

■ **Dr. med. René Stranzenbach**
Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
St. Josef-Hospital
Klinikum der Ruhr-Universität
Bochum
Gudrunstraße 56
44791 Bochum
www.klinikum-bochum.de

Weitere Informationen

■ **Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.**
Thomas-Mann-Straße 40
53111 Bonn
www.leukaemie-hilfe.de

■ **Kompetenznetz Maligne Lymphome e.V.**
Geschäftsstelle
Gleueler Str. 176-178
D-50935 Köln
www.lymphome.de

Die saisonale allergische Rhinitis

Therapieoptionen

Die allergische Rhinitis (AR), eine allergisch bedingte Entzündung der Nasenschleimhaut, betrifft ca. 10–20 % der globalen Population. Die Erkrankung ist häufig mit anderen allergisch bedingten Komorbiditäten wie Asthma, Sinusitis, Rhinokonjunktivitis und dem atopischen Ekzem assoziiert. Im Erwachsenenalter ist die AR vermehrt mit Kreuzallergien vergesellschaftet. Die Symptomatik (nasale Obstruktion, Rhinorrhoe, nasaler Pruritus und übermäßiger Tränenfluss) ist für betroffene Patienten extrem belastend und nimmt negativen Einfluß auf die gesamte Lebensqualität. Die saisonal auftretende Form der allergischen Rhinitis (umgangssprachlich „Heuschnupfen“) wird hauptsächlich durch Pollenflug ausgelöst. Es stehen unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung:

Mastzellstabilisatoren

Die Substanzen Cromoglicinsäure und Nedocromil haben eine stabilisierende Wirkung auf die Histamin-produzierenden Mastzellen, indem sie ihren Degranulationsprozess blockieren. Ein Vorteil der Wirkstoffe ist ihre gute Verträglichkeit und das geringe Nebenwirkungsprofil, so dass sie oft bei Kleinkindern und schwangeren bzw. stillenden Frauen eingesetzt werden. Ein Nachteil dieser Therapieform ist die notwendige viermal tägliche Anwendung. Darüber hinaus zeigen Mastzellstabilisatoren im Vergleich zu anderen pharmakologischen Substanzen, wie Antihistaminika und Glukokortikosteroiden (GKS), eine schwächere Wirkung auf die nasalen Symptome. Diese Wirkstoffe spielen dementsprechend nur noch eine untergeordnete Rolle bei der Therapie der AR.

Antihistaminika

Antihistaminika blockieren zellständige Histaminrezeptoren und reduzieren somit die Wirkung von Histamin im Gewebe. Histamin entfaltet seine Wirkung auf die Zellen über vier Histamin-Rezeptoren (H1, H2, H3 und H4). Da für die allergische Sofortreaktion hauptsächlich die H1-Rezeptoren verantwortlich sind, werden für die Behandlung der AR aktuell nur H1-Antihistaminika eingesetzt. Erste klinische Studien zur Wirksamkeit von H3-Antihistaminika weisen jedoch ebenfalls auf einen potentiellen Nutzen bei der Reduzierung der nasalen Symptome hin.

Grundsätzlich unterscheidet man bei den H1-Antihistaminika Substanzen der ersten und zweiten Generation. Die erste Generation der H1-Antihistaminika weist eine ausgeprägte sedierende Wirkung auf, die sich negativ auf Leistungsfähigkeit und motorische Fähigkeiten auswirken kann. H1-Antihistaminika der zweiten Generation können hingegen aufgrund ihres hydrophilen Charakters nur im verringerten Maße die Blut-Hirn-

Schranke passieren und haben dadurch geringe bis gar keine sedierenden Eigenschaften. Bei der Therapie der AR werden dementsprechend die Präparate der zweiten Generation bevorzugt.

H1-Antihistaminika stehen sowohl für den systemischen als auch topischen Einsatz zur Verfügung. Der Vorteil der beiden Anwendungsformen ist, dass sie effektiv die meisten Symptome der AR wie z.B. Rhinorrhoe, Pruritus und okuläre Symptome verbessern. Die nasale Obstruktion wird jedoch besser durch die topische Anwendungsform reduziert. Topische Antihistaminika (wie z. B. Azelastin) haben eine schnell eintretende Wirkung (innerhalb von ca. 15 Minuten) und sind daher besonders sinnvoll bei akut auftretenden Beschwerden. Nachteilig ist jedoch die kürzere Wirkdauer, sodass eine zweimal tägliche Applikation erforderlich ist, während die meisten oralen Antihistaminika in einer Tagesdosis eingenommen werden können. Im Vergleich zu nasalen GKS gibt es kein einheitliches Ergebnis. Während einige Studien den nasalen GKS eine bessere Wirksamkeit zuschreiben, zeigen andere Studien, dass beide Therapieformen eine ähnliche Effektivität aufweisen.

Topische Glukokortikosteroide (GKS)

Die Wirkung der GKS wird von zytoplasmatischen Rezeptoren (Glukokortikoid Rezeptor: GR) vermittelt, die in zahlreichen Zellen gefunden werden. Steroide sind lipophil und können daher rasch durch die Zellmembran penetrieren. Die Bindung des GKS an seinen spezifischen Rezeptor führt zu einer Konformationsänderung des Rezeptors und aktiviert damit einen Proteinkomplex mit verschiedenen Proteinen.

Interessanterweise gibt es neben diesen zeitaufwendigen Mechanismen rezeptorunabhängige Sofortwirkungen. So kann z. B. die Gefäßbexudation in der allergischen Sofortphasenreaktion bereits 5–10 min nach Applikation nasaler GKS signifikant reduziert, die Allergen-induzierte Expression des



Prof. Dr. med. Ludger Klimek

Adhäsionsmoleküls E-Selektin bereits nach 30 Minuten signifikant gehemmt werden.

Der größte Vorteil der nasalen GKS liegt darin, dass sie alle nasalen Symptome wirksam unterdrücken. GKS sind im Allgemeinen gut verträglich und lokale Nebenwirkungen beschränken sich meist auf Epistaxis, nasale Trockenheit, Irritationen im Rachenbereich und Kopfschmerzen. Systemische Nebenwirkungen, wie sie bei systemischer Gabe von GKS entstehen, treten nur selten auf. Ein Nachteil der GKS liegt darin, dass sie im Gegensatz zu Antihistaminika, einen spät eintretenden maximalen Wirkeintritt nach einem Intervall von bis zu 2-3 Wochen haben. Die Therapie muss dementsprechend früh begonnen und regelmäßig angewendet werden und sollte nicht „bei Bedarf“ erfolgen. Auf Grund ihres guten Wirkungsprofils sind nasale GKS jedoch momentan die erste Wahl bei der Behandlung der AR.

Leukotrienrezeptor-Antagonisten

Es ist bekannt, dass im Rahmen der allergischen Entzündungskaskade neben Histamin und verschiedenen Zytokinen auch Leukotriene (LT) wie Cystein-Leukotriene (CysLT) eine entscheidende Rolle spielen, v.a. bei Patienten mit einer persistierenden allergischen Rhinitis. Cysteinyl-Leukotriene (Cys-LT) sind potente Entzündungsmediatoren. Das Enzym 5-Lipoxygenase (5-LO) katalysiert die Entstehung von LT aus Arachidonsäuremetaboliten. LT spielen neben Histamin in einer Reihe von allergologischen Krankheitsbildern eine herausragende Rolle.

In Deutschland ist als Leukotrienrezeptor-Antagonist nur Montelukast zur Behandlung des Asthma bronchiale bei Erwachsenen und Kindern zugelassen. In der Behandlung der AR sind Leukotrienrezeptor-Antagonisten effektiver als Placebo und weisen eine etwas geringere Wirkstärke als orale H1-Antihistaminika auf. Lehtimäki et al. untersuchten 2009 in einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie an 45 Pollenallergikern mit Symptomen in den oberen und unteren Atemwegen sowie außerhalb der Atemwege (Konjunktivitis, orales Allergiesyndrom, Urticaria) die Effektivität von Montelukast als Monotherapie. Unterschiede zwischen Placebo und Verum ergaben sich hier lediglich im Verbrauch inhalativer β_2 -Agonisten (LABA) bei den Patienten mit asthmatischen Beschwerden. Eine signifikante Verbesserung der Symptome der allergischen Rhinitis und anderer allergischer Symptome konnte hier nicht festgestellt werden.

In Kombination mit einem oralen H1-Antihistaminikum zeigen Leukotrienrezeptor-Antagonisten eine höhere Wirksamkeit als orale H1-Antihistaminika allein, weshalb die Wirkstoffe zusammen eingesetzt werden können.

Ein Vorteil der Leukotrienrezeptor-Antagonisten scheint zu sein, dass sie sowohl bei Asthma als auch der AR eine Wirksamkeit aufweisen, sodass Patienten mit einer Komorbidität hiervon profitieren – und auch nur für diese Gruppe ist der Wirk-



stoff Montelukast momentan in Deutschland zugelassen. Aufgrund der überlegenen Wirksamkeit der nasalen GKS stellen Leukotrienrezeptor-Antagonisten bei der Behandlung der AR jedoch nur die zweite Wahl dar.

Dekongestiva (α -Sympathomimetika)

Für die akute Behandlung der AR werden α -Sympathomimetika eingesetzt, welche an α -Adrenorezeptoren binden und diese aktivieren. Die Folge ist eine Vasokonstriktion der nasalen Mukosa, die zu einer verringerten Füllung der Kapazitätsgefäße und somit zu einem Abschwellen der Schleimhäute führt.

Die Gabe der Substanzen kann sowohl topisch als auch systemisch erfolgen. Ein Vorteil der Dekongestiva ist ihre schnell eintretende Wirkung. Allerdings reduzieren sie lediglich die nasale Obstruktion und keine weiteren Symptome. Zu den Nebenwirkungen der systemischen Medikamente gehören Tachykardien, Unruhe, Schlaflosigkeit und Hypertonie. Bei der topischen Nutzung der Dekongestiva kann es zu nasaler Trockenheit und Niesreiz kommen. Eine langfristige Nutzung kann zudem zu der Entwicklung einer Rhinopathia medicamentosa führen. Dementsprechend sollte die Therapie mit Dekongestiva nicht länger als 3-5 Tage andauern.

Fixkombination aus Antihistaminikum und nasalem Corticosteroid

Eine Weiterentwicklung und Verbesserung der heutigen pharmakologischen Therapieansätze für Patienten mit allergischer Rhinitis ist notwendig, da trotz der zahlreichen vorhandenen Therapiemöglichkeiten bei vielen Betroffenen die Symptome nicht ausreichend gelindert werden können. Studien zeigen, dass etwa 40 % der Patienten eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Präparaten anwenden, obwohl der zusätzliche Nutzen eines zweiten Präparates in vielen Studien nicht belegt werden konnte. Demgegenüber besteht heute die Standardtherapie des Asthma bronchiale in einer inhalativen Fixkombination eines langwirksamen β -Mimetikums mit einem topischen Steroid.

Allergietagebuch unter www.mein-allergie-portal.com

Das Allergietagebuch von MACVIA-ARIA ermöglicht es Allergieklienten, Symptome der allergischen Rhinitis und weitere allergisch bedingte Komorbiditäten wie Entzündungen der Nasennebenhöhlen und Asthmasymptome sowie den täglichen Arzneimittelbedarf zu dokumentieren. Das Allergietagebuch fürs Smartphone wurde vom Projekt „MASK-Rhinitis“ (MACVIA-ARIA Sentinel network) initiiert. ARIA steht dabei für „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma“, und dabei geht es um den Zusammenhang zwischen Pollenallergien und der Entstehung von Asthma. Die App wurde von einem internationalen Team aus weltweit führenden Allergologen entwickelt.

Kürzlich konnte auch bei der allergischen Rhinitis für eine neue Fixkombination mit veränderten pharmakologischen Eigenschaften eines nasalen GKS (Fluticasonpropionat) und eines nasalen Antihistaminikums (Azelastin) eine höhere Wirksamkeit bezüglich der Linderung der Symptome nachgewiesen werden, als für die Gabe der einzelnen Wirkstoffe. Diese Kombination beruht auf der initialen Studie von Ratner et al., die zwei verschiedene Nasensprays von Azelastin und Fluticasonpropionat anwendeten. Nachdem diese Studie erfolgreich war, konnte durch die Veränderung der pharmakologischen Eigenschaften dieser Präparate und Kombination der zwei Wirkstoffe in einem gemeinsamen Nasenspray die Wirkung sogar noch gesteigert werden. Diese neue Rezeptur (MP29-02) lindert alle nasalen Symptome signifikant stärker als die Monotherapie mit nasalem GKS oder Antihistaminikum. So konnte in der Studie von Meltzer et al. gezeigt werden, dass eine Behandlung mit MP29-02 im Vergleich mit Fluticasonpropionat zu einer 39 % besseren Reduzierung der gesamten nasalen Symptome führte. Bei den individuellen Symptomen konnte MP29-02 insbesondere bei der nasalen Obstruktion eine signifikant bessere Wirkung als die einzelnen Monotherapien erzielen. MP29-02 reduzierte signifikant effektiver den nasalen Gesamt-Symptom-Score als Azelastin oder Fluticasonpropionat (jeweils $p < 0,001$). Bei den individuellen Symptomen (nasale Obstruktion, Pruritus, Rhinorrhoe und Niesreiz) erwies sich MP29-02 den Monotherapien gegenüber auch bei Patienten mit schwerer AR überlegen. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Meta-Analyse von Carr et al. erhalten. Hier reduzierte MP29-02 ebenfalls signifikant effektiver die gesamten nasalen Symptome als Azelastin oder Fluticasonpropionat (jeweils $p < 0,001$). Bei den individuellen Symptomen erwies sich MP29-02 den Monotherapien gegenüber auch bei Patienten mit schwerer AR überlegen. Darüber hinaus trat die Verbesserung der Symptome früher auf als bei der Therapie mit den einzelnen Wirkstoffen (bis zu 5 Tage eher als bei Fluticasonpropionat und bis zu 7 Tage eher als bei Azelastin). Auch trat bei der Therapie mit MP29-02 eine vollständigere Verbesserung ein, sodass bei einem von 8 Patienten ein kompletter/nahezu kompletter Rückgang der Symptome beobachtet werden konnte. Insgesamt wurde MP29-02 gut vertragen. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (3,1 %), Dysgeusien (2,1 %) Erosionen der Mukosa (1,5 %) und Epistaxis (1,5 %). Das Nebenwirkungsprofil unterschied sich dabei nicht wesentlich von dem der Monopräparate. Dysgeusien traten unter bei Azelastin sogar mehr als dreimal häufiger (7,2 %) auf als unter MP29-02. Insgesamt brachen nur 0,5 % (Monotherapien) bis 1,5 % (MP29-02, Placebo) der Patienten die Studie aufgrund einer Nebenwirkung ab. Aufgrund der positiven Ergebnisse schlussfolgerten die Herausgeber des Journal of Allergy and Clinical Immunology, dass dieses Präparat zum Medikament der Wahl für die Behandlung der allergischen Rhinitis werden könnte.

Allergenspezifische Immuntherapie

Die spezifische Immuntherapie (SIT) ist neben der Allergenkenz die einzige Behandlungsform, die ursächlich den Verlauf allergischer Erkrankungen, insbesondere den der allergischen Rhinokonjunktivitis, positiv beeinflussen kann. Ein wesentliches Ziel der Allergiebehandlung liegt in der Verhinderung der Krankheitsprogression. Dieses Ziel kann derzeit einzig mit der SIT als krankheitsmodifizierende Behandlung erreicht werden.

Eine SIT wird entweder als subkutane Immuntherapie (SCIT) oder als sublinguale Immuntherapie (SLIT) durchgeführt. Die Erfolgsrate der beiden Therapieformen ist abhängig vom Allergen. In der deutschen Leitlinie wird formuliert, dass eine Indikation zur SIT dann besteht, wenn das verursachende Allergen nicht gemieden werden kann, oder die Meidung nicht ausreichend wirksam ist. Als Faustregel kann die Immuntherapie empfohlen werden, wenn Symptome bereits seit mindestens zwei Jahren bestehen und Allergenkenz nicht möglich oder nicht ausreichend ist.

Behandlung mit Anti-IgE-Antikörpern

In Deutschland ist Omalizumab, ein monoklonaler Antikörper gegen IgE, seit 2005 unter dem Handelsnamen Xolair® zur Behandlung des schweren Asthma bronchiale für Patienten ab 12 Jahren zugelassen. Seit 2009 gilt die erweiterte Zulassung zur Behandlung von Kindern ab 6 Jahren. Die Wirksamkeit dieser neuen Behandlungsform ist inzwischen ausreichend belegt. So konnten z.B. Niven et al. in einer randomisierten, open label Studie über 1 Jahr an 164 Patienten die Wirksamkeit von Omalizumab in der Therapie des moderaten bis schweren, therapieresistenten, unkontrollierten allergischen Asthmas nachweisen. Vor dem Hintergrund des pathophysiologischen Wissens um die Schlüsselrolle von IgE in der allergischen Entzündungskaskade sind eine Reihe weiterer Indikationen zu überdenken.

Fazit für die Praxis

- Nasale Glukokortikosteroide stellen zur Zeit die erste Wahl bei der Therapie der allergischen Rhinitis dar.
- Neue Antihistaminika sind auf dem Markt, die neben der H1-blockierenden Wirkung weitere antiinflammatorische Eigenschaften aufweisen.
- Ein neues Wirkprinzip, welches die Gabe von Glukokortikosteroid und Antihistaminikum in einer pharmakologisch veränderten Rezeptur als Fixkombination vereint, stellt eine erfolgsversprechende Alternative zu den heutigen Therapieoptionen der allergischen Rhinitis dar.
- Eine allergenspezifische Immuntherapie sollte vor allem bei Pollenallergikern immer dann erwogen werden, wenn das verursachende Allergen nicht ausreichend gemieden werden kann.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

■ Mylan Germany GmbH
(A Viatris Company)
Zweigniederlassung Bad Homburg
v.d. Höhe
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg v.d. Höhe
www.dymista.com/www.mylan.com
www.dgaki.de
www.daab.de

Thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP)

Therapeutischer Plasmaaustausch

Die thrombotische thrombozytopenische Purpura (TTP) gehört zu den thrombotischen Mikroangiopathien. Es ist eine sehr schwere Erkrankung, die durch eine mikroangiopathische hämolytische Anämie, Thrombopenie und sekundäre Organschäden durch Mikroinfarzierungen und -blutungen gekennzeichnet ist. Über Dekaden hatte die TTP angesichts fehlender Behandlungsoptionen eine sehr schlechte Prognose: Die überwiegende Zahl der Patienten verstarb nach kurzem Krankheitsverlauf. Dies änderte sich erfreulicherweise ab 1991 durch die zunehmend verbreitetere Behandlungsoption des therapeutischen Plasmaaustausches (TPE), der aufgrund der empirisch nachweisbaren deutlichen Verbesserung bis dato flächendeckend als Standardtherapie eingesetzt wird. Nur wenige Jahre nach Einführung der TPE wurde die Defizienz der von-Willebrand-Faktor (VWF)-spaltenden Protease (ADAMTS13) und Autoantikörpern als Ursache der idiopathischen TTP (iTTP) identifiziert. Die zusätzliche Gabe von Rituximab zum Standard-Regime bedeutete den nächsten Durchbruch in der Behandlung der Erkrankung. Neue medikamentöse Behandlungsansätze (Caplazimumab) sind vielversprechend.



Definition, Epidemiologie, Pathophysiologie

Die TTP ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von etwa 2-4 Fällen pro einer Million Einwohnern jährlich, wobei überwiegend Frauen betroffen sind.

Pathophysiologisch steht ein Mangel an ADAMTS13 im Vordergrund. Die ADAMTS13 ist ein Enzym, dessen Funktion die Spaltung von ultragroßen Multimeren des Von-Willebrand-Faktors (VWF) (UL-VWFM) ist, der in Endothelzellen gebildet und als lange Kette in die Zirkulation freigesetzt wird. Üblicherweise wird der VWF am Endothel durch die ADAMTS13 in Teilstücke zerlegt und sorgt bei Endothelverletzungen durch seine Thrombozytenadhärenz für eine Aktivierung der Blutgerinnung und einen (thrombotischen) Verschluss des beschädigten Endothels.

Bei TTP-Patienten ist die Spaltung der VWF-Multimere aufgrund einer eingeschränkten Aktivität der ADAMTS13 jedoch unzureichend. Dies führt zu einer von endothelialen Läsionen unabhängigen und vermehrten Adhärenz der Thrombozyten an ultragroße VWF-Multimere. In der Folge entstehen Mikrothromben, die die mikrovaskuläre arterielle Strombahn verlegen. Durch den Verbrauch an Thrombozyten entsteht eine systemische Thrombopenie und Blutungsneigung. Resultat ist eine komplexe Beeinträchtigung mit Mikroinfarzierungen von unterschiedlichem Schweregrad, insbesondere der Niere und des zentralen Nervensystems einerseits und einer Blutungsneigung auf dem Boden der Thrombopenie andererseits. Klinisch manifestiert sich letzteres unter anderem durch fleckförmige Einblutungen in die Haut (Petechien).

In den meisten Fällen ist die Ursache einer TTP eine erworbene Autoantikörper-vermittelte Hemmung der ADAMTS13-Aktivität.

Klinik und Differentialdiagnose

Haupttodesursache bleibt die unzureichende Detektion der TTP und die daraus resultierende Verzögerung der Therapieeinleitung, insbesondere bei schwersten Fällen. Jede ungeklärte Anämie und Thrombozytopenie sollte auf eine mögliche zugrundeliegende iTTP untersucht werden. Eine rechtzeitige Diagnose ist daher (über-)le-



Dr. med. Carsten Hafer



Prof. Dr. med. Jan T. Kielstein

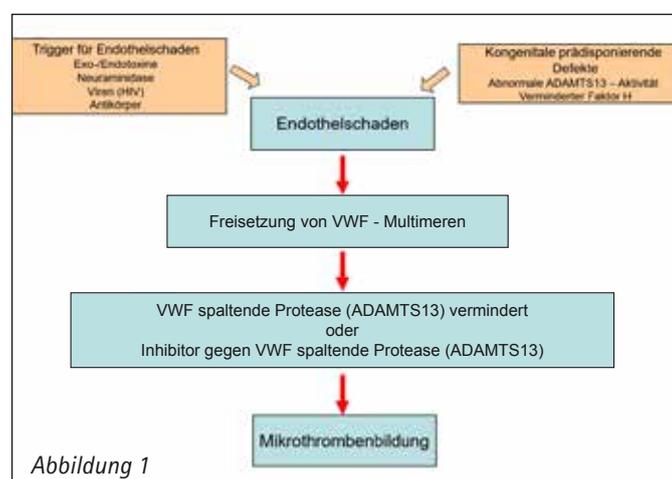


Abbildung 1

benswichtig, aber auch eine Herausforderung, denn die TTP teilt ihre unspezifische Symptomatologie und das klinische Erscheinungsbild mit zahlreichen anderen Erkrankungen, darunter z. B. das hämolytisch-urämische Syndrom und andere thrombotische Mikroangiopathien. Die iTTP ist mit einem erhöhten Risiko für andere Autoimmunerkrankungen (meist systemischer Lupus erythematoses und Sjögren-Syndrom) assoziiert, die vor, gleichzeitig mit oder nach der Diagnose der iTTP auftreten können.

Entsprechend sollte bei der Anamnese nach prädisponierenden Faktoren gesucht werden, zu denen insbesondere Kollagenosen oder virale Infektionen (z. B. HIV) und onkologische Grunderkrankungen, aber auch Schwangerschaften gehören. Zwei Scores (Plasmic- und French-Score) verwenden das Fehlen einer assoziierten Erkrankung (z. B. Krebs, Transplantation und disseminierte intravaskuläre Gerinnung), eine schwere Thrombozytopenie ($< 30 \times 10^9/L$) und eine leichte Nierenbeteiligung (Kreatininwert $< 2,25 \text{ mg/dL}$) als Kriterien zur Identifizierung von Patienten mit wahrscheinlicher TTP. Diese Scores sind eine sehr sinnvolle Entscheidungshilfe im klinischen Alltag, um zeitnah die Patienten identifizieren zu können, die am wahrscheinlichsten von einer Notfallbehandlung mit dem therapeutischen Plasmaaustausch/TPE profitieren.

	PLASMIC – Score
Thrombozyten	$< 30 \times 10^9/L (+1)$
Kreatinin	$< 2 \text{ mg/dL} (+1)$
Hämolyse	+1
Kein Malignom im letzten Jahr	+1
Keine Transplantation	+1
INR $< 1,5$	+1
MCV $< 90 \text{ fl}$	+1
Score:	
0- 4: TTP unwahrscheinlich	
5: niedrige Wahrscheinlichkeit (5 – 24 %)	
5-7: hohe Wahrscheinlichkeit	

Der Krankheitsbeginn ist in der Regel plötzlich, wengleich viele Patienten im Nachhinein prodromische grippeähnliche Beschwerden wie Müdigkeit, Arthralgien, Myalgien sowie Bauchschmerzen angeben.

Zerebrale und digestive Manifestationen sind die häufigsten, während es erfreulicherweise selten zu einer Nierenfunktionseinschränkung kommt. Es hat sich herauskristallisiert, dass sehr oft eine kardiiale Beteiligung vorliegt, erkennbar an erhöhten Serum-Troponinspiegeln (bis zu 60 %). Die Mikroinfarzierungen führen zu Infarkt, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen bis hin zum kardiogenen Schock, was erwartbar mit einer schlechteren Prognose einhergeht.

Therapie

Entsprechend der Pathophysiologie besteht der kausale Behandlungsansatz in einer Beseitigung des ADAMTS13-Mangels und einer Elimination und langfristiger Hemmung einer Neubildung von Autoantikörpern gegen ADAMTS13.

Die Behandlung der iTTP

1. Zeitnaher therapeutischer Plasmaaustausch mit ADAMTS13-haltigem Plasma
2. Immunsuppressive Therapie zur Verhinderung neuer Antikörper
Steroide und andere Immunsuppressiva (Rituximab)
3. Caplazizumab
4. Supportive Therapie

Therapeutischer Plasmaaustausch

Durch den zeitnahen Einsatz eines therapeutischen Plasmaaustausches als initiale Therapiemethode der Wahl wird die Prognose der sonst unbehandelt zum Tod führenden TTP erheblich verbessert. Der therapeutische Plasmaaustausch verwandelte die historisch tödliche Prognose der iTTP in eine behandelbare Krankheit mit einer Gesamtüberlebensrate von 85 %. Die TPE sollte daher zeitnah eingeleitet werden, falls ein Verdacht für die Diagnose „TTP“ besteht.

Grundsätzliches zum Plasmaaustausch

Die Separation des Plasmas wird üblicherweise in nephrologischen Kliniken (seltener durch Transfusionsmediziner) durchgeführt, da die Plasmaseparation dem extrakorporalen Verfahren einer Hämodialyse sehr ähnlich ist. Die Indikationen für die Plasmapherese werden seit einigen Jahren kontinuierlich erweitert. Dies spiegelt sich auch in der Zahl der Behandlungen wider, die sich in den letzten Jahren vervielfacht haben.

Das Prinzip besteht in einer Trennung des Blutplasmas von den Blutzellen. Dies erfolgt über einen Membranplasmaseparator oder eine Hämozentrifuge, wobei die Zentrifuge bei gleicher Effektivität etwas weniger Zeit in Anspruch nimmt. Bei diesem unselektiven Plasmaaustausch wird das separierte Patientenplasma verworfen. Dieser Plasmaverlust muss anschließend wieder substituiert werden.

Bei den meisten Erkrankungen (Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Abstoßungstherapie bei Transplantationen, Vaskulitiden) wird das gesamte Plasma anschließend verworfen und isovolämisch durch eine Elektrolyt-Albumin-Mischung substituiert. Die Substitutionslösung wird mit den separierten Blutzellen vereinigt und dem Patienten reinfundiert.

Bei der iTTP hingegen soll neben der Elimination der ultragroßen VWF-Multimere und der anti-ADAMTS13-Autoantikörper parallel die im Plasma der Spender befindliche ADAMTS13-Aktivität der verminderten Protease wiederhergestellt werden. Daher ist bei der Indikation „TTP“ Frischplasma für den Plasmaaustausch erforderlich. Die Gabe von Frischplasma scheint zusätzlich auch stabilisierende Effekte auf das Endothel zu haben (Reduktion Syndecan-1- und Faktor-VIII-Spiegel).

Gefrorenes Frischplasma (GFP) wird etwa 30 bis 60 Min. vor der Behandlung aufgetaut. In einer Sitzung wird etwa die 1–1,5fache Menge des Plasmas ausgetauscht, was ca. 40 – 60 mL/kg Körpergewicht (3000 – 4000 mL) entspricht. Dem entsprechend müssen für jede Sitzung etwa 10 – 15 GFP Blutgruppen-kompatibel angefordert (und aufgetaut) werden, was eine zeitintensive und logistische Herausforderung ist. Bei der TTP ist eine tägliche Behandlung bis zur (weitgehenden) Normalisierung der Thrombozytenzahlen und der LDH notwendig. Bei unzureichendem therapeutischem Ansprechen ist eine Eskalation mit zwei TPE täglich indiziert, was eine erhebliche logistische (und finanzielle) Herausforderung darstellt.

Berücksichtigt werden muss, dass die Plasmaaustauschtherapie mit der Rituximab-Gabe zeitlich abgestimmt werden sollte, da ein Großteil des Medikamentes sonst entfernt wird. Idealerweise sollte die nächste TPE nach unseren Erfahrungen etwa 48 Stunden nach der letzten Rituximab-Gabe erfolgen, wengleich eine Behandlung nach 24–36 Stunden die immunsuppressive Wirkung von Rituximab nicht mehr beeinträchtigt. Für Steroide hingegen beträgt die Elimination nur etwa 1 %, somit ist keine Extragabe notwendig.

Komplikationen und Nebenwirkungen der Plasmaaustauschbehandlung

Insgesamt ist die Plasmaaustauschtherapie sicher. Schwerwiegende Nebenwirkungen oder Komplikationen sind bei der Plasmaaustausch-

therapie selten und entstehen in erster Linie bei der Anlage eines großlumigen zentralvenösen Gefäßzugangs (Dialysekatheter). Die Möglichkeit eines Plasmaaustauschs über periphere Venen ist zwar prinzipiell möglich, scheitert in der Realität aber immer wieder an unzureichenden Gefäßverhältnissen. So stellt die Anlage des Dialysekatheters bei den meist sehr thrombopenen Patienten eines der größten Risiken in der Behandlung dar. Blutungen und Hämatomabildungen bei der Anlage des Katheters sind leider nach wie vor relevante Risiken.

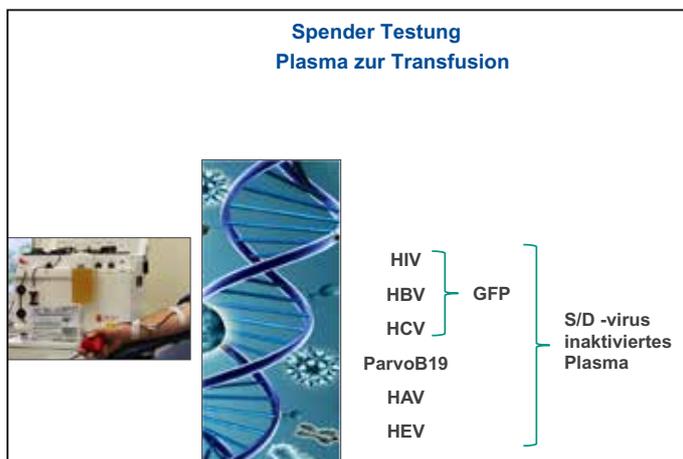
Unter der Therapie kommt es während der Behandlungen durch Alkalisierung und Elektrolytverschiebung (und insbesondere durch Hypocalcämien bei Einsatz von Citrat als Antikoagulation) zu Parästhesien.

Eine weitere mögliche Problematik besteht in einer Unverträglichkeit des substituierten Fremdeiweißes und den damit assoziierten Sekundärschäden sowie einer potentiellen Infektionsgefahr durch virale Transmission. In vielen Ländern wird daher aus Sicherheitsgründen S/D – virusinaktiviertes Plasma zur Transfusion verwendet (z. B. in Norwegen seit 1993, Österreich seit 1994, Finnland seit 2000, Niederlande seit 2016). Neben der Virus-Inaktivierung werden auch Risiken für Bakterien-, Prionen (vCJD) - und Parasitenübertragungen minimiert.

Die Virussicherheit wird durch drei Schritte erreicht:

1. Zerstörung der Virus-Lipidhülle durch S/D-Behandlung (Solvent/ Detergent)
2. Immunneutralisation lipidumhüllter und nicht-lipidumhüllter Viren durch Antikörper
3. Abreicherung von Prionen durch Chromatographie

Unter der Plasmaaustauschtherapie mit GFP werden häufiger allergische Reaktionen beobachtet als unter Albumin, dementsprechend werden in vielen Zentren bei der Anwendung von GFP parallel zur TPE Antihistaminika und Steroide verabreicht. Mögliche Ursachen der allergischen Reaktionen sind vermutlich Leukozyten-spezifische Antikörper oder durch Leukozyten sezernierte Zytokine, da Frischplasmapräparate aus Einzelspenden noch Restbestandteile von Leukozyten enthalten können, die unerwünschte Wirkungen auslösen können. Moderne Filtrations- und Hämapheresetechniken erlauben eine erhebliche Reduktion der Restleukozyten. Bei der Therapie mit zellfreiem, S/D-inaktiviertem Plasma treten allergische Reaktionen entsprechend seltener auf. Die Rate (meist milder) allergischer Reaktionen sank unter S/D-inaktiviertem Plasma von 35,0 % mit unbehandeltem Plasma auf 1,4 % mit S/D-behandeltem Plasma. Auch die gefürchtete Komplikation eines Transfusions-assoziierten Lungenschadens (TRALI) ist darunter bislang nicht beobachtet worden.



Immunsuppressive Therapie: Steroide, Rituximab

Steroide und Rituximab werden zur Verhinderung einer erneuten Antikörperbildung gegen ADAMTS13 eingesetzt und sollten so bald wie möglich verabreicht werden, um die Genesung von ADAMTS13 zu beschleunigen.

Angesichts der guten Datenlage ist Rituximab mittlerweile eine Standardtherapie bei der iTTP, die frühzeitig eingesetzt und als präventive Strategie zur Verhinderung eines Rückfalls angewendet werden sollte. Angesichts des autoimmunen Charakters der iTTP sollten ergänzend Kortikosteroide eingesetzt werden, auch wenn die Evidenz begrenzt ist.

Remissionsraten liegen unter Rituximab bei > 90 %, die in der Regel in weniger als 4 Wochen eintritt und somit auch zu kürzeren Krankenhausaufenthalten und weniger Rückfällen führt. Frühe Todesfälle in den ersten zehn Tagen werden indes nicht verhindert. Die Standarddosierung sind 4-wöchentliche Infusionen Rituximab a 375 mg/m² Körperoberfläche. Alternativ ist eine 2-wöchentliche Anwendung zu diskutieren, da damit auch eine signifikante Clearance von Rituximab bei der TPE vermieden wird.

Caplacizumab

Caplacizumab ist ein Nanokörper (Ein-Domänen-Antikörper). In zwei Studien (TITAN- und HERCULES) war bei Patienten mit iTTP die Zeit bis zur Erholung der Thrombozytenzahl signifikant kürzer und Biomarker normalisierten sich schneller. Die Inzidenz von Exazerbationen wurde mit Caplacizumab ebenfalls reduziert. Caplacizumab stellt somit eine therapeutische Brücke bis zur Besserung von ADAMTS13 dar und hat offensichtlich das Potential, die Bildung weiterer Mikrothromben und ischämischer Organschädigungen in der frühen, kritischen Phase der Erkrankung zu verhindern.

Fazit

Die TTP ist immer noch unterdiagnostiziert. Eine Verzögerung der Diagnose ist nach wie vor ein prognostisches Problem. Bei Anämie und Thrombopenie ist eine stationäre Betreuung und Abklärung zwingend erforderlich.

Der rasche Einsatz der therapeutischen Plasmapherese ist die Behandlungsmethode der ersten Wahl.

Bei unzureichender Besserung bis zum 4. Tag und kardialer Organbeteiligung muss frühzeitig eine intensiviertere Behandlung eingeleitet werden.

Neue Therapieansätze (anti-VWF-Wirkstoffe, rekombinantes ADAMTS13) werden zukünftig vermutlich die Behandlung der TTP bezüglich Sterblichkeit und Rückfallrate verbessern.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Carsten Hafer
Prof. Dr. med. Jan T. Kielstein
Städtisches Klinikum
Braunschweig gGmbH
Nephrologie| Rheumatologie|
Blutreinigungsverfahren
Salzdahlumer Str. 90
38126 Braunschweig
www.klinikum-braunschweig.de

Weitere Informationen

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft
zur Bekämpfung von Blutungs-
krankheiten e.V.
Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
www.dhg.de
www.octapharma.de/produkte/
intensivmedizin/octaplas-ig/

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Therapieansatz hochkalorische Ernährung

Im Krankheitsverlauf der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) kommt es bei vielen Patienten zu einem erheblichen Gewichtsverlust, der die Prognose der Erkrankung verschlechtert. Neue Studienergebnisse weisen darauf hin, dass diesem negativen Faktor in Form einer hochkalorischen, fettreichen Diät effektiv entgegengewirkt werden kann.

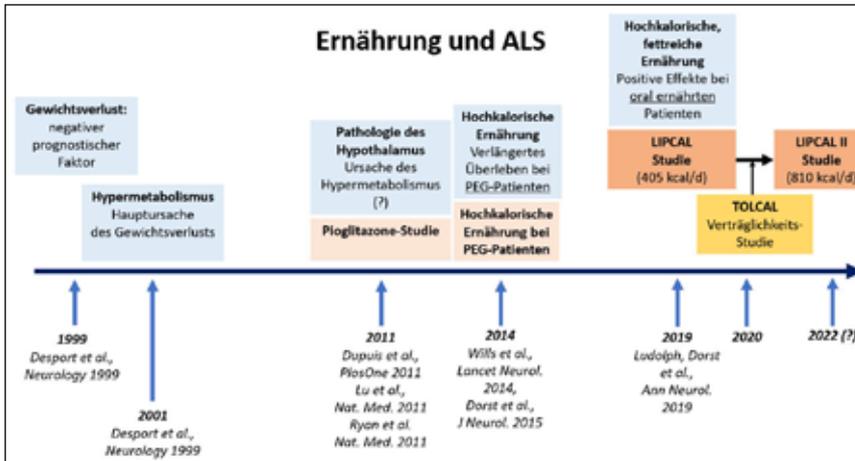


Abb. 1: Wesentliche Erkenntnisse und darauf basierende Therapiestudien und Publikationen zum Thema „Ernährung/Metabolismus und ALS“ der letzten 20 Jahre



Prof. Dr. med. Johannes Dorst

Amyotrophe Lateralsklerose

Die Amyotrophe Lateralsklerose ist eine schwere, unheilbare, neurodegenerative Erkrankung, die zu fortschreitenden Lähmungen der gesamten willkürlich steuerbaren Muskulatur und nach einer mittleren Lebenserwartung von lediglich 3 Jahren zum Tod durch zunehmende Schwäche der Atemmuskulatur führt. Die Erkrankung manifestiert sich meistens zwischen dem 50. und 80. Lebensjahr, wobei es auch erbliche Formen gibt, die ca. 10 % der Fälle ausmachen. Neuropathologisch lassen sich in Gehirn und Rückenmark von betroffenen Patienten krankhafte Ablagerungen eines fehlgefalteten Proteins (pTDP-43) nachweisen. Die genauen Mechanismen, welche die Erkrankung auslösen, sind allerdings noch weitgehend unerforscht, was den aktuellen Mangel an wirksamen Therapien erklärt. Seit vielen Jahren stellt der Glutamat-Antagonist Riluzol die einzige in Deutschland zugelassene Therapieoption dar, welche jedoch lediglich zu einer geringen Zunahme der Lebenserwartung von etwa 3 Monaten führt. Es wird daher intensiv nach neuen, wirksameren Therapieansätzen gesucht.

Klinisches Bild

Die Erkrankung manifestiert sich zumeist in Form von Muskelschwächen an den Extremitäten (sogenannte spinale Form), seltener auch in Form von Sprech- und Schluckstörungen (bulbäre Form). Im Verlauf kommt es dann zu Ausbreitung der Paresen

und Muskelatrophien auf benachbarte Regionen, bis schließlich das Vollbild mit hochgradigen Lähmungen von Armen und Beinen sowie Sprech- und Schluck-Unfähigkeit und Notwendigkeit einer Ernährung über PEG (perkutane endoskopische Gastrostomie) vorliegt. Die Beteiligung der Atemmuskulatur erfordert eine Masken-Heimbeatmung. Obwohl die motorischen Symptome im Vordergrund der Erkrankung stehen, treten gerade in späten Krankheitsstadien auch andere Beschwerden wie kognitive Störungen bis hin zur frontotemporalen Demenz, psychiatrische Auffälligkeiten sowie Störungen der Koordination und der Sensibilität auf.

Stoffwechseleränderungen

Erst in den letzten Jahren wurden Ausmaß und prognostische Bedeutung von Stoffwechseleränderungen bei ALS-Patienten zunehmend erforscht. Wesentliche Meilensteine dieser Forschung und daraus resultierende Therapiestudien sind in Abb. 1 dargestellt. Dabei handelt es sich um Auffälligkeiten des Energie-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels. Fast alle ALS-Patienten erleiden während des Krankheitsverlaufs einen ungewollten, teils erheblichen Gewichtsverlust. Interessanterweise tritt dieses Phänomen schon früh im Krankheitsprozess, häufig bereits vor Entwicklung der motorischen Symptome, auf.

Untergewicht ist bei ALS mit einem über 7-fach erhöhten Sterberisiko gegenüber normalgewichtigen Patienten assoziiert. Naheliegende Ursachen wie Verlust an Muskelmasse oder verminderte Nahrungsaufnahme aufgrund der Schluckstörung erklären dabei das Ausmaß der Gewichtsabnahme nur teilweise. 2001 wurde nachgewiesen, dass ALS-Patienten im Vergleich zu Gesunden einen Hypermetabolismus, d. h., einen gesteigerten Energieverbrauch aufweisen. Die Entstehung dieses Hypermetabolismus ist aktuell noch weitgehend ungeklärt, die wichtigsten Hypothesen gehen entweder von einer Fehlfunktion des Hypothalamus oder von einer mitochondrialen Dysfunktion aus. Für eine hypothalamische Pathologie spricht, dass ALS-Patienten schon früh im Krankheitsverlauf eine Atrophie des Hypothalamus aufweisen. Einen möglichen indirekten Hinweis lieferte auch die Interventionsstudie mit Pioglitazone, bei der wider Erwarten die typische Nebenwirkung der Gewichtszunahme

bei ALS-Patienten ausblieb, welche über den Hypothalamus vermittelt wird. Auf der anderen Seite könnte auch eine Fehlfunktion der mitochondrialen Atmungskette zum Energiedefizit beitragen.

Auch der Lipid-Stoffwechsel scheint bei ALS-Patienten Veränderungen aufzuweisen. Einerseits konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz von Dyslipidämien und Leberverfettungen bei ALS-Patienten erhöht ist, andererseits gibt es Hinweise darauf, dass Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie die Prognose der Erkrankung verbessern. Auf Seiten des Kohlenhydratstoffwechsels wurde über eine erhöhte Inzidenz von Diabetes mellitus Typ II sowie prädiabetogene Laborveränderungen bei ALS-Patienten berichtet, gleichzeitig jedoch auch über ein geringeres ALS-Risiko und einen späteren Krankheits-Onset von Patienten mit Typ II Diabetes. Trotz dieser größtenteils unverständlichen und teilweise sogar widersprüchlich erscheinenden Beobachtungen herrscht weitgehend Einigkeit darüber, dass das typische kardiovaskuläre Risikoprofil (Übergewicht, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ II) prognostisch insgesamt eher günstig, eine katabole Stoffwechsellage dagegen sehr ungünstig zu sein scheint.

Therapeutische Ansätze

Auch wenn die Ätiologie der beobachteten metabolischen Veränderungen bei ALS bisher noch nicht genau geklärt werden konnte, gab es in den letzten Jahren zunehmend Versuche, den prognostisch negativen Gewichtsverlust therapeutisch zu bekämpfen. Nachdem zunächst Studien scheiterten, die das gewichtssteigernde Nebenwirkungsprofil von bekannten Medikamenten wie beispielsweise Olanzapin nutzen wollten, fokussierten sich rezente Interventionsstudien auf die direkte Zufuhr von Energie durch spezielle Ernährungsformen. In einer Ulmer Pilotstudie (Dorst J, Cypionka J, Ludolph AC. High-caloric food supplements in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: A prospective interventional study. Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration. 2013 Dec;14(7-8):533-6.) konnten wir erstmals schon 2013 zeigen, dass es prinzipiell durchaus möglich ist, den fortschreitenden Gewichtsverlust von ALS-Patienten durch eine Ernährungsintervention aufzuhalten. Wir verabreichten dabei 26 ALS-Patienten, die zuvor einen kontinuierlichen Gewichtsverlust aufwiesen, in einem randomisierten Studiendesign entweder eine fett- oder kohlenhydratreiche, hochkalorische Trinknahrung zusätzlich zur normalen Ernährung und stellten fest, dass sich bei fast allen Patienten in beiden Gruppen eine nahezu vollständige Gewichtsstabilisierung einstellte, wobei die Effekte in der Gruppe mit der fettreichen Diät etwas größer waren. Im Jahr 2014 folgte die Publikation einer Placebo-kontrollierten, amerikanischen Studie in 24 ALS-Patienten mit Ernährung über PEG, in welcher Patienten mit einer hyperkalorischen, kohlenhydratreichen Ernährung einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einer isokalorischen Ernährung aufwiesen.

Die LIPCAL-ALS Studie

Im Jahr 2019 konnten wir die erste große, multizentrische Studie mit einer hochkalorischen Ernährungsintervention beenden und 2020 publizieren (Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, et al. Effect of high-caloric nutrition on survival in amyotrophic lateral sclerosis. Annals of neurology. 2019;17(10):2566-71.) Die Studie, in die 201 ALS-Patienten mit und ohne Gewichtsverlust eingeschlossen und über 18 Monate behandelt wurden, wurde im Deutschen Netzwerk für Motoneuronkrankungen durchgeführt, einem nationalen Verbund von 25 auf ALS



ALS-Team der Neurologischen Abteilung

Dr. med. Joachim Schuster, Dr. med. Wolfgang Ruf, Dr. med. Sebastian Michels, Prof. Dr. med. Albert C. Ludolph, Prof. Dr. med. Johannes Dorst, Falk Schradt, Sabine Raubold, Dr. med. Zeljko Uzelac, Beate Lindner-Pfleghar, Christina Hecht, Dr. med. Simon Witzel, Dr. med. Ulrike Weiland, Kornelia Günther, Dr. med. Katharina Kandler

spezialisierten Zentren. Die Studienteilnehmer wurden dabei 1:1 randomisiert entweder der Interventions- oder der Placebo-Gruppe zugeteilt. Patienten der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich zur normalen Ernährung eine hochkalorische (ca. 400 kcal zusätzlich pro Tag), zu 100 % aus Fett bestehende Zusatzernährung. Zum Einsatz kam hierbei das Produkt Calogen® der Firma Nutricia (Zusammensetzung siehe Box), welches eine spezielle Fettsäure-Zusammensetzung aufweist und in der LIPCAL-ALS-Studie nicht zu erhöhten Cholesterinspiegeln führte. Die Entscheidung für eine fettreiche Intervention basierte dabei vor allem auf den vorangegangenen Publikationen eines potentiell protektiven Effekts einer Hyperlipidämie und auf der etwas besseren Gewichtsstabilisierung durch die fettreiche im Vergleich zur kohlenhydratreichen Ernährung in unserer Pilotstudie. Primärer Endpunkt war das Überleben, wesentliche sekundäre Endpunkte waren die Entwicklung des Body Mass Index (BMI) und die Krankheitsprogression, welche anhand des klinischen Standard-Scores bei ALS, der ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRRS-R) gemessen wurde.

Wenngleich der Nachweis eines statistisch signifikanten Vorteils im primären Endpunkt zugunsten der Interventionsgruppe knapp verfehlt wurde, ergaben sich aus der Studie sehr starke Signale für einen positiven Effekt dieses therapeutischen Ansatzes. Besonders hervorzuheben ist, dass Patienten in der Interventionsgruppe mit rascher Krankheitsprogression sowohl einen signifikanten Überlebensvorteil als auch eine signifikant geringere Gewichtsabnahme gegenüber Pla-

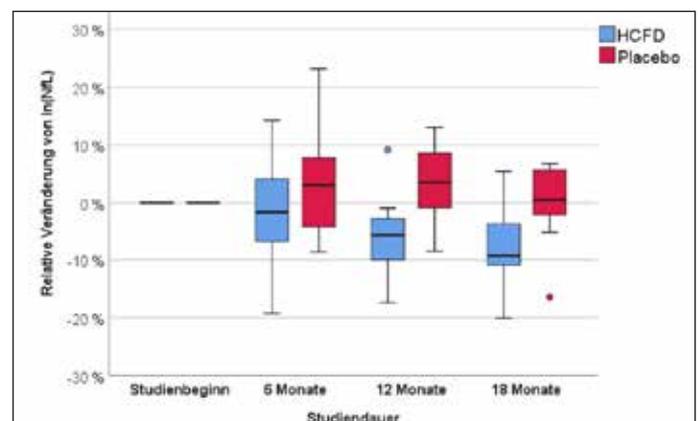


Abb. 2: Veränderungen der leichten Kette der Neurofilamente (In(NfL)) während der LIPCAL-Studie in der Interventionsgruppe (HCFD = high-caloric fatty diet, blau) vs. Placebo (rot). In der Interventionsgruppe zeigt sich im Gegensatz zur Placebo-Gruppe ein deutlicher Abfall. Dank an Dr. med. Simon Witzel für die Bereitstellung der Abbildung.

Zusammensetzung Studienprodukt:

Energiedichte	4,5 kcal / ml
Fett, davon	100 %
- gesättigte Fettsäuren	10,7 %
- einfach ungesättigte Fettsäuren	60,7 %
- mehrfach ungesättigte Fettsäuren	28,6 %
Relation Omega-6-Fettsäuren zu Omega-3-Fettsäuren	5:1
Kohlenhydrate	-
Eiweiß	-

Die Lipid-Kombination Calogen® ist eine Fett-Emulsion zur Energieanreicherung auf der Basis pflanzlicher Fette von Raps- und Sonnenblumenöl.

cebo aufwiesen. In der Interventionsgruppe konnte darüber hinaus eine sukzessive Verlangsamung der Krankheitsprogression während des Studienverlaufs nachgewiesen werden, während Patienten der Placebogruppe eine stabile Krankheitsprogression zeigten. Von besonderer Bedeutung, insbesondere auch im Hinblick auf die Planung zukünftiger Interventionsstudien, ist die Beobachtung, dass es in der Interventionsgruppe zu einer Absenkung der leichten Kette der Neurofilamente im Serum der Patienten kam (Abb. 2). Bei den Neurofilamenten handelt es sich um einen diagnostischen und prognostischen Biomarker der ALS, wobei ein höherer Wert einen größeren Neuronen-Untergang und eine schlechtere Prognose anzeigt.

Die hochkalorische, fettreiche Ernährungsintervention stellt damit die erste Therapie bei sporadischer ALS dar, für die ein Effekt auf die Neurofilamente nachgewiesen werden konnte, was nicht nur den potentiellen Nutzen dieser Therapie belegt, sondern auch die Eignung von Neurofilamenten als Outcome-Parameter für klinische Studien nahelegt. Obwohl nur von 100 Patienten Neurofilament-Werte vorlagen und somit die statistische Power für diese Analyse eingeschränkt war, deutete sich ein positives Signal bereits deutlich nach 6 Monaten an und erreichte nach 12 Monaten statistische Signifikanz. Hieraus lässt sich ableiten, dass sich mit Hilfe von Neurofilament-Analysen die Wirksamkeit neuer Therapieansätze bei ALS möglicherweise schon relativ früh ablesen lässt, was zu einer enormen Zeit- und Kostenersparnis beitragen könnte. Allerdings muss diese Annahme erst durch weitere Studien untermauert werden.

Kritisch zu sehen ist die relativ hohe Drop-out-Rate der LIPCAL-ALS-Studie, da 26 % der Patienten (doppelt so viele wie in früheren ALS-Medikamentenstudien) die Studie vorzeitig abbrachen – ein Faktor, der die statistische Power deutlich beeinträchtigt und wesentlich zur Verfehlung des primären Endpunktes beitrug. Die hohe Drop-out-Rate steht dabei im Widerspruch zur relativ guten Verträglichkeit, denn es kam zu keinerlei schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Interventionsgruppe. Die milden Nebenwirkungen (meist gastro-intestinaler Art) lagen etwa im Bereich der Placebo-Gruppe. Eine eingehende Analyse der Gründe ergab, dass die meisten Studienabbrecher die mit der Studie verbundenen Strapazen (regelmäßige Einnahme der Intervention und Studienbesuche in der Klinik) nicht mehr auf sich nehmen wollten.

Aktuelle Ernährungsprojekte

Aufgrund der positiven Signale der LIPCAL-ALS-Studie ergeben sich neue Forschungsansätze und Fragen, die in weiteren Studien beantwortet werden müssen. Der therapeutische Ansatz einer Bekämpfung des Katabolismus scheint effektiv zu sein, aber derzeit ist noch unklar, welche Zusammensetzung und welche Dosierung den größten Nutzen erbringen. Es erscheint gut möglich, dass eine weitere Steigerung der täglich zugeführten

Kalorienmenge im Vergleich zur Intervention aus LIPCAL-ALS einen noch größeren Effekt zeigt, insbesondere da das Körpergewicht der Patienten in LIPCAL-ALS zwar langsamer abnahm, aber nicht komplett stabilisiert werden konnte. Die Wiederholung der LIPCAL-ALS-Studie in doppelter Dosierung könnte somit einen sehr aussichtsreichen Therapieansatz darstellen. In einer kleineren Vorbereitungsstudie (TOLCAL) ermitteln wir aktuell gerade, ob eine solche Dosierung ausreichend verträglich ist.

Darüber hinaus wissen wir nicht, ob die positiven Signale aus LIPCAL-ALS primär auf der hohen Kalorienmenge oder auf der Fett-Komponente basierten – so stellt sich die Frage, ob der gleiche Effekt auch mit einer Kohlenhydrat- oder Protein-reichen Intervention hätte erzielt werden können. Diese Frage kann nur durch Studien mit andersartigen hochkalorischen Ernährungsansätzen beantwortet werden. Ein interessanter Ansatz könnte beispielsweise in der Durchführung einer ketogenen Diät liegen, einer speziellen Kohlenhydrat-freien, fettreichen Ernährung. Durch die fehlende Zufuhr von Glucose, was das primäre Energiesubstrat des zentralen Nervensystems darstellt, wird die Leber zur Produktion von Ketonkörpern aus Fett angeregt. Ketonkörper stellen ein sehr energiereiches Substrat dar, das insbesondere in Zuständen mit kataboler Stoffwechsellage wie Krebs- oder neurodegenerativen Erkrankungen positive Effekte bewirken kann. Im ALS-Mausmodell bewirkte eine ketogene Diät einen verlangsamten Verlust der motorischen Funktion.

Zusammenfassung und Empfehlungen für die Praxis

Die Studien der letzten Jahre belegen die prognostische Bedeutung der metabolischen Veränderungen bei ALS und zeigen, dass dem Gewichtsverlust durch eine hochkalorische Ernährung entgegengewirkt werden sollte. Wenngleich die optimale Zusammensetzung und Dosierung eines solchen Ansatzes noch durch weitere Studien ermittelt werden muss, sollte bereits jetzt allen ALS-Patienten zu einer hochkalorischen Ernährung möglichst früh im Krankheitsverlauf geraten werden, insbesondere dann, wenn seit Krankheitsbeginn bereits ein Gewichtsverlust eingetreten ist. Patienten sollte zu einer regelmäßigen Gewichtskontrolle und im Falle einer Gewichtsabnahme zu einer entsprechenden Ernährungsumstellung geraten werden. Sollte dies nicht ausreichen, ist die Einnahme hochkalorischer Zusatzernährung zu empfehlen. Die bisherigen Studienergebnisse legen nahe, dass ein hoher Fettanteil in der Nahrung möglicherweise einen zusätzlichen positiven Effekt haben könnte. Im Falle eines weiter fortschreitenden Gewichtsverlustes trotz mehrmals täglicher Verabreichung hochkalorischer Trinknahrung ist die Anlage einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie zu erwägen, welche die Lebensqualität der ALS-Patienten erfahrungsgemäß nicht einschränkt und eine ausreichend hohe Kalorienzufuhr ermöglicht.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Johannes Dorst

Klinik für Neurologie
Universität Ulm / RKU
Oberer Eselsberg 45
89081 Ulm
www.rku.de
www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/
31849093

■ Deutsches Netzwerk für Motoneuronenerkrankungen

Im MND-NET haben sich klinische und wissenschaftliche Zentren für Motoneuronenerkrankungen in Deutschland organisiert. Ziel ist es die Grundlagen für die Versorgung von Menschen mit Motoneuronenerkrankung sowie die Forschung über Ursachen und Therapiemöglichkeiten zu verbessern.
www.mnd-als.de

Weitere Informationen

www.nutricia-med.de/produkte/
produkte-fuer-erwachsene/
nahrungsmodule/calogen

PARP-Inhibitoren (PARPi)

Neuer Standard in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Einleitung

Im Mai 2020 hat das Zentrum des „Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ seine Tätigkeit an der Universitätsmedizin Mainz aufgenommen. Das Ziel ist eine umfassende Betreuung von Familien mit einem erhöhten Risiko für Brust-, Eierstock- und weitere Krebserkrankungen. Unter dem Dach des Universitären Centrums für Tumorerkrankungen (UCT) arbeiten die Kliniken für Humangenetik, Frauengesundheit und Radiologie eng mit der Psychosomatik sowie weiteren Abteilungen der Universitätsmedizin interdisziplinär zusammen.

In diesem Zusammenhang werden betroffene Patientinnen und deren Familien von der Diagnose über die Behandlung bis hin zur Beratung hinsichtlich einer potentiell genetischen Disposition der Erkrankung umfassend begleitet und betreut.

Die Einbindung in ein intensiviertes Nachsorgeprogramm und gegebenenfalls das Angebot risikoreduzierender Operationen sind obligat. Die Therapie betroffener Patientinnen erfolgt individuell und auf Grundlage der aktuellen Leitlinien und unter Berücksichtigung neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse. In den letzten Jahren haben die PARP (Poly-ADP-Ribose-Polymerase)-Inhibitoren (PARPi) die therapeutischen Möglichkeiten in der Behandlung von Eierstock- und Brustkrebs maßgeblich erweitert. Um deren Funktionsweise und Indikationsfeld zu verstehen, werden die Grundlagen von Tumorentstehung und DNA-Reparatur im Folgenden thematisiert.

Familiärer (Brust- und) Eierstockkrebs

In Deutschland erkranken jährlich mehr als 7.000 Frauen an Eierstockkrebs, was 3,2 % aller Krebserkrankungen der Frau entspricht. 5.400 Frauen pro Jahr sterben daran. Mutationen in den Genen *BRCA1* und *BRCA2* spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Eierstockkrebs. Dabei können diese Mutationen spontan im Tumor entstehen (somatische Mutation). Bei etwa 16 % (Spannweite je nach Kollektiv 5,8 - 24,8 %) der betroffenen Frauen ist allerdings eine Keimbahnmutation in den Genen *BRCA1* oder *BRCA2* (Breast CAncer) nachweisbar. Eine solche Keimbahnmutation erhöht das Risiko für Eierstockkrebs signifikant und kann mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % auf die nächste Generation weitergegeben werden. Klinische Hinweise auf eine genetisch bedingte Krebserkrankung sind eine Häufung von Betroffenen in der Familie der Patientin, mehrere Tumore bei einer Person sowie ein frühes Erkrankungsalter. Das mittlere Erkrankungsalter in der Allgemeinbevölkerung

beträgt 69 Jahre. Für Trägerinnen einer *BRCA1*-Mutation liegt das Alter der Erstmanifestation bei 51,3 Jahren (33-84 Jahre), für *BRCA2*-Mutationsträgerinnen bei 61,4 Jahren (44-80 Jahre).

Für die Hochrisiko-Gene *BRCA1* und *BRCA2* besteht neben einem etwa 70%-igem Lebenszeitrisko für Brustkrebs auch eine deutlich erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit für ein Ovarialkarzinom von 44 % bei *BRCA1* und etwa 17 % bei *BRCA2*. In den Zentren des „Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ besteht bei allen vor dem 80. Lebensjahr an einem Ovarialkarzinom erkrankten Frauen eine Indikation zur genetischen Testung.

Zusätzlich zu den erblich bedingten Keimbahnmutationen können genetische Veränderungen nur in den betroffenen Zellen vorhanden sein (somatische Mutation). Darüber hinaus können Zellen auch ohne Nachweis einer *BRCA*-Mutation vergleichbare Eigenschaften aufweisen (sogenannter „*BRCAness*“ Phänotyp). *BRCAness* ist insbesondere durch eine gestörte Fähigkeit zur homologen Rekombination (HRD = homologe Rekombinationsdefizienz) und das Ansprechen auf eine Platin-basierte Therapie charakterisiert. Sowohl somatische Mutationen als auch der *BRCAness* Phänotyp sind nicht erblich, können aber seit der Einführung von PARP-Inhibitoren von therapeutischer Relevanz sein.

BRCA

DNA-Schädigung und -Reparatur

BRCA1 und *BRCA2* sind die bekanntesten und am besten charakterisiertesten Tumor-prädisponierenden Gene. *BRCA1* und *BRCA2* gehören zu den DNA-Reparaturgenen. Mutationen in einem der beiden Gene konnten in 24 % der Familien im Kollektiv des „Deutschen Konsortiums Familiärer Brust- und Eierstockkrebs“ nachgewiesen werden (16 % *BRCA1*; 8 % *BRCA2*). Beide *BRCA*-Gene sind Hauptakteure der homologen Rekombination – einer der Hauptmechanismen zur DNA-Doppelstrang-Reparatur. Grundsätzlich sind alle Zellen im menschlichen Organismus konstant DNA-schädigenden Einflüssen ausgesetzt. Verschiedene Agenzien führen zu unterschiedlichen Schäden, die einen oder beide DNA-Stränge betreffen können. Die Anhäufung von DNA-Schäden (somatische Mutationen) kann zu



Prof. Dr. med.
Annette Hasenburg



Dr. med. Anne-Sophie Heimes



Prof. Dr. med.
Susann Schweiger



Dr. med. Malin Dewenter

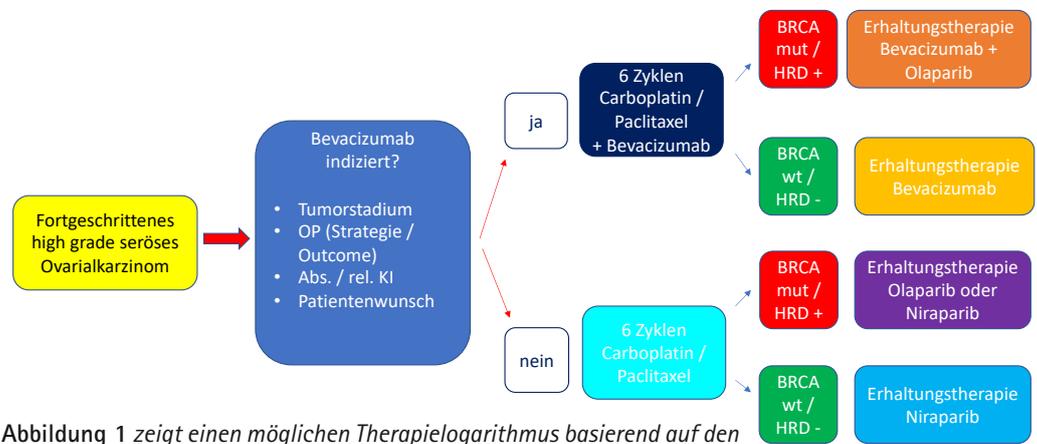


Abbildung 1 zeigt einen möglichen Therapielogarithmus basierend auf den o.g. Studienergebnissen und den daraus resultierenden Zulassungserweiterungen (modifiziert nach A. du Bois).

einer schrittweisen „Wegentwicklung“ der betroffenen Zelle von ihrer Ursprungszelle bis hin zur Krebsentstehung führen. Die Fähigkeit, diese Schäden zu reparieren, ist daher essentiell, um Funktion und genomische Stabilität zu wahren, das Überleben der Zelle zu gewährleisten und eine überschießende Proliferation zu verhindern. Zellen stehen verschiedene Möglichkeiten der DNA-Reparatur zur Verfügung. Für DNA-Doppelstrangbrüche ist die sicherste Art der Reparatur die homologe Rekombination, bei der ein Schaden durch Verwendung des Schwesterchromatids oder homologen Chromosoms als Vorlage möglichst fehlerfrei repariert wird. An diesem Prozess ist eine Vielzahl an Akteuren beteiligt – darunter die Proteine *BRCA1* und *BRCA2*. Ist durch einen Defekt (Keimbahn- oder somatische Mutation) in einem der beteiligten Gene die Fähigkeit zur homologen Rekombination in einer Zelle eingeschränkt, muss die Zelle auf andere Reparaturwege zurückgreifen, die mit einer höheren Fehleranfälligkeit einhergehen. Bei dem “non-homologous end-joining” (NHEJ) beispielsweise wird der Verlust jeweils einiger Basenpaare im Bereich des geschädigten Areals in Kauf genommen, damit die verbliebenen Anteile der beiden DNA-Stränge wieder passend verbunden werden können. Die Folge kann einerseits eine genomische Instabilität mit der Folge eines erhöhten Krebsrisikos sein, andererseits besteht die Gefahr einer schweren Schädigung der Zelle mit einem erhöhten Risiko des Zelluntergangs.

Wirkweise von PARPi

Die Gruppe der PARP-Enzyme wurde erstmals 1963 beschrieben. Ihre Vertreter sind an der Reparatur von DNA-Einzelstrangbrüchen beteiligt. PARPs binden an die DNA und dienen als “Platzhalter” für sogenannte Basenexzisionsreparatur-Enzyme (BER), welche wiederum die Reparatur bestimmter DNA-Einzelstrangdefekte bedingen. Bei Bedarf geben die PARPs den Platz für die BERs frei, damit diese ihre Funktion erfüllen können. Durch die Bindung von PARPi an das aktive Zentrum der PARP-Enzyme verhindern sie das “Freigeben” (die Dissoziation) von der DNA. Trifft eine Replikationsgabel auf ein solches DNA-PARP-Konstrukt, so entsteht ein Doppelstrangbruch. In gesunden Zellen kann dieser durch die verschiedenen Mechanismen der DNA-Doppelstrangreparatur, bevorzugt durch eine

fehlerfreie homologe Rekombination, repariert werden. Liegt jedoch eine *BRCA*-Mutation oder eine andere Form der HRD vor, ist der Mechanismus gestört und die Zelle muss auf fehlerbehaftete Reparaturmechanismen zurückgreifen. Es kommt zu einer Anhäufung von DNA-Schäden mit unterschiedlichen Folgen: Vorübergehender oder längerer Proliferationsstillstand (Seneszenz), Apoptose (Zelltod) oder mitotische Katastrophe. Zwar können PARPi auch bei fehlender *BRCA*-Mutation wirksam sein, jedoch in geringem Ausmaß.

Klinischer Einsatz von PARPi in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms

Die PARPi Olaparib und Niraparib sind in Deutschland seit mehreren Jahren als Erhaltungstherapie bei Platin-sensiblen Rezidiv eines high-grade serösen Ovarial-, Tuben- oder eines primären Peritonealkarzinoms unabhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus zugelassen und finden im klinischen Alltag Anwendung. Basierend auf den Daten der SOLO1 Studie wurde Olaparib im Sommer 2019 zusätzlich als Erhaltungstherapie in der Primärsituation eines high-grade serösen *BRCA*-mutierten Ovarialkarzinoms nach platinhaltiger Chemotherapie zugelassen.

SOLO1 Studie

Im Rahmen der multizentrischen prospektiv randomisierten Phase III Studie (SOLO1) wurde Olaparib im Hinblick auf die klinische Effektivität und Verträglichkeit als Erhaltungstherapie in der Primärsituation bei Patientinnen mit nachgewiesener *BRCA1*- oder *BRCA2*-Mutation und fortgeschrittenem high grade serösem Ovarialkarzinom nach Debulking-OP sowie abgeschlossener platinhaltiger Chemotherapie überprüft. Es wurden insgesamt 391 Patientinnen im Verhältnis 2:1 in einen Olaparib- (n=260) oder Placebo-Arm (n=131) randomisiert.

Die auf dem diesjährigen ESMO präsentierten 5 Jahres Follow-Up Daten zeigten ein signifikant verlängertes medianes progressionsfreies Überleben (PFS, primärer Endpunkt) von 56 Monaten im Olaparib Therapiearm (vs. 13,8 Monate in der Placebo-Gruppe) bei einer medianen Behandlungsdauer von 25 Monaten, was auf einen Benefit über die Behandlungsdauer hinaus hinweist.

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie sollten Patientinnen mit high grade serösem Ovarialkarzinom im Stadium III/IV und nachgewiesener *BRCA*-Mutation daher nach Ansprechen auf eine platinhaltige First-Line-Therapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARPi erhalten. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit einer zeitnahen *BRCA*-Testung unmittelbar nach Diagnosestellung.

Basierend auf den ermutigenden Daten der SOLO1 Studie wurde in zwei weiteren Phase III Studien überprüft, ob auch andere Subgruppen möglicherweise von einer PARPi Therapie profitieren könnten:

PRIMA Studie

Im Rahmen der multizentrischen, prospektiv randomisierten Phase III Studie (PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012) wurde die klinische Wirksamkeit und Sicherheit des PARPi Niraparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom mit hohem Rezidivrisiko in der Primärsituation nach Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie überprüft. Im Gegensatz zur SOLO1 Studie wurden Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom (FIGO Stadium III oder IV) mit hohem Rückfallrisiko unabhängig vom *BRCA*-Mutationsstatus nach Debulking-OP und platinhaltiger Chemotherapie in die Studie eingeschlossen (N=728) und im Verhältnis 2:1 in einen Niraparib- (N=484) oder Placebo-Arm (N=244) randomisiert. Ein wesentlicher Stratifizierungsparameter war der Gen-expressionsanalytische Nachweis einer HRD (Score ≥ 42 im Myriad Genetics myChoice® Test oder nachgewiesene *BRCA*-Mutation im Tumorgewebe). Eine HRD wurde bei 51 % (N=370) der Studienteilnehmerinnen festgestellt, wovon sich 245 im Niraparib- und 125 im Placebo-Arm befanden.

Die Ergebnisse zeigten ein signifikant verlängertes PFS von 13,8 Monaten in der Niraparib- im Vergleich zu 8,2 Monaten in der Placebo-Gruppe. Unter Niraparib-Behandlung verringerte sich das Risiko für eine Krankheitsprogression oder Tod um insgesamt 38 % (HR 0,62; 95% CI: 0,50–0,76; $p < 0,001$) gegenüber Placebo. Dieser Effekt war am deutlichsten ausgeprägt innerhalb der HRD defizienten Subgruppe, hier zeigte sich ein medianes PFS von 21,9 Monaten, im Vergleich zu 10,4 Monaten im Placebo-Arm. Durch eine Niraparib Erhaltungstherapie konnte das Risiko für Krankheitsprogression oder Tod in dieser Subgruppe um 57 % reduziert werden (HR 0,43; 95% CI: 0,31–0,59; $p < 0,001$).

Zusammenfassend konnte durch eine Erhaltungstherapie mit Niraparib in der gesamten Studienpopulation ein relevanter Benefit bezüglich des PFS beobachtet werden, dieser Effekt war am deutlichsten ausgeprägt in den Subgruppen mit nachgewiesener HRD.

Basierend auf den Daten der PRIMA Studie wurde die Zulassung von Niraparib als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem high grade Ovarial-, Tuben- (FIGO III / IV) oder primärem Peritonealkarzinom nach Ansprechen auf eine Platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie unabhängig vom *BRCA*-Status erweitert.

PAOLA-1 Studie

Die PAOLA-1 Studie (ENGOT-ov25) untersuchte die klinische Effektivität einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab und Olaparib im Vergleich zu Bevacizumab und Placebo bei insgesamt 806 Patientinnen mit high grade serösem oder endometrioidem Ovarial-/ Tuben- oder primärem Peritonealkarzinom nach abgeschlossener operativer Therapie und Ansprechen auf eine platin- und taxanhaltige Chemotherapie mit mindestens 3 Zyklen Bevacizumab. Es zeigte sich ein deutlicher Benefit bezüglich des PFS durch Erhaltungstherapie mit Olaparib und Bevacizumab in der gesamten Studienpopulation (22,1 Monate im Interventionsarm vs. 16,6 Monate im Standard-Arm) (HR 0,59; 95% CI 0,49–0,72; $p < 0,0001$), am deutlichsten jedoch in der *BRCA*- und HRD-positiven Subgruppe (HR 0,33; 95% CI: 0,25–0,45). Demgegenüber zeigte sich in der HRD-negativen Subgruppe kein signifikanter Vorteil durch Hinzunahme des PARPi.

Basierend auf den Daten der PAOLA-1 Studie erfolgte eine Zulassungserweiterung von Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III/IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primärem Peritonealkarzinom, die auf eine abgeschlossene platinbasierte Erstlinien-Chemotherapie mit Bevacizumab angesprochen haben und deren Tumor eine HRD aufweist (*BRCA1/BRCA2*-Mutation und/oder genomische Instabilität).

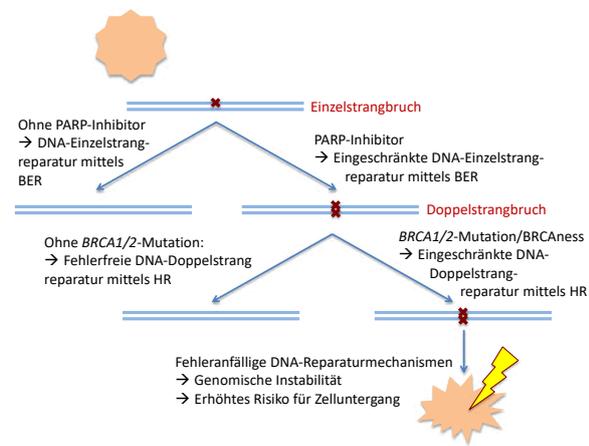
Fazit

Die Ergebnisse der Studien und die darauf basierenden Zulassungserweiterungen haben die Behandlungsmöglichkeiten des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms maßgeblich erweitert. Im klinischen Alltag stellt sich daher die Frage nach der optimalen Therapiestrategie unter Berücksichtigung des individuellen Risikoprofils und der Verträglichkeit. Eine auf dem diesjährigen ASCO präsentierte Metaanalyse „PAITC“ (Population-adjusted indirect treatment comparison) zeigte bei *BRCA*- oder HRD-positiven Patientinnen eine Überlegenheit der Kombination von PARPi mit Bevacizumab (gemäß PAOLA-1) gegenüber der alleinigen PARPi-Therapie (gemäß PRIMA) (medianes PFS 36 vs. 22 Monate).

Die Erhaltungstherapie mit PARP-Inhibitoren bietet eine sinnvolle Alternative zum bisherigen „Watch-and-wait-Konzept“ und die Option, auch ein rezidiertes Ovarialkarzinom über einen längeren Zeitraum als bisher möglich stabil zu halten.

Die Behandlung betroffener Patientinnen sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen.

Literatur bei den Verfassern



Zusammenfassung

- PARPi sind neuer Standard in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms.
- *BRCA*- und HRD-Testung sind essentiell für die Wahl der richtigen Systemtherapie.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Annette Hasenburg, MHBA
Direktorin der Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit, Stellvertretende Leitung Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

■ Prof. Dr. med. Susann Schweiger
Leitung Institut für Humangenetik, Leitung Zentrum für Familiären Brust- und Eierstockkrebs

■ Dr. med. Anne-Sophie Heimes
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauengesundheit

■ Dr. med. Malin Dewenter
Institut für Humangenetik

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
www.unimedizin-mainz.de

Weitere Informationen
www.gsk.com/en-gb/media/press-releases
www.krebsgesellschaft.de
www.stiftung-eierstockkrebs.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de



Kapsel­fibrose:

Kapselkontraktur nach Brustchirurgie mit Implantaten

Im Jahr 2019 wurden weltweit 1.795.600, in Deutschland 66.927 (STATISTA) und in den USA etwa 300.000 Brustvergrößerungen (Augmentationen) durchgeführt (ASPS). Die Brustvergrößerung ist damit weiterhin die häufigste Schönheitsoperation vor der Fettabsaugung (Liposuction) und der Lidstraffung (Blepharoplastik).

Die Zahl der Brustrekonstruktionen wird für die USA im Jahr 2019 mit etwa 110.000 angegeben, davon über 80% mit Expander und/oder

Implantat. Über die Anzahl der Brustrekonstruktionen in Deutschland gibt es derzeit keine verlässlichen Daten. Allerdings entscheiden sich auch in Deutschland betroffene Frauen mehrheitlich für eine Rekonstruktion der Brust mit einem Implantat (heterolog), dabei hat der Wunsch nach Implantat-gestützter Sofortrekonstruktion in den letzten Jahren deutlich zugenommen, während die Anzahl der Brustrekonstruktionen mit Eigengewebe (autolog) nahezu unverändert bleibt.

Prozeduren	n	%
Augmentation der Brust (Vergrößerung)	299.715	
Implantatentfernung (nur Augmentation)	12.989	4,3
Rekonstruktion der Brust (gesamt)	107.238	
Implantatentfernung (nur Rekonstruktion)	20.775	
Rekonstruktion mit Implantat (heterolog)	88.005	82,1
Implantat (Kochsalz)	4.984	
Implantat (Silikongel)	83.021	
Implantat (allein)	15.699	
Expander / Implantat	72.306	
Rekonstruktion mit Eigengewebe (autolog)	19.233	17,9
TRAM (gestielt)	1.699	
TRAM (frei)	2.046	
DIEP	10.338	
Latissimus dorsi (LDF)	4.188	
andere	962	
Zeitpunkt der Rekonstruktion		
sofort	79.475	74,1
später	27.763	
Einseitig	35.972	
Beidseitig	71.266	66,5
ADM	65.971	75,0*
Brustverkleinerung (zur Angleichung im Rahmen der Rekonstruktion)	60.996	

Tabelle 1: Brustoperationen in den USA 2019. ASPS - Plastic Surgery Statistics Report 2019. *bezogen auf alle Rekonstruktionen mit Implantat

Rekonstruktion der Brust

Ist die Entscheidung für eine Entfernung des Brustdrüsenkörpers gefallen und wird eine Brustrekonstruktion gewünscht, kann die Rekonstruktion sofort im Rahmen der gleichen Operation oder später zu jedem gewünschten Zeitpunkt erfolgen. Bei der Sofortrekonstruktion kann die vollständige Entfernung des Brustdrüsenkörpers entweder mit Entfernung überschüssiger Brusthaut und des Mamillen-Areola-Komplexes (modifiziert radikale Mastektomie) oder unter Erhalt der Brusthaut mit oder ohne Mamillen-Areola-

werden. Die bevorzugten Zugangswege für die Brustvergrößerung mit einem Implantat sind der 4-6 cm lange Schnitt in der Brustfalte (Submammarfalte) oder die Schnitfführung entlang des Warzenvorhofs (Areola). Letztere wird z. B. bei tuberosen Brüsten (sog. „Rüsselbrüsten“) oder bei Wunsch nach Verkleinerung sehr großer Warzenvorhöfe gewählt. Die Implantate sind entweder rund oder anatomisch geformt, enthalten Silikongel oder Kochsalz und haben eine makro-/mikrotexturierte (rauhe) oder glatte Oberfläche. Die Auswahl der Implantate hängt von vielen Faktoren ab und erfolgt individuell in Absprache mit der Patientin. Die Loge für das Implantat kann unter dem Brustdrüsenkörper (subglandulär oder subfaszial), unter dem großen Brustmuskel und dem Brustdrüsenkörper (dual plane) oder komplett unter der Brustmuskulatur (submuskulär) präpariert werden.

Kapsel­fibrose/Kapselkontraktur

Die Kapsel­fibrose ist die häufigste und am schwierigsten zu behandelnde Komplikation der Brustchirurgie mit Implantat. Die Angaben über die Häufigkeit der Kapsel­fibrose schwanken in der Literatur erheblich. Für die Augmentation werden Raten zwischen 0,6 % bis 17,4 %, für die Rekonstruktion 21,1 % bis 47,7 % angegeben, jeder weitere Implantatwechsel erhöht das Risiko.

Während sich die Kapsel­fibrose nach Augmentation unter dem vollständig erhaltenen Brustdrüsenkörper, nach Rekonstruktion und damit entferntem Brustdrüsenkörper aber unmittelbar unter dem Unterhautfettgewebe entwickelt, sind die Bedingungen für die Entstehung einer Kapsel­fibrose und die Voraussetzungen für eine Korrektur grundsätzlich unterschiedlich. Nach Einlage eines Implantats bildet der Körper als natürliche „Abwehrreaktion“ eine zarte, weiche Kapsel um den „Fremdkörper“. Die Ursache für die Entstehung einer Kapsel­fibrose ist multifaktoriell (Implantattyp, operative Technik etc.). Wahrscheinlich ausgehend von einer subklinischen Infektion mit den typischen Bakterien der Haut (Staphylococcus epidermidis) bildet sich um

Komplexes (MAK) erfolgen (Hautsparende Mastektomie; Nippelsparende Mastektomie). Der Erhalt des MAK bei einer Entfernung des Mammakarzinoms im Gesunden (RO) ist onkologisch sicher.

Seit einigen Jahren setzt sich weltweit der Trend hin zur Sofortrekonstruktion mit Implantat fort. Wird eine spätere Rekonstruktion angestrebt oder sprechen medizinische Gründe gegen eine Sofortrekonstruktion, kann die Brustrekonstruktion mit einem Expander erfolgen, der später durch ein endgültiges Implantat oder durch Eigengewebe ersetzt wird (z. B. TRAM, DIEP oder FCI). In der Primärrekonstruktion kommen Eigengewebsverfahren eher selten zum Einsatz. Eine Brustrekonstruktion mit einem Implantat, wird vielfach mit einem synthetischen Netz (z. B. TiLOOP® Bra / TiLOOP® Pocket) oder einer ADM (Azelluläre Dermale Matrix, z. B. Epiflex®) unterstützt (s. u.).

Augmentation der Brust

Die Vergrößerung der Brust kann entweder mit einem Implantat oder mit Eigenfett (häufig sind zwei oder mehr Operation notwendig) durchgeführt



Prof. Dr. med. Andree Faridi



Abb. 1a/b Ausgeprägte Kapsel­fibrose IV° mit Kalkablag­erungen (flüssiges Silikon li., Silikongel re.)

das Implantat ein sog. Biofilm. Als Folge einer persistierenden Infektion, die ohne spürbare Symptomatik für die Frauen abläuft, entwickelt sich eine Verhärtung (Fibrosierung) der körpereigenen Kapsel (Abb. 1). Je stärker sich die Verhärtung ausprägt, desto mehr kommt es durch die Kontrakturen zu einer sichtbaren Verformung des Implantats und damit der Brustform. Die Symptomatik beginnt häufig mit dezenten Schmerzen, die oben außen in der Brust verspürt werden. Die Stärke der Beschwerden kann durchaus größer sein als der Grad der Kapsel­fibrose und umgekehrt. Die Bestrahlung (Postmastektomiebestrahlung) nach oder vor Implantat-basierter Brustrekonstruktion erhöht das Risiko signifikant. Für die Beratung ist von Bedeutung, dass bei etwa 40-50 % der betroffenen Frauen mit Implantat-gestützter Brustrekonstruktion und nachfolgender Bestrahlung eine Kapsel­fibrose unterschiedlicher Ausprägung auftritt, während etwa 50 % keine nennenswerte Kapsel­fibrose entwickeln. Grundsätzlich sollte besser die mit einem Implantat, als die mit einem Expander rekonstruierte Brust bestrahlt werden. Inwieweit biologische oder synthetische Netze die Komplikationsraten im Zusammenhang mit einer Bestrahlung beeinflussen, muss durch laufende Studien geklärt werden (s. u.).

Im klinischen Alltag wird seit den 1990er Jahren die Ausprägung der Kapsel­fibrose in Baker I-IV Grade eingeteilt (Tab. 2). Zum damaligen Zeitpunkt standen u. a. weder die heute angebotenen verschiedenen Implantattypen zur Verfügung, noch wurden Netze oder azelluläre dermale Matrices verwendet, sodass eine Anpassung dringend erforderlich ist.

Die Kapsel­fibrose steht im engen Zusammenhang mit dem Brustimplantat-assoziierten anaplastisch-großzelligen Lymphom (BIA-ALCL), das mit einer geschätzten jährlichen Inzidenz von 0.6 – 1.2 je 100.000 Frauen überwiegend bei texturierten Implantaten auftritt. Weltweit wurde bis jetzt über etwa 750 Fälle berichtet. Jede Frau, die ein

Brustimplantat für sich in Erwägung zieht, muss über das BIA-ALCL aufgeklärt werden. Das typische Symptom ist das sog. late seroma, eine zum Teil massive Flüssigkeitsansammlung in einer oder in beiden Brüsten.

Medikamentöse Therapie

Neben der häufig empfohlenen Einnahme von Cortisonpräparaten sowie nicht-steroidaler Antiphlogistika gibt es seit Anfang der 2000er Jahre nationale und internationale Publikationen über den erfolgreichen Einsatz der in der Asthmatherapie verwendeten Leukotrienantagonisten (Montelukast und Zafirlukast). Durch die Blockierung der Cysteinylleukotriene im Entzündungsprozess wirken diese Medikamente antiinflammatorisch und können so einer Kapsel­fibrose entgegenwirken. Seit 2019 ist Montelukast (Singulair®) in Deutschland für die Therapie des Asthma bronchiale zugelassen. Leukotrienantagonisten werden sowohl in der Prävention, d. h., unmittelbar im Anschluss an die Operation als auch in der Therapie der beginnenden/manifesten Kapsel­fibrose angewendet, allerdings in Deutschland im off-label Gebrauch, was mit den Patientinnen ausführlich besprochen werden muss. Montelukast wird in einer Dosierung von 10 mg/Tag für 3 (6) Monate empfohlen. Die Nebenwirkungen beschränken sich auf Kopfschmerzen, grippeähnliche Symptome, Bauchschmerzen, Husten und Dyspepsie. Als Kontraindikationen gelten Lebererkrankungen, Schwangerschaft und eine Allergie gegen den Wirkstoff. In einer aktuell publizierten Studie im Tierversuch werden erfolgversprechende Ergebnisse über die Anwendung von Kollagenase Injektionen (Bakterium Clostridium histolyticum) bei strahlenbedingter Kapsel­fibrose berichtet.

Grad Ia	Absolut natürlich, das Implantat ist nicht sichtbar.
Grad Ib	Weich, das Implantat ist sichtbar und tastbar.
Grad II	Leicht verhärtet, das Implantat ist sichtbar und tastbar.
Grad III	Mittelgradig verhärtet, das Implantat ist deutlich sichtbar, der ästhetische Eindruck akzeptabel.
Grad IV	Stark verhärtet, nicht akzeptabler ästhetischer Eindruck und/oder erheblicher Leidensdruck, Handlungsbedarf.

Tabelle 2: Klassifikation der Kapselkontraktur nach Implantatrekonstruktion der Brust (Spear S, Baker JL, 1995)

Abb. 2a/b
Ersatzlose Implantatentfernung
unter Verwendung eines
deepithelisierten inferioren
Dermofetflappens
(Autoderm Technik).

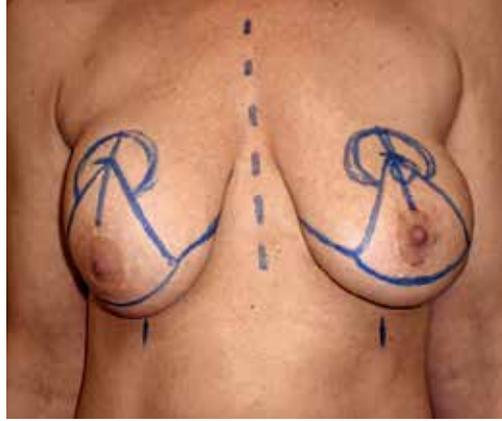


Abb. 3a/b Implantatwechsel mit
Konversion von subpectoral nach
präpectoral unter Verwendung
eines deepithelisierten inferioren
Dermofetflappens (Autoderm
Technik).



Andere Maßnahmen

Neben der häufig empfohlenen „Brustmassage“ wurde vor einigen Jahren ein speziell für die Behandlung der Kapsel­fibrose entwickelter Stoßwellengenerator (Capsuloblast™) vorgestellt, der über Transduktoren Stoßwellen in das Gewebe leitet. Über diesen 3-fachen Wirkungsmechanismus (mechanisch, dermal und biochemisch) soll sich die Kontraktur deutlich zurückbilden und die Brust entsprechend weicher werden. Aktuell finden sich in der Literatur keine Ergebnisse aus entsprechenden Studien, sodass sich die Wirksamkeit der Methode lediglich aus Fallberichten ableiten lässt.

Operative Therapie

Bei den meisten Patientinnen führen konservative oder medikamentöse Therapieansätze nicht zu einer effektiven Linderung oder Beseitigung der zum Teil erheblichen Beschwerden, die durch eine Kapsel­fibrose verursacht werden können. Bei einer

Kapsel­fibrose nach Rekonstruktion der Brust sollte mit den Frauen in jedem Fall besprochen werden, dass auch der Verzicht auf eine erneute Rekonstruktion eine Option ist, um mögliche weitere Komplikationen langfristig zu vermeiden. Manche Patientinnen sind durchaus froh und dankbar, wenn sie erfahren, dass auch zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Rekonstruktion erfolgen kann. Auch Patientinnen mit einer Kapsel­fibrose nach Augmentation kann die ersatzlose Implantatentfernung angeboten werden, insbesondere wenn der verbleibende Brustdrüsenkörper/Hautweichteilmantel ausreicht, um daraus eine wenn auch deutlich kleinere Brust zu formen (Abb. 2).

Steht die Entscheidung für eine operative Therapie der Kapsel­fibrose fest, muss jede Patientin zeitlich und inhaltlich umfassend und verständlich über alle möglichen Verfahren und die Einholung einer Zweitmeinung aufgeklärt werden und das nicht erst am Vorabend der Operation! Folgende Verfahren stehen allein oder in Kombination zur Verfügung:

Abb. 4a/b
Kapselfibrose IV° bds. nach
4maligem Implantatwechsel bds.
und Wunsch nach Vermeidung
zusätzlicher Schnittführungen,
z. B. zur Korrektur der Asymmetrie
der Warzenvorhöfe. Implan-
tatwechsel mit Konversion von
subpectoral nach präpectoral
unter Verwendung einer Epiflex®
ADM und Neuformierung des
Dekolletés (li. Foto 2011, re.
Foto 2019)



- Eigenfett (Lipofilling),
- Kapselspaltung,
- ersatzlose Implantatentfernung (s. o.),
- Implantatwechsel und Kapselentfernung mit Verwendung einer ADM oder der Autoderm-Technik,
- Konversion der Implantatloge,
- Implantat- und Kapselentfernung mit Ersatz durch Eigengewebe (bevorzugt bei Kapsel-fibrose nach Brustrekonstruktion).



Auch wenn die betroffenen Frauen bereits für vorausgegangene Operationen aufgeklärt wurden, müssen erneut die typischen Komplikationen besprochen werden: Rote-Brust-Syndrom (nicht bakterielle Entzündung), Nekrosen (Absterben von Gewebe) von Haut, Brustwarze, Brustwarzenvorhof, Infektion, Verlust des Implantats, Serom und Hämatom sowie möglicherweise erforderliche Korrektur- oder Angleichungsoperationen der Gegenseite.

Bei Frauen mit Kapsel-fibrose und sehr großen Brüsten nach Augmentation, die eine Verkleinerung wünschen, kommen die typischen Schnittführungen für die Brustverkleinerung (Reduktionsplastik) zur Anwendung. Ein Vorteil dieser Techniken ist die Möglichkeit, die überschüssige Haut im unteren Bereich der Brust als zusätzliche Abdeckung für das neue Implantat zu nutzen (Autoderm-Technik: deepithelialisierter inferiorer Dermofettlappen, Abb. 3). Der MAK kann entweder auf einem Gewebestiel verbleiben oder frei transplantiert werden.

Seit einigen Jahren wird, insbesondere in der Rekonstruktion, die Lage des Implantates unter dem Brustdrüsenkörper auf dem großen Brustmuskel (präpectoral) bevorzugt, nachdem seit den 1970er Jahren die Lage unter dem Brustmuskel (subpectoral) propagiert wurde. Auch wenn die subpectorale Lage (dual plane Technik) den Vorteil einer zusätzlichen Abdeckung des Implantats im oberen Anteil bietet, so überwiegen in der Langzeitbeobachtung doch einige wesentliche Nachteile, wie die wulstartige Rückverlagerung des Muskels über das Implantat nach oben in Richtung Brustansatz, die Schrumpfung und Verhärtung des Brustmuskels durch eine Strahlentherapie (Chemotherapie) sowie die Möglichkeit der willkürlichen Bewegung des Muskels mit dem unschönen Effekt der „springenden“ Implantate (Animationen). Damit bietet sich bei Kapsel-fibrose und subpectoraler Lage die Konversion in eine subglanduläre Lage mit Rückverlagerung des Brustmuskels an die Thoraxwand an. Liegt das Implantat bereits auf dem Brustmuskel kann nach Entfernung von Implantat und fibrotischer Kapsel eine Azelluläre Dermale Matrix (ADM, z. B. Epiflex®) oder ein synthetisches Netz (z. B. TiLOOP Bra oder Pocket) eingesetzt werden, um das Implantat in der gewünschten Position zu stabilisieren sowie das Gewebe zu verstärken (Abb. 4). Aktuelle Daten der NOGGO/AWOGyn Studie (2021) zeigen eine niedrigere Kapsel-fibroserate, selbst nach vorausgegangener Kapsel-fibrose, wenn Epiflex® eingesetzt wird. Mittlerweile stehen verschiedene biologische Matrices zur Verfügung. Epiflex®

ist die einzige in Deutschland als Arzneimittel zugelassene sterilisierte humane ADM mit nativer Kollagenzusammensetzung und -struktur. Zudem ist eine perforierte Epiflex® ADM geplant, wodurch die Rate an relevanten Seromen weiter verringert werden soll (Abb. 5). Aufgrund seiner biologischen und biomechanischen Eigenschaften bietet Epiflex® eine ideale Basis für Zellmigration und Neoangiogenese und eignet sich somit als Abdeckung für das Implantat im Sinne einer zusätzlichen Gewebeschicht bei ausgedünntem Unterhautfettmantel, vorausgesetzt die Durchblutung des Gewebes ist ausreichend, um ein Einwachsen der ADM zu ermöglichen. Genau darin liegt ein entscheidendes Problem, denn bis jetzt gibt es kein geeignetes Verfahren, die Qualität der Durchblutung zu bestimmen. In einer eigenen Studie überprüfen wir die Laser Speckle Imaging Technik (LASCA) für die Messung der Gewebepfusion. Bei ausgeprägter Kapsel-fibrose nach Brustrekonstruktion mit schlecht durchblutetem Hautweichteilmantel, insbesondere in Verbindung mit einer Strahlentherapie, empfiehlt sich die Implantat- und Kapselentfernung mit Ersatz durch ein gestieltes oder frei transplantiertes Eigengewebe.

Eine weitere erfolgversprechende Methode ist die Umspritzung der fibrotischen Kapsel mit körpereigenem Fettgewebe, die allerdings häufig mindestens einer weiteren Operation bedarf. Die sog. „Kapsulotomie“ (die operative Sprengung der Kapsel durch Einschnitten) wird weiterhin durchgeführt, auch wenn die anderen beschriebenen Verfahren mehr in den Vordergrund treten.

Ausblick

Laufende Studien sind abzuwarten, um die Spülung der Implantatloge bzw. die Benetzung des Implantates mit antibiotischen oder jodhaltigen Lösungen als präventive Maßnahme zur Verringerung der Kapsel-fibroserate zu prüfen. Die postoperative Fortsetzung der perioperativen Antibiose hat keinen vorbeugenden Effekt gezeigt. Die Renaissance der präpectoralen Lage, insbesondere in der Rekonstruktion, bietet den Frauen eine deutliche Verbesserung der Ästhetik und der Lebensqualität und scheint auch die Kapsel-fibroserate zu reduzieren. Weitere Langzeitbeobachtungen werden zeigen, welche operativen Verfahren mit welcher Kombination von Materialien (z. B. ADM, synthetisches Netz) die besten Ergebnisse mit den geringsten Komplikationsraten bringen. In Zukunft wird auch die Behandlung der Kapsel-fibrose mit Eigenfett einen breiten Raum einnehmen.

Literatur beim Verfasser

Abb. 5: Epiflex® ist die einzige in Deutschland zugelassene humane azelluläre dermale Matrix (hADM) und wird aus der Haut eines serologisch gescreenten Spenders durch ein validiertes Verfahren (Dezellularisierung, Peroxyessigsäure-Sterilisation, Konservierung durch Gefriertrocknung) hergestellt. (perforierter Epiflex® Prototyp ©DIZG gGmbH)

Informationen

■ Prof. Dr. med. Andree Faridi
Direktor Abteilung für Senologie/
Brustzentrum
Rekonstruktive und plastisch-
ästhetische Brustchirurgie
Zentrum für Geburtshilfe und
Frauenheilkunde
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de

Weitere Informationen

■ DIZG Deutsches Institut für
Zell- und Gewebersatz gGmbH
Koeppenicker Str. 325, Haus 42
D-12555 Berlin
www.dizg.de

Das Deutsche Institut für Zell- und Gewebersatz entstand aus einer Initiative von Ärzten und Naturwissenschaftlern aus der Berliner Humboldt-Universität sowie den Universitäten Leipzig und Erlangen-Nürnberg.

In Deutschland werden bei chirurgischen Eingriffen jährlich etwa 50.000 humane Gewebetransplantate, im internationalen Sprachgebrauch häufig auch Allografts genannt, verwendet.

Das Institut verfolgt ausschließlich und unmittelbar gemeinnützige Zwecke. Zielsetzung ist die Versorgung von Operateuren, die humane Gewebetransplantate zur Behandlung krankheits- oder unfallbedingter Gewebedefekte benötigen.

Im Jahr 2019 hat das DIZG insgesamt 50.275 humane Transplantate verteilt und auf rund 360 unterschiedliche Transplantatformen zur klinischen Anwendung abgegeben.



Lokalisation nicht tastbarer Herde in der Brust

Einleitung

Mit der zunehmenden Nutzung der Mammographie für Screening und Früherkennung des Mammakarzinoms und seiner Vorstufen werden immer häufiger auch nicht tastbare Läsionen in der Brust entdeckt. Eine gewebesparende, den onkologischen und kosmetischen Ansprüchen von Patientin und Operateur genügende Exzision der Läsion – B3-Läsion, DCIS oder Karzinom – bedarf einer Navigation innerhalb der dreidimensionalen, beweglichen Anatomie der Brust. Der zu entfernende Herd kann häufig intraoperativ nicht getastet werden, der Eingriff soll aber so klein und exakt wie möglich erfolgen. Die aktuellen Standards und Weiterentwicklungen der diagnostischen Verfahren zum intraoperativen Auffinden nicht tastbarer Herde sollen in diesem Beitrag thematisiert werden.

durchgeführt. Dabei wird der Sentinellymphknoten in üblicher Weise entfernt und zusätzlich zur Verbesserung der Trefferrate auch der zuvor bioptierte und markierte Lymphknoten [Caudle 2016].

Herausforderungen

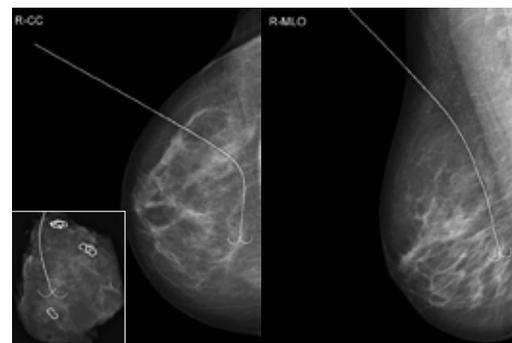
Die verdächtige Läsion muss zunächst lokalisiert und dann markiert werden, um diese anschließend sicher wiederaufzufinden. Für die histologische Untersuchung ist eine Punktion bzw. eine Gewebeentnahme zwingend erforderlich. Dazu wird während der Intervention ein kleiner Titanclip über der Punktionsnadel eingelegt. Der Clip ist dann mammographisch sichtbar und sollte möglichst exakt in Übereinstimmung mit der bioptierten Läsion eingebracht werden. Sollte dieser Clip durch technische Schwierigkeiten bedingt (z. B. Hämatombildung oder Dislokation der Führungsnadel) nicht direkt in der Läsion liegen, ist die exakte Lokalisierung nicht sicher möglich, sodass anhand der Voraufnahmen die Lokalisation des zu exzidierenden Gewebes extrapoliert werden muss. Im Rahmen der Qualitätskontrolle wird daher noch während der Operation die Übereinstimmung des exzidierten Gewebes mit dem ursprünglichen bioptierten Befund überprüft [Gallego 1975; AGO Empfehlungen: Ditsch 2020].



Prof. Dr. med. Christoph Thomssen

Indikationen

Die Indikation für die präoperative Markierung einer Läsion ist bei jeder nicht tastbaren und exzisionsbedürftigen Veränderung im Brustgewebe gegeben. Dies sind mammographisch (z. B. im Screening) oder sonographisch entdeckte Läsionen, wie als B3-Läsionen klassifizierte Herde (APDT/ADH, radiäre Narben, Papillome etc.), DCIS oder auch kleine Karzinome. Auch in der neoadjuvanten Therapie (einer chemotherapeutischen Behandlung mit Herdverkleinerung vor der operativen Entfernung des Tumors) spielt die Markierung des Primärtumors eine wesentliche Rolle. Nach der medikamentösen Behandlung ist es nicht selten, dass zuvor deutlich tastbare Befunde vollkommen verschwinden. Die Methode des Wiederauffindens der Tumorregion muss daher bereits vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie sorgfältig geplant werden. Wenn bei axillären Lymphknoten vor einer Operation bereits eine Tumorerkrankung festgestellt wurde, wird heute in vielen Zentren die Technik der gezielten axillären Dissektion (TAD, „targeted axillary dissection“)



Mammographie mit Drahtmarkierung in 2 Ebenen und Präparateradiographie mit Draht und Clip. Der Mikrokalk in Clip-Nähe liegt zentral im Präparat (DCIS).



Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth

Während das Wiederauffinden der Läsion meist gut gelingt, bleibt die Unterschätzung der Gesamtausdehnung eines operationsbedürftigen Befundes ein relevantes Problem. Wird die Ausdehnung unterschätzt, kann eine gezielte Nachresektion notwendig werden. Dazu wird das exzidierte Gewebepreparat in seiner Lage zur Umgebung eindeutig markiert und schließlich histopathologisch dahingehend untersucht, ob die Schnittländer noch einen Tumorbefall aufweisen. In diesen Fällen muss nachreseziert werden. Das bedeutet eine erneute Operation für die betroffene Patientin. Weiterhin verbleibt bei Nachresektionen auch bei subtilem Vorgehen hinsichtlich verbleibenden Tumorgewebes eine Restunsicherheit. Die Nachresektionsrate liegt großen Metaanalysen zufolge zwischen 10 und 20 Prozent [Kasem 2020; Gera 2020, Kuritzky 2020].

Vor Beginn einer neoadjuvanten Therapie mit präoperativer Tumorverkleinerung muss der Primärtumor in der Brust, selbst wenn er anfangs gut tastbar sein sollte, zentral markiert werden, da die medikamentöse Behandlung mit hoher Wahrscheinlichkeit zum Verschwinden des Tumors führt und eine Lokalisation dann nicht mehr möglich ist. Schwierigkeiten bei der Lokalisation während der Operation mit einem infolgedessen eventuell unverhältnismäßig großen Exzidatvolumens ergeben sich, wenn die Markierung nicht durchgeführt wurde oder der Markierungsclip nicht im Zentrum des Tumors platziert werden konnte.

Gleiches gilt für potentiell tumorinfiltrierte axilläre Lymphknoten, die vor Beginn einer medikamentösen Therapie biopsiert wurden und markiert werden sollten, um diese im Rahmen der gezielten Axilladisektion sicher wiederaufzufinden. Technische Schwierigkeiten ergeben sich bei dieser Markierung durch die Mobilität des zu markierenden Lymphknotens sowie bei der Operation durch die Fragilität des Gewebes mit der Folge, dass die sichere Exzision des korrekten Lymphknotens nicht immer einfach ist. Herausforderungen bei der Exzision nicht tastbarer Befunde:

- Dislokation des Markierungsclips (Hämatom, Dislokation im Rahmen der Vakuum-assistierten Biopsie)
- Non-in-sano-Resektion (Nachresektionsrate)
- Nicht zentrale Applikation des Clips im Tumor bei Neoadjuvanter Chemotherapie / Neoadjuvanter Therapie
- Gewebefragilität (z. B. in der Axilla)

Die Drahtmarkierung

Goldstandard ist die Markierung der Primärläsion im Rahmen der Erstbiopsie mit einem kleinen Titanclip, der die Wiederauffindung garantiert und gleichzeitig die Diagnostik (z. B. MRT) nicht stören darf. Dieser Clip kann dann für eine eventuelle Operation (weite Exzision) mit einem perkutan eingeführten Ankerdraht so markiert werden, dass eine sehr zielgenaue Exzision ermöglicht wird. Der Draht verfügt über Markierungen im Zentimeterabstand, die es zusammen mit den Mammographien erlauben, das Exzisionsvolumen ex-

akter einzugrenzen. Idealerweise wird der Draht so durch die Läsion hindurchgeführt, dass sich der Anker ca. 5 mm jenseits der Läsion entfaltet. Dies erleichtert dem Operateur die Lokalisation und unterstützt die in-sano Resektion. Exakt durchgeführte präoperative Mammographien mit liegendem Draht als Orientierungshilfe für den Operateur und postoperative Präparateradiographien des entnommenen Gewebestückes als Qualitätskontrolle sind obligat. Analog ist das Vorgehen bei Ultraschall-gestützter Drahtmarkierung im Falle von sonographisch detektierbaren Herden. Zur Qualitätskontrolle erfolgt dann nach Entfernung die Präparatesonographie. Es können auch beide Verfahren kombiniert werden. Die enge Absprache und interdisziplinäre Zusammenarbeit von Radiologen, Operateur und Pathologen ist eine grundlegende Voraussetzung für die optimale Behandlung betroffener Patienten. Für die sonographisch gestützte Markierung ist relevant, dass der primäre Markierungsclip sonographisch auch gut darstellbar ist.

Die Exzisionspräparate werden intraoperativ eindeutig und nachvollziehbar markiert (z. B. mit Metallklammern), sodass dem Radiodiagnostiker und dem Pathologen eine topographische Zuordnung des entnommenen Gewebestückes zur Umgebung (Lage im Patienten) möglich ist. Dies ist für die Schnitttrandbeurteilung und eine eventuelle Nachresektionen essentiell.

Drahtlose Markierungsmethoden

Die Einlage des Markierungsdrahtes sollte möglichst zeitnah vor der Operation erfolgen, da das Risiko besteht, dass der Draht disloziert und damit nicht mehr die korrekte Stelle markiert. Dies ist ein gewisser Nachteil, da Drahtmarkierung und OP-Termin dafür gut aufeinander abgestimmt sein müssen. Auch ist die Drahtmarkierung mit zusätzlichen Mammographien verbunden (Stereotaxie plus Kontrollaufnahmen). Um diese Nachteile zu vermeiden, werden alternative Markierungsmethoden angeboten:

Eine Möglichkeit besteht darin, radioaktives Material (ROLL: Technetium-99m-Albuminlösung; SEED: Titan-verkapseltes Jod-125 [4,5 mm x 0,8 mm]), das Mammographie- oder Ultraschallgestützt präoperativ mittels einer Nadel in die Zielläsion eingebracht wird, intraoperativ (durch eine Gammasonde gesteuert) exakt zu lokalisieren. Dieses wird dann mit dem umgebenden Gewebe exzidiert. In einer Metaanalyse von Studien zu dieser Methode fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf tumorfreie Resektionsränder und Nachresektionsraten im Vergleich zum Vorgehen mit der traditionellen Drahtmarkierung, allerdings mit einem Trend zu günstigeren Ergebnissen bei Nutzung der radioaktiven Markierungstechnik. Bei Vorliegen eines DCIS waren die Daten inkonsistent (auch aufgrund heterogener Zusammensetzung der Kollektive) [Wang 2019]. In Deutschland ist diese Technik aus Strahlenschutzgründen nicht zugelassen.

Alternativ kann das Magseed®-System verwendet werden. Dabei wird ein 5 mm x 0,9 mm kleines Magnetstäbchen mittels Punktionsnadel (18G) in die Zielläsion eingebracht. Dieses kann im Rahmen der pri-



OÄ Dr. med. Regina Große



OA Dr. med. Holger Zentgraf

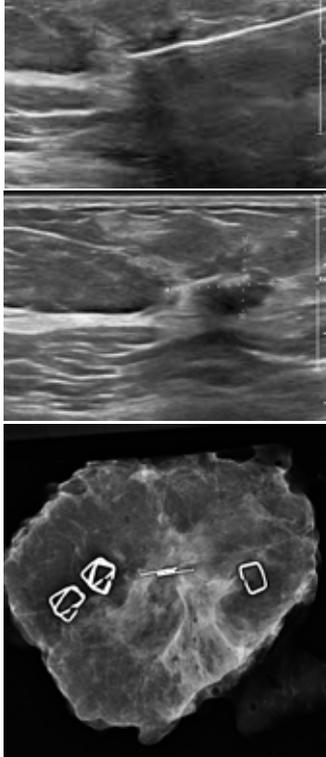
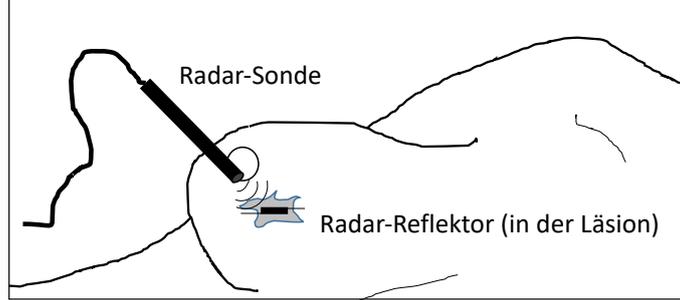


Bild 1 und 2:
Der SAVI SCOUT®-Reflektor wurde Sonographie-gestützt in den Tumor eingelegt.
Bild 3:
Savi Scout®-Reflektor zentral im Exzidat, welches ein 9 mm x 6 mm großes invasives Karzinom enthält und 28 mm messendes DCIS; beides in sano entfernt.



lösenden Ultraschalls propagiert. Eine Metaanalyse konnte eine Auffindungsrate der Läsion von über 95 % zeigen und herausarbeiten, dass die Rate an Nachresektionen durch die Ultraschall-geführte Operation gegen-

mären Biopsie über die Biopsie-Führungsnadel geschehen. Dieser „Minimagnet“ wird intraoperativ mit Hilfe einer Magnetfeldsonde aufgespürt. Die Wiederauffindungsrate ist sehr hoch (99,86 %) und es fanden sich in einer Metaanalyse keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf tumorfreie Resektionsränder und Nachresektionsraten im Vergleich zum Vorgehen mit Drahtmarkierung (11,2 % - 18,5 % vs 16,2 %). Nachteilig ist die Generierung von Artefakten in der MR-Diagnostik, die ja ebenfalls auf Magnetfeldern basiert [Gera 2020].

Das LOCalizer® System verwendet Miniatur RFID-Transponder (Radiofrequenz-Identifikation) zur Markierung. Die mittels einer schon etwas dicklumigeren Nadel (12G) zu implantierenden, etwa 11 mm x 2 mm großen RFID-Tags, werden intraoperativ mit einer relativ feinen Sonde detektiert und ermöglichen damit die zielgenaue Exzision. Grundsätzlich fanden sich in ersten Analysen keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf tumorfreie Resektionsränder und Nachresektionsraten im Vergleich zum konventionellen Vorgehen mit Drahtmarkierung. Nachteilig ist auch hier wieder die Generierung von Artefakten in der MRT [McGugin 2019].

Das SAVI SCOUT®-Radarsystem verwendet eine durch Infrarot aktivierte Miniantenne zur Reflexion von Radarsignalen. Der 12 mm x 1,6 mm große Reflektor-Chip wird über eine 16G-Nadel in die Zielläsion eingebracht. Das Design des Reflektors macht die Migration des Chips unwahrscheinlich. Zur Exzision der markierten Läsion wird der Chip intraoperativ mit einem entsprechenden Detektor-Handstück lokalisiert. Der Operateur wird über Tonsignale geführt, auf einem Display wird die Entfernung in Millimetern angezeigt. Die Wiederauffindungsrate ist sehr hoch (99,64 %). In einer Metaanalyse fanden sich signifikant geringere Nachresektionsraten im Vergleich zum Vorgehen mit Drahtmarkierung (12,9 % vs 21,1 %; $p < 0,01$) bei tendenziell kleineren Resektionsvolumina (21,1g vs 37,4g). Der Chip verursacht in der MRT keine Artefakte und kann daher auch dann verwendet werden, wenn das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie (NACT) mittels MRT beurteilt werden soll. Wie bei allen drahtfreien Markierungen, erleichtert die zeitliche Entkoppelung von Markierung und eigentlicher Operation die Abläufe in der Klinik, in vielen Fällen lassen sich auch Mammographie-Aufnahmen einsparen. Die Auffindung ab 6 cm Gewebedicke ist unsicher, da im Gewebe die Reflexion von Radarsignalen mit zunehmender Tiefe abnimmt, was aber in der klinischen Realität nur selten von Bedeutung sein dürfte [Kasem 2020].

Exzision ohne Markierung

Für sonographisch darstellbare Läsionen wird neuerdings auch der intraoperative Einsatz eines hochauf-

über der Methode mit Drahtmarkierung halbiert werden kann. Aufgrund der Heterogenität der berücksichtigten vier Studien waren diese Ergebnisse allerdings nicht signifikant. Die Resektatvolumina waren in den ausgewerteten Vergleichsstudien bei nur kleinen Patientenzahlen mit im Median 51 g bzw. 53 g nicht unterschiedlich [Ahmed 2013]. In einer großen Kohortenstudie fanden sich eine Auffindungsrate von 99,6 %, eine Nachresektionsrate von 4 % und ein mittleres Resektatvolumen von 26,1 g [Ramos 2013]. Randomisierte Vergleichsstudien zur endgültigen Bewertung dieses Verfahrens stehen noch aus.

Zielgerichtete axilläre Dissektion (TAD)

Bei Verdacht auf tumorinfiltrierte axilläre Lymphknoten vor neoadjuvanter Therapie wird empfohlen, die Tumorinfiltration zunächst mittels Punktion histologisch zu sichern und die Behandlung der Axilla erst nach der neoadjuvanten Therapie durchzuführen. Die alleinige Sentinel-Lymphknoten-Exzision (SLNE) ist bei diesen Patientinnen mit einer relativ hohen Falschnegativ-Rate verbunden; erst wenn auch der ursprünglich sicher befallene, markierte Lymphknoten mitentfernt wird (TLNE), kann die Falschnegativ-Rate auf deutlich unter 10 % gesenkt werden [Caudle 2016]. SLNE und TLNE zusammen werden als TAD („targeted axillary dissection“) bezeichnet. Die Lymphknoten-Markierung im Rahmen der Biopsie und die Wiederauffindung nach neoadjuvanter Therapie sind nicht immer einfach. Beschrieben wird auch hier die Markierung mit Kohlestaub, radioaktiven Seeds, Magnetic Beats, RFID-Tag und SAVI SCOUT-Reflektor. Die derzeitigen verwendeten Verfahren werden in einer europäischen Registerstudie erfasst (AXSANA EUBREAST-3).

Zusammenfassung

Für die Markierung nicht-palpabler Brustläsionen ist die Drahtmarkierung nach wie vor Goldstandard. Verbesserungen dieses Verfahrens und neue Behandlungsmethoden sind wünschenswert, um die Nachresektionsraten zu reduzieren und die notwendige Reduktion der Resektionsvolumina zu verkleinern. Mittels drahtfreier Lokalisationstechniken können mindestens gleichwertige, für einige Indikationen sogar günstigere Nachresektionsraten und Resektatvolumina erreicht werden. Da mit diesen „drahtlosen“ Methoden die zeitliche und logistische Trennung von Markierung und Operation erleichtert wird, tragen diese Verfahren auch zur Optimierung der Arbeitsabläufe bei. Die Vorteile für betroffene Patientinnen und Behandler sind offensichtlich.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Interdisziplinäres Brustzentrum Halle

Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie

Prof. Dr. med. Christoph Thomssen
Direktor der Klinik

OÄ Dr. med. Regina Große

OÄ Dr. med. Susanne Steer

Katharina Neumayer

Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie

Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth
Direktor der Klinik

OA Dr. med. Holger Zentgraf

Institut für Pathologie am
Universitätsklinikum Halle

OÄ Dr. med. Christine Fathke
Universitätsklinikum Halle (Saale)

Ernst-Grube-Str. 40

06120 Halle

www.medizin.uni-halle.de

Weitere Informationen

www.merit.com/merit-oncology/

scout-radar-localization

www.krebsinformationsdienst.de

www.krebsgesellschaft.de

Mammakarzinom

Intraoperative Navigationstechnik

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau. Eine genetische Disposition und das Lebensalter sind entscheidende Faktoren für die Entstehung der Erkrankung. Rechtzeitig erkannt und behandelt, hat das Mammakarzinom sehr gute Heilungschancen. Dabei nimmt die Früherkennung eine relevante Rolle im Krankheitsgeschehen ein. Die Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten haben sich in den letzten Jahren deutlich verbessert. Durch das Mammographie-Screening werden oftmals auch nicht tastbare Herde frühzeitig entdeckt. In diesem frühen Stadium der Erkrankung wird bevorzugt eine gewebesparende Operationsmethode mit Unterstützung von intraoperativen Navigationstechniken gewählt, um die schwer lokalisierbaren Herde identifizieren und vollständig entfernen zu können.

Die meisten betroffenen Patientinnen entscheiden sich gegen eine Mastektomie und wünschen eine brusterhaltende Therapie (BCT). Die Gewebe-erhaltende Methode bedeutet für viele der erkrankten Frauen neben einem guten kosmetischen Ergebnis eine stabilere seelische Verfassung. Studien konnten zeigen, dass sich die BCT nicht negativ auf die langfristige Überlebensrate auswirkt.

Das traditionelle Verfahren zum Markieren von nicht-tastbaren Tumoren ist die sogenannte „Drahtlokalisierung“. Dabei wird ein hakenförmiger Draht in die Brust eingeführt, um die Position des Tumors zu markieren. Da das Ende des Drahtes nach dem Einsetzen aus der Brust heraussteht, kann diese Technik erst unmittelbar vor einer geplanten Operation genutzt werden.

Das intraoperative Radarlokalisierungssystem unterstützt den Arzt bei der Operationsvorbereitung und seiner filigranen Tätigkeit auf den Millimeter genau. Dadurch steigt beim Primäreingriff die Wahrscheinlichkeit einer zuverlässigen Tumorsektion; das Risiko für einen Revisionsingriff wird minimiert.

Dabei ist das SAVI SCOUT®-Radarsystem einfach in der Handhabung, bedarf keiner Kalibration und bietet im Vergleich zu den draht-



Das drahtlose Radarlokalisierungssystem SCOUT® funktioniert über die Platzierung eines winzigen „Reflektors“ und unterstützt den Chirurgen bei einer präzisen Lokalisation während der Operation. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit einer vollständigen Tumorentfernung. Der Operateur wird vom System über Tonsignale sowie Distanzangaben in Millimetern geführt. Auf diese Weise unterstützt das Echtzeitsignal den Arzt bei der Resektion innerhalb der geplanten Ränder.

Das drahtlose System verwendet unschädliche nicht-radioaktive Radarstrahlen, um die genaue Position zu bestimmen. Das Radarlokalisierungssystem kann bei der Biopsie und vor der neoadjuvanten Therapie sowohl in der Brust als auch in Lymphknoten eingesetzt werden.

losen Verfahren mit 60 mm den größten Erkennungsbereich bei einer Lokalisationsgenauigkeit von +/- 1 mm.

Der Einsatz beschränkt sich jedoch nicht nur auf die Anwendung beim Mammakarzinom. So konnte in einer klinischen Studie aufgezeigt werden, dass 100 % mit Radar lokalisierte zuvor biopsierte Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie wiedergefunden werden konnten, bei einer Falsch-Negativ-Rate von 0 %. Dies bietet eine größere Sicherheit bei der Beurteilung von Sentinel Nodes nach der NAT, was bei einigen Patienten die Notwendigkeit einer ALND verringern kann, wodurch ein invasiver Eingriff möglicherweise vermieden werden kann [Rosen 2018].

Nicht nur in diesen Covid19-reglementierten Zeiten, sondern auch im regulären Klinikalltag ermöglicht das SCOUT-System einen größeren Planungsspielraum aufgrund der zeitlichen Entkopplung von Markierung und dem eigentlichen chirurgischen Eingriff. In den USA hat sich das System bei über 160.000 behandelten Patientinnen mit einer Weiterempfehlungsrate von 97 % [Cox 2016] fest etabliert. Inzwischen ist das Radarlokalisierungssystem auch in Deutschland verfügbar.

Literatur:

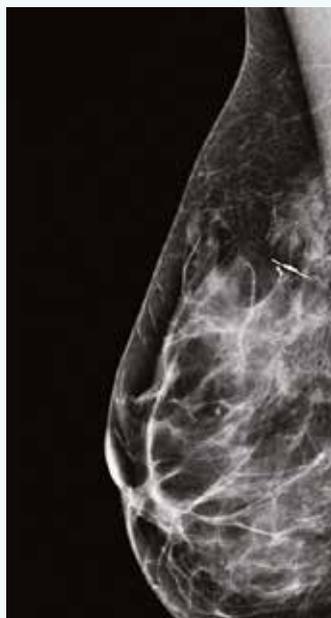
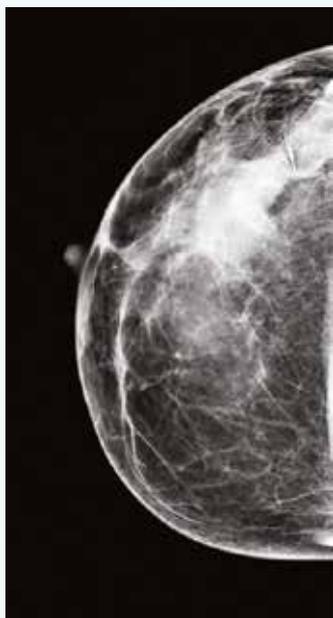
Morrow M, et al. Surgical Margins in Lumpectomy for Breast Cancer - Bigger is Not Better. N Engl J Med. 2012.

2. Daten liegen vor, Cianna Medical, Inc.

3. National Breast Cancer Foundation, 2019. <https://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-clinical-trials>

4. Cox C et al. A Prospective Single Arm, Multi-Site Clinical Evaluation of a Nonradioactive Surgical Guidance

Technology for the Localization of Non-Palpable Breast Lesions during Excision. Ann Surg Oncol 2016 Oct; 23 (10):3168-74.



Informationen

www.merit.com/merit-oncology-scout-radar-localization
www.krebsinformationsdienst.de
www.krebsgesellschaft.de
www.nationalbreastcancer.org
www.nccn.org
www.cancer.gov
www.sbi-online.org



Atopische Dermatitis bei Kindern und Jugendlichen

Das Atopische Ekzem (AE) oder die Atopische Dermatitis (umgangssprachlich Neurodermitis) ist die häufigste chronische Hauterkrankung von Kindern und Jugendlichen. In Deutschland leiden je nach Alter etwa 5–12 % aller Kinder unter dieser Erkrankung des atopischen Formenkreises (allergisch disponierte Erkrankungen mit IgE-Antikörperbildung).

Einleitung

Die Bezeichnung „Neurodermitis“ rührt noch von der alten, längst überholten Vorstellung her, dass es sich hierbei um eine sogenannte psychosomatische Erkrankung handele, deren Entstehung auf der Interaktion von Psyche und Körper beruhe. Dieser Annahme muss auf Schärfste widersprochen werden, da hiermit völlig unbegründete und haltlose Vorwürfe und Schuldgefühle erzeugt werden.

Nahrungsmittelallergien, Asthma bronchiale und Allergische Rhinitis und die Atopische Dermatitis haben über die letzten Jahrzehnte kontinuierlich zugenommen. Die Ursache für diese Zunahme kann nicht alleine über genetische Faktoren erklärt werden, sondern ist auch Folge veränderter Umwelt-, Lebens- und Ernährungsgewohnheiten.

Für die Familien von Kindern mit einem AE ist dieses Erkrankungsbild sehr frustrierend:

Zu der oftmals sehr schweren Beeinträchtigung der kleinen Patienten mit einem äußerlich deutlich veränderten Hautbild und einer massiv eingeschränkten Lebensqualität kommen oftmals noch völlig unbegründete Schuldgefühle der Eltern hinzu. Dies erklärt auch die erste und vordringlichste Aufgabe in einem seriösen Behandlungskonzept: Den Eltern durch rationale Begründungen jegliche Schuld für das Auftreten dieser Erkrankung zu nehmen sowie sichere und wirksame Behandlungskonzepte anzubieten.

Ursachen

Das AE entsteht auf Grundlage einer genetischen Disposition zur Atopie, d. h., auf der vererbten Anlage zu einer Neigung, atopische Erkrankungen zu entwickeln. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind an einem AE erkrankt, liegt bei einem Elternteil mit Atopie bereits bei 30–50 %; bei 2 betroffenen Elternteilen bei 60–80 %. Auch wenn es nicht ein spezielles „AE-Gen“ gibt, konnten doch mehrere Genorte identifiziert werden, bei denen Veränderungen („Polymorphismen“) mit einem erhöhten Risiko für AE verbunden sind. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Mutation im sogenannten Filaggrin-Gen, einem Genabschnitt, welcher

für die Kodierung von Proteinen verantwortlich ist, die für die Struktur der Epidermis mitverantwortlich sind (Filament-aggregierende Proteine). Letztlich stellt das Atopische Ekzem einen Defekt der epidermalen Barriere-Funktion dar. Die erhöhte Durchlässigkeit der Epidermis begünstigt das Eindringen von Schadstoffen, (bakteriellen Toxinen, Allergenen) und den Verlust von Wasser nach außen. Das erklärt die beiden wesentlichen Faktoren des AE: Chronische Entzündung und erhöhte Hauttrockenheit.

Hinzu kommt als 3. Faktor die eigentliche Atopie, nämlich die Bereitschaft, nach Kontakt mit Fremdproteinen IgE- (statt IgG-) Antikörper zu produzieren, die dann bei erneutem Kontakt mit demselben Protein eine allergische Entzündung auslösen. Diese ist gekennzeichnet durch das T2-Entzündungsmuster, bei dem T-Helferzellen vom Typ-II (Th2) vermehrt Interleukin (IL-) 4, 5 und 13 produzieren und dadurch zu vermehrter Infiltration von Eosinophilen, IgE-Produktion, Mukus-Überproduktion und Ödemen führen. Moderne Therapiekonzepte greifen genau an diesen pathogenetisch zentralen Mechanismen an.

Das AE stellt den Beginn des „Atopischen Marches“ dar: Der Barriere Defekt begünstigt das Eindringen von Allergenen; Patienten mit einem schweren AE im Kleinkindalter entwickeln zu 50–75 % im jugendlichen Alter eine Allergische Rhinitis oder Asthma bronchiale. Eine Nahrungsmittelallergie (NMA) stellt nicht die Ursache der Erkrankung dar, kann aber Ekzemschübe begünstigen. Lediglich ca. 1/3 der Patienten mit AE haben eine klinisch manifeste NMA, bei einem weiteren Drittel finden sich lediglich Sensibilisierungen ohne klinische Relevanz, bei einem weiteren Drittel finden sich weder Sensibilisierung noch allergische Reaktion auf Nahrungsmittel.

Triggerfaktoren

Nicht zu verwechseln mit den grundsätzlichen Ursachen eines AE sind die zahlreichen möglichen Triggerfaktoren, die zur oft schubweisen Verschlechterung des Hautbildes und zu den typischen klinischen Symptomen führen. Für das Management des AE ist die genaue Analyse der spezifi-



Prof. Dr. med.
Eckard Hamelmann

schen Triggerfaktoren von großer Bedeutung. Dies darf jedoch nicht dazu verleiten, hier Hoffnung auf Heilung zu schüren, die letztlich nur der individuelle Verlauf bei ca. 1/3 der betroffenen Kleinkinder bringen wird. Ein weiteres Drittel hingegen wird eine bleibende oder sogar zunehmend schwere Symptomatik entwickeln.

Klinisches Bild

Ein erster Hinweis auf ein AE ist oftmals eine ausgeprägte Trockenheit der Haut oder leichte Einrisse hinter den Ohrläppchen beim Säugling. Das eigentliche Ekzem manifestiert sich meist erst ab dem 3. Lebensmonat und betrifft hier vor allem das Gesicht und die Streckseiten der Extremitäten, dann im Laufe der nächsten Monate auch häufig den Stamm. Die Ausprägung variiert erheblich: Von etwas vermehrter Trockenheit bis hin zum ausgeprägten Ekzem des fast gesamten Integuments ist jede Ausprägung zu beobachten.

Bei den Patienten, die auch als Schulkinder noch unter der Erkrankung leiden, finden sich häufig die Zeichen der chronischen Entzündung: Starke bis stärkste Trockenheit der Haut (Xerosis), Vergröberung der Hautlamellen (Lichenifikation), Kratzspuren (Exkoriation) durch den zunehmenden Juckreiz, Hand- und Fußekzeme sowie häufige Schübe bei Exposition mit Allergenen oder bakteriellen Toxinen.

Bei ca. 10 % der Kinder mit AE zeigt sich das sogenannte „**numuläre Ekzem**“ mit kreisrunden, scharf begrenzten ekzematösen Stellen, die vornehmlich am Stamm, gelegentlich auch an den Extremitäten, lokalisiert sind. Zwischen diesen münzförmigen Ekzembereichen ist die Haut oft wenig bis gar nicht beeinträchtigt. Ebenfalls bei ca. 5–10 % der Kinder mit AE liegt die sogenannten „**Papulopruriginöse Form**“ vor: Einzelstehende, stark juckende, rötliche Papeln und Flüssigkeits-gefüllte Papulovesikel.

Das klinische Erscheinungsbild ist durch den schubweisen Verlauf insbesondere nach Exposition mit den Triggerfaktoren gekennzeichnet. Häufige **Komplikationen** sind:

- Sekundärinfektionen mit Bakterien, bes. Staphylokokken und Streptokokken
- Virale Infektionen, vor allem mit Herpesviren, bis hin zu einer schweren, systemischen Superinfektion als Ekzema herpeticatum
- Pilzinfektionen

Diagnostik

Die Diagnose eines AE ist eine klinische. Zu Beginn steht die Erhebung der **Anamnese**, insbesondere der atopischen Eigen- und Familienanamnese. Eine **Untersuchung** des gesamten Hautinteguments und eine exakte Dokumentation der befallenen Stellen und Morphen sind obligat. Eine **allergologische Diagnostik** sollte bei unklaren Triggerfaktoren zum Ausschluss einer Sensibilisierung bzw. klinisch manifesten NMA erfolgen. Hautbiopsien sind nur im Einzelfall zur differentialdiagnostischen Abgrenzung

notwendig. Die genaue Erfassung möglicher **Triggerfaktoren** (s. o.) ist wichtiger Bestandteil der Diagnostik.

Objektivierung des Schweregrades

Schweres AE stellt für die betroffenen Kinder und für die gesamte Familie eine enorme Belastung dar. Das Hautbild ist oft deutlich verändert, der Juckreiz ist quälend, der Schlaf beeinträchtigt, die Interaktion zwischen Eltern/Fürsorgenden und den Patienten angespannt, die Konzentrationsfähigkeit und schulische Leistungsfähigkeit sind oft stark eingeschränkt, häufig treten Ekzemschübe und Komplikationen auf. Dies zeigt, welche große Verantwortung die Behandlung von Patienten mit einem schweren Verlauf bedeutet und wie wichtig eine Objektivierung des Schweregrades ist.

Zur Messung des Schweregrades können validierte Messinstrumente eingesetzt werden, hier haben sich insbesondere der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) – und der EASI (Eczema Area and Severity) – Index bewährt.

Behandlung

Die Behandlung des schweren AE erfolgt multimodal, interprofessionell und intersektoral und schließt in einem therapeutischen Dreieck die Patienten, die Eltern/Fürsorgenden sowie die Behandelnden ein. Eine genaue Aufklärung von Patienten und Eltern über das Wesen der Erkrankung und Möglichkeiten zur Therapie ist ein wesentlicher Bestandteil des Behandlungskonzeptes und sollte zumindest bei schwer betroffenen Patienten in Form einer standardisierten strukturierten **Neurodermitis-Schulung** erfolgen, die von den Krankenkassen erstattet wird. Die genaue Erfassung der möglichen **Triggerfaktoren** und deren weitestgehende Eliminierung ist von besonderer Relevanz im Management des AE. Für jeden Patienten wird eine individuelle **Stufentherapie** erarbeitet, besprochen und für die sich anschließende ambulante Behandlung ausgehändigt.

Die Indikationsstellung zur antientzündlichen Systemtherapie des AE kann unter Verwendung eines standardisierten Fragebogens überprüft werden, dieser enthält:

- **Objektivierung des Schweregrades:** EASI >15 oder SCORAD >40; befallene Körperoberflächen >10%; hohe Frequenz von Ekzemschüben.
- **Subjektive Belastung:** Starker Juckreiz, starke Beeinträchtigung der Lebensqualität; starke Störung des Nachtschlafs.
- **Fehlendes Ansprechen** auf Therapie: Kein hinreichendes Ansprechen auf lokal- oder Fototherapie.

Triggerfaktor	Beispiel
Nahrungsmittelallergene	Kuhmilch, Ei, Weizen, Baumnüsse, Erdnüsse, Soja
Säurehaltige Nahrungsmittel	Zitrusfrüchte, Tomaten
Respiratorische Allergene	Hausstaubmilben, Pollen
Infekte	Banale Erkältungen, Gastroenteritis
Klimafaktoren	Starke Hitze, starke Kälte, Schwitzen
Kleidungs-mittel	Wolle, synthetische Kleidungs-mittel
Andere Irritationen	Austrocknung der Haut durch häufiges Baden
Seelischer Stress	Innerfamiliäre Konflikte, Schulangst

Tabelle: Triggerfaktoren

Medikament	Zulassung bei Kindern und Jugendlichen	Bewertung
Orale Glukokortikosteroide	Keine expliziten Zulassungsstudien. Behandlung von Kindern und Jugendlichen nur in Ausnahmefällen	Eine Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden führt zu deutlichen Therapieeffekten. Wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen soll eine längerfristige Therapie nicht erfolgen
Dupilumab (Dupixent)	Zulassung bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit schwerer atopischer Dermatitis, die für eine systemische Therapie in Betracht kommen.	Der Einsatz wird bei chronischem, moderatem bis schwerem AE, welches mit topischen Medikamenten alleine nicht ausreichend behandelt werden kann, für Jugendliche und Erwachsene und für Kinder ab dem 6. Lebensjahr empfohlen.
Ciclosporin	Erwachsene Patienten, Off-Label < 16 Jahren	Kurz- und mittelfristiger Einsatz bei chronischem, schwerem AE bevorzugt im Erwachsenenalter

Table: Zugelassene Medikamente für die Systemtherapie des AE bei Kindern und Jugendlichen

Betroffene Patienten haben einen erheblichen Leidensdruck mit deutlich eingeschränkter Lebensqualität. Die Einführung neuer, immunmodulierend wirkender Medikamente, die sich kausal gegen den zugrundeliegenden Entzündungsmechanismus richten, stellt in der Behandlung des schweren AE eine Revolution dar und hat die Möglichkeiten zur Behandlung auch sehr schwerer Formen deutlich erweitert und verbessert. Weiterhin stehen systemische Glukokortikoide und breiter wirkende systemische Immunsuppressiva zur Systemtherapie zur Verfügung.

Die Zulassung von Dupilumab für die Behandlung von moderatem bis schwerem AE stellt eine deutliche Erweiterung des Behandlungsspektrums dar. Der monoklonale Antikörper richtet sich gegen den IL-4-Rezeptor auf den Effektorzellen und blockiert dadurch die Wirkung gleich von 2 Schlüssel-Zytokinen der atopischen Entzündung: IL-4 und IL-13. Die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Antikörpertherapie wurde in mehreren klinischen Studien belegt: Zunächst wurde in Dosisfindungsstudien (Phase IIb) an mehreren hundert erwachsenen Patienten die optimale Dosis erprobt, mit der eine signifikante Verbesserung im EASI-Hautscore, der Lebensqualität und beim Juckreiz erreicht werden konnte. Im Anschluss wurde in Zulassungsstudien (Phase III) gezeigt, dass die Behandlung mit Dupilumab (Monotherapie über 16 Wochen) bei signifikant mehr erwachsenen Patienten als mit Placebo zu einer nahezu oder vollständigen Abheilung der betroffenen Ekzeme, zu einer signifikanten Verbesserung im Hautscore (EASI) und zu einer erheblichen Reduktion von Juckreiz, Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität führte. Als wesentliche Nebenwirkungen der Therapie wurden Lokalreaktionen nach subkutaner Injektion und eine unspezifische Konjunktivitis (ca. 3-5 % der Dupilumab-Behandlungsgruppe) berichtet. In einer weiteren großen Zulassungsstudie wurde Dupilumab (Kombinationstherapie Dupilumab und Placebo plus topische Kortikosteroide) über 1 Jahr an mehreren hundert erwachsenen Patienten mit moderatem bis schwerem AE eingesetzt. Der primäre Endpunkt (die vollständige oder fast vollständige Abheilung gemessen am IGA 0 / 1 in Woche 16) konnte bei dreimal mehr Patienten mit Dupilumab als bei Placebo erreicht werden. Insbesondere der langanhaltende Therapieerfolg über das gesamte Jahr konnte die hohe Wirk-

samkeit in dieser Patientengruppe bestätigen. Auch hier trat neben den Lokalreaktionen an der Injektionsstelle eine Konjunktivitis als wesentliche Nebenwirkung etwa doppelt so häufig wie in der Placebo-Gruppe auf.

Diese Ergebnisse konnten auch in einem Kollektiv von Patienten mit moderatem bis schwerem AE repliziert werden, die nicht mehr auf Ciclosporin ansprechen oder bei denen dieser Wirkstoff kontraindiziert war.

Im August 2019 erfolgte außerdem die Zulassung von Dupilumab für Patienten ab 12 Jahren mit mittelschwerem bis schwerem AE. In der entsprechenden Studie konnte beobachtet werden, dass nach 16 Wochen ca. 1/4 der Teilnehmer keine oder nur noch minimal klinische Zeichen des AE aufwiesen.

Ca. 50 % der Patienten erreichten eine klinisch bedeutsame Verbesserung des Juckreizes, während dies nur bei ca. 10 % in der Placebo-Gruppe beobachtet wurde. Entsprechend konnte sich die Lebensqualität der Jugendlichen bei 60 % der mit Dupilumab Behandelten im Vergleich zu 20 % in der Placebo-Gruppe klinisch bedeutsam verbessern. Auch in diesem Patientenkollektiv stellte neben den Lokalreaktionen an der Injektionsstelle die Konjunktivitis die wesentliche Nebenwirkung dar. Ende 2020 wurde aufgrund der Ergebnisse und Daten des LIBERTY AD-Programms eine Zulassungserweiterung für Kinder mit schwerem AE von sechs bis elf Jahren erteilt.

Fazit

Mit Zulassung von Dupilumab kann nun auch bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren mit schwerer Neurodermitis sowie bei Kinder und Jugendlichen mit mittelschwerer bis schwerer Neurodermitis ein erster Wirkstoff eingesetzt werden, der sich kausal gegen das zugrundeliegende Entzündungsmuster des AE richtet. Die überzeugenden Ergebnisse der Zulassungsstudien bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen führten zu einer klaren Therapieempfehlung.

Die Behandlung dieser Patienten sollte in Zentren und Praxen mit Erfahrung im Management von schwerem AE und dem Einsatz von Biologika erfolgen. Außerdem können diese Patienten für die genaue Erfassung von Wirkungen und Nebenwirkungen in das Register der Patienten mit Schwerem AE (TREAT) eingeschlossen werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Eckard Hamelmann
Direktor | Universitätsklinik für
Kinder- und Jugendmedizin
Ärztlicher Direktor | Kinderzentrum
Bethel, EvKB
Universitätsklinikum OWL |
Universität Bielefeld
P: Burgsteig 13, 33617 Bielefeld
www.kinderklinik-bethel.de

Weitere Informationen
www.leben-mit-neurodermitis.info
www.sanofi.de
www.daab.de
www.neurodermitis.net

Die Anti-NMDA-R-Enzephalitis: Autoimmunerkrankung des Gehirns

Bei dieser autoimmun bedingten Hirnentzündung werden Antikörper gegen den NMDA-Rezeptor gebildet. Die Autoimmunenkephaliden repräsentieren eine wachsende Gruppe autoimmun-entzündlicher Erkrankungen der grauen Substanz des zentralen Nervensystems. Sie betreffen allein oder in Kombination den Allokortex des limbischen Systems, den Neokortex, die Basalganglien, das Kleinhirn und den Hirnstamm und führen zu verschiedenen neurologischen Symptomen. Dabei ist eine frühzeitige Diagnosestellung und eine rechtzeitig eingeleitete Behandlung mit Unterstützung der therapeutischen Apherese von besonderer Relevanz. Durch die Absenkung der erhöhten Antikörpertiter in Serum und Liquor, ist ein Therapieerfolg zu erwarten. Die Anti-NMDA-R-Enzephalitis betrifft vorwiegend junge Frauen. Neben Keimzelltumoren wurden auch Herpes-simplex-Viren Typ 1 als eine mögliche Ursache der Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis identifiziert.

Einleitung

In der bislang größten publizierten Fallserie von 577 Patienten mit Anti-NMDA-R-Enzephalitis waren die Patienten im Median 21 Jahre alt und 81 % der Patienten waren weiblich. Bei der Hälfte der Patientinnen mit Anti-NMDA-R-Enzephalitis wurden Tumoren festgestellt, bei 94 % Keimzelltumore sog. ovarielle Teratome [1]. Männer und Kinder erkranken insgesamt seltener an Tumor-assoziiertes Anti-NMDA-R-Enzephalitis [1, 2]. Die Anti-NMDA-R-Enzephalitis manifestiert sich klinisch mit typischen psychiatrischen und neurologischen Symptomen.

Verlauf und Symptomatik

Im Vorfeld der Erkrankung finden sich unspezifische, häufig Grippe-ähnliche Symptome (z. B. Kopfschmerzen und Fieber). Charakteristischerweise setzen im Anschluss akute psychiatrische Symptome wie Apathie, Angst, Depression, agitiert-aggressives Verhalten, Schlafstörungen, psychotisches Erleben mit Halluzinationen und Wahn, aber auch katatone Symptome ein. Insbesondere maniforme oder Schizophrenie-ähnliche psychotische Symptome sind klinisch häufiger zu beobachten als depressive Symptome. Im weiteren Verlauf der Erkrankung manifestieren sich neurologische Beschwerden. Typisch sind gestörte Bewegungsabläufe der Muskulatur wie orofaziale Dyskinesien (unphysiologische Bewegungen der stomatognathen Muskulatur; unwillkürliche Reflexmuster) sowie hyperkinetische und hypokinetische Bewegungsstörungen, stereotype Bewegungsschablonen und eine Erhöhung des Muskeltonus. Epileptische Anfälle sind sowohl in der frühen als auch in einer späten Phase der Erkrankung beschrieben worden. Diese stellen sich sowohl in einzelnen einfach- und komplex-fokalen Anfällen als auch in entsprechenden Status epilepticus dar. Epileptische Anfälle als das erste Symptom einer Anti-NMDA-R-Enzephalitis finden sich häufiger bei Männern als bei Frauen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es zusätzlich zu einer autonomen Dysregulation mit Blutdruckschwankungen, Hyperthermien, Tachy-

kardien und Bradykardien. Damit einhergehend findet sich eine zunehmende Bewusstseinsintrübung bis hin zum Koma, die in 77 % der Fälle eine vorübergehende Behandlung auf der Intensivstation erforderlich macht [1, 2]. In der bislang größten Kohorte von Patienten, die an einer Anti-NMDA-R-Enzephalitis erkrankt sind, zeigen bis zu 90 % der Betroffenen mindestens vier der acht folgenden als charakteristisch beschriebenen Symptome:

- Verhaltensauffälligkeiten
- Störungen der Kognition
- Sprachstörungen
- Epileptische Anfälle
- Bewegungsstörungen
- Quantitative Bewusstseinsstörung
- Autonome Symptome
- Hypoventilation

Der Verdacht auf eine Anti-NMDA-R-Enzephalitis wird durch den Nachweis von Antikörpern gegen NMDA-Rezeptoren in Liquor und/oder Blut gesichert. Grundsätzlich sollte beim Auftreten der oben beschriebenen Symptomatik immer an eine Anti-NMDA-R-Enzephalitis gedacht werden.

Postherpetische Anti-NMDA-R-Enzephalitis

Bei der postherpetischen Anti-NMDA-R-Enzephalitis kommt es wenige Wochen, manchmal auch Monate, nach einer durch Herpesviren ausgelösten Enzephalitis zu erneuten neurologischen Symptomen, oft zu Bewegungsstörungen. Diese Fälle wurden in der Vergangenheit als postherpetische Chorea zusammengefasst, und das Krankheitsbild als ein erneutes Aufflammen der Herpesvirus-Enzephalitis gewertet [3]. Neuere Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass es sich hierbei um eine Anti-NMDA-R-Enzephalitis handelt [3]. Deshalb sollte bei Auftreten von neurologischen Symptomen nach einer Herpes-Virus-Enzephalitis nach Anti-NMDA-R-Autoantikörpern gesucht werden. Diese finden sich statistisch in etwa 20 – 25 % der Fälle [3]. Die Pathogenese der postherpetischen



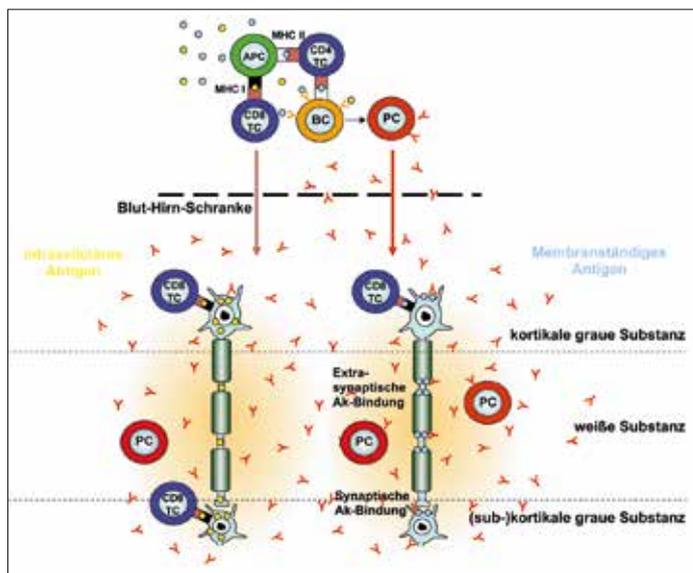
Priv.-Doz. Dr. med.
Nico Melzer



Prof. h.c. Dr. med.
Heinz Wiendl

Vereinfachtes
Schema zur
Entstehung von
autoimmunen
Enzephalitiden.

Nach Melzer et al. 2013



Anti-NMDA-R-Enzephalitis ist bisher nicht bekannt. Als zugrundeliegende Mechanismen werden eine strukturelle Ähnlichkeit „Molekulares Mimikry“ zwischen Virus und Autoantigenen, eine Infekt-getriggerte Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten („Bystander-Aktivierung“) und eine Aktivierung von autoreaktiven Lymphozyten infolge einer Infekt-getriggerten Autoantigen-Freisetzung („Antigen-Spreading“) diskutiert. Klinisch ist die postherpetische Anti-NMDA-R-Enzephalitis nicht von anderen Formen der autoimmunen Hirnentzündung ohne viralen Trigger zu unterscheiden.

Pathophysiologie der Anti-NMDA-R-Enzephalitis

Bei der NMDA-Rezeptor-Enzephalitis handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit Bildung von Auto-Antikörpern gegen den auf den Nervenzellen vorkommenden Glutamat-Rezeptor vom Typ NMDA. Die Antikörperbindung blockiert die Interaktion zwischen NMDAR und EphB2, sodass der Rezeptor internalisiert wird. Die Neurone des Hippocampus sind hauptsächlich von diesen Prozessen betroffen. Die meisten Rezeptoren finden sich in dieser Hirnregion.

Nahezu alle Patienten mit einer Anti-NMDA-R-Enzephalitis weisen bereits früh im Krankheitsverlauf eine intrathekale Synthese der pathogenen Autoantikörper auf. Dementsprechend fanden sich in Biopsien von erkrankten Patienten teils massive Infiltrate von Plasmazellen [4, 5], die wahrscheinlich die Quelle der intrathekal synthetisierten Autoantikörper darstellen. Der Autoantikörper bindet an ein Epitop der GluN1-Untereinheit des NMDA-R [5, 6]. Das führt zum einen zu einer vorübergehenden Aktivierung des Rezeptors, zum anderen zu einer Verbindung zweier Antikörperkomplexe („cross-linking“), mit einer nachfolgenden Internalisierung des Antikörper-Rezeptor-Komplexes sowie zu einer Verminderung der Interaktion des NMDA-R mit Ephrin [7, 8]. Die Interaktion von Ephrin und NMDA-R ist wichtig, um den NMDA-R innerhalb der

jeweiligen Synapse zu stabilisieren. Wird die Interaktion von NMDA-R und Ephrin durch Autoantikörper vermindert kommt es daher zu einer Akkumulation des Rezeptors außerhalb der Synapsen. Diese extrasynaptische Lokalisation des Rezeptors begünstigt wiederum seine Internalisierung. Als eine Folge dieser Vorgänge kommt es zu einer funktionellen Verminderung des NMDA-R-vermittelten Stromes in der jeweiligen Nervenzelle [7, 8].

Therapie und Prognose

Die Therapie der Anti-NMDA-R-Enzephalitis beruht prinzipiell auf der Entfernung des für die Erkrankung verantwortlichen Autoantikörpers in Kombination mit einer Unterbindung einer weiteren Autoantikörper-Synthese. Das Vorgehen orientiert sich derzeit an den Ergebnissen einer großen multizentrischen retrospektiven Kohortenstudie (Evidenzklasse III). Im Einzelfall kann hiervon jedoch auch abgewichen werden [1]. Unabhängig vom Vorhandensein eines Tumors besteht die Indikation für eine Immuntherapie (je nach Verfügbarkeit vor Ort und klinischem Zustand des Patienten) in einer Kombination von intravenösen Immunglobulinen (0,4 g/kg/d für 5 Tage) und einer Immunadsorption bzw. Plasmapherese zur raschen Entfernung der pathogenen Autoantikörper. Beide Verfahren werden als therapeutische Apherese definiert: Behandlungsverfahren, deren Therapieeffekt auf der extrakorporalen Elimination pathogener Substanzen beruhen. Die extrakorporale Blutwäsche wird mit einer Kortisonpulsstherapie (1g/d für 5 Tage, ggf. mit oralem Ausschleichen) zur Immunsuppression (First-Line-Therapie) kombiniert. Spricht der Patient auf diese Therapie nicht an (ein Wert von ≥ 4 Punkten auf der Modified Rankin Scale vier Wochen nach Therapiebeginn) erfolgt im nächsten Schritt die Behandlung mit Rituximab (375 mg/m² in wöchentlichen Abständen für vier Wochen bzw. 1000 mg absolut an den Tagen 1 und 15) ggf. in Kombination mit Cyclophosphamid (750 mg/m² KOF alle vier Wochen) bis zum Erreichen einer klinischen Remission (Second-Line-Therapie) [7]. In therapierefraktären Fällen können Bortezomib [9, 10] oder Tocilizumab [11] erwogen werden (Evidenzklasse IV). Bei Vorhandensein eines Tumors wird dieser in der Regel nach einer klinischen Stabilisierung entfernt (Evidenzklasse III) [1].

Fazit

Die Entfernung der Autoantikörper mittels geeigneter Aphereseverfahren in Kombination mit einer Immuntherapie und gegebenenfalls adäquater Tumorbehandlung ist die Therapie der Wahl. Die Anti-NMDA-R-Enzephalitis hat mit dem entsprechenden Behandlungsregime und in einer Klinik mit spezieller Expertise eine gute Prognose, wenn sie früh im Krankheitsverlauf erkannt und behandelt wird. 81 % der Patienten zeigten in einer großen Kohorten-Studie nach 24 Monaten eine Punktezahl von 0 - 2 auf der Modified Ranking Scale.

Informationen

■ Dr. med. Christine Strippel
Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl
Klinik für Neurologie mit Institut für
Translationale Neurologie Universi-
tätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
www.ukm.de

■ Priv.-Doz. Dr. med. Nico Melzer
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. S. Meuth
Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
www.uniklinik-duesseldorf.de

Weitere Informationen
Deutsches Netzwerk der Erfor-
schung von autoimmuner
Enzephalitis
GENERATE (GÉrman NEtwork for RE-
search on AuToimmune Encephalitis)
www.generate-net.de

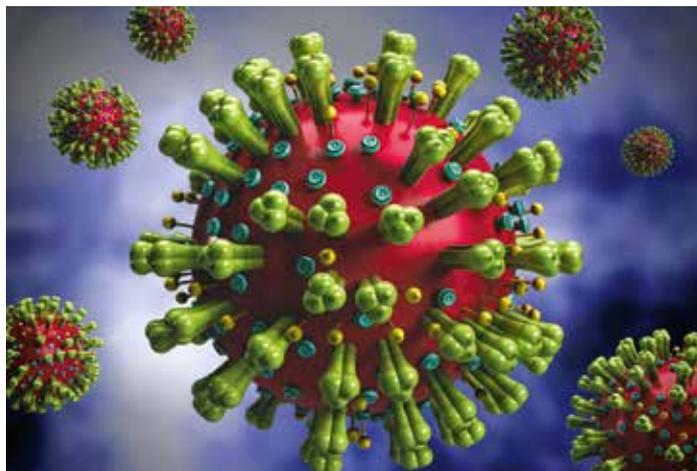
Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
Medizinischer Informationsservice
„Therapeutische Apherese“
Friedrich-Ebert-Str. 68
51429 Bergisch Gladbach
www.miltenyibiotec.com

COVID-19

Neurologische Langzeitsymptome

Hirnentzündungen durch Virusgetriggerte Autoantikörper?

Erfahrungen mit der NMDAR-Enzephalitis haben dazu geführt, dass in der aktuellen COVID-19-Diskussion immunologische Zusammenhänge gesucht und auch gefunden wurden, die zunächst gar nicht so naheliegend schienen. Wie im Begleitartikel von Privatdozent Dr. Melzer dargestellt, kann die NMDAR-Enzephalitis als eine postherpetische Form auftreten. Im Rahmen einer Virusinfektion – bei der NMDAR-Enzephalitis besonders häufig mit Herpes-simplex-Virus Typ 1 – kommt es zu einem überschießenden Immunsystem mit Bildung von Antikörpern gegen eigene Nervenzellen. Diese Autoantikörper führen dann zu neurologischen Beschwerden mit Wesensänderungen, Psychosen, Gedächtnis- und Bewegungsstörungen oder epileptischen Anfällen.



© telmedicon GmbH, Dr. med. Martin Schultz

Einleitung

Aufgrund dieser Beobachtungen stellte sich die Frage, ob auch eine Infektion mit SARS-CoV-2 zur Bildung von gegen den eigenen Körper gerichteten sogenannten „Autoantikörpern“ führen kann. Bisher wird angenommen, dass die neurologischen Beschwerden im Rahmen von COVID-19 überwiegend durch eine starke Aktivierung des Immunsystems verursacht werden. Bei dieser Hyperinflammation werden in Reaktion auf Virusbestandteile große Mengen immunologischer Botenstoffe freigesetzt („Zytokinsturm“), die zu Schädigungen vieler Organe inklusive des Gehirns führen können. Daher ist auch die Behandlung mit Kortisonpräparaten, die für die Therapie von schwerkranken COVID-19-Patienten eingesetzt werden, über ihre Effekte auf das entkoppelte Entzündungsgeschehen wirksam. Zusätzlich ist es in einem geringeren Maße möglich, dass die Viren selbst in bestimmte Regionen des Gehirns eindringen können und durch direkte Zerstörung von Gewebe neurologische Beschwerden verursachen oder verstärken, auch wenn in der Mehrzahl der untersuchten Patienten bisher kein SARS-CoV-2-Nachweis im Liquor gelang.

Beobachtungsstudien

Die Vermutung, dass als weiterer Mechanismus auch Virus-getriggerte Autoantikörper an der Entwicklung neurologischer Beschwerden und ggf. auch an Langzeitfolgen („Long-Covid“) beteiligt sein können, stammt neben den Erfahrungen mit der NMDAR-Enzephalitis auch aus einer aktuellen eigenen Beobachtung mit neurologisch schwer be-

troffenen Patienten auf der Intensivstation. Bei elf COVID-19-Patienten fanden sich im Liquor Autoantikörper gegen verschiedene Strukturen des zentralen Nervensystems (Franke C et al. 2020, *Brain Behav Immun*). Die Patienten litten unter unkontrollierten Bewegungen, epileptischen Anfällen oder Delirien. Da sich hierfür keine anderen Ursachen finden ließen, liegt ein Zusammenhang mit den Autoantikörpern gegen Neurone, Gliazellen oder Hirngefäße nahe (Abbildung A). In der Literatur finden sich inzwischen weitere Veröffentlichungen, die bei Patienten mit einer COVID-19-assoziierten Enzephalitis Autoantikörper gegen Hirngewebe nachweisen konnten.

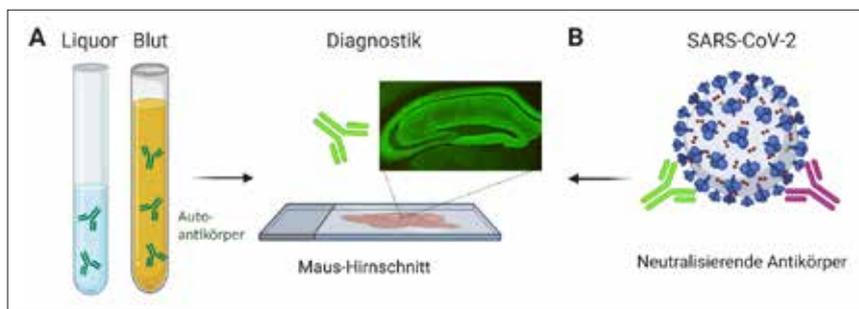
Die bei diesen Patienten beobachtete klinische Besserung im Rahmen einer Immuntherapie – z. B. mit Kortison, therapeutischer Apherese oder humanen Immunglobulinen (IVIG) – spricht zusätzlich für eine direkte pathogene Rolle dieser Autoantikörper.

Immunologische Interpretation

Könnten diese Autoantikörper ähnlich wie bei der postherpetischen NMDAR-Enzephalitis eine Reaktion auf Corona-Viren sein? Dieser Verdacht wird durch eine aktuelle immunologische Arbeit stark gestützt. Hierbei fanden wir bei der Suche nach Virus-neutralisierenden Antikörpern aus dem Blut von Patienten mit erfolgreich durchgemachter SARS-CoV-2-Infektion einen gewissen Anteil von Antikörpern, die neben der Bindung an das Virus auch mit Hirngewebe reagierten (Kreye J et al. 2020, *Cell*). Für diesen Test wurden Hirnschnitte von Mäusen verwendet, auf die in der gleichen



Prof. Dr. med. Harald Prüb



(A) Nachweis von Autoantikörpern gegen Hirngewebe bei neurologisch schwerkranken Patienten mit COVID-19. Die Blut- oder Liquorprobe wird auf den Hirnschnitt einer Maus gegeben und die Bindung von darin enthaltenen Autoantikörpern an das Säugtier-Gewebe mit einer Färbereaktion (grün) sichtbar gemacht.
 (B) Ein Teil der von Patienten mit durchgemachten COVID-19-Infektion isolierten effektiv Virus-neutralisierenden SARS-CoV-2-Antikörper reagiert mit den gleichen Nervenzellen oder Gefäßen im Gehirn, was für molekulares Mimikry sprechen und einen Teil der neurologischen Beschwerden erklären könnte.

Weise isolierte menschliche SARS-CoV-2-Antikörper gegeben wurden, entsprechend der oben genannten Liquor-Studie bei neurologischen Patienten auf der Intensivstation. Verblüffend war die Ähnlichkeit der Bindungsmuster in beiden Fällen, was die Möglichkeit einer Kreuzreaktivität der Virus-Antikörper gegen Autoantigene in Gehirn oder Rückenmark („molekulares Mimikry“) nahelegt (Abbildung B).

Somit ist es gut denkbar, dass neurologische Beschwerden – wie Entzündungen von Gehirn und Rückenmark, die relativ häufig beobachteten globalen Hirnfunktionsstörungen („Enzephalopathien“) oder Entmarkungserkrankungen – eine unglückliche Folge des eigentlich effektiven Schutzes vor dem Virus durch das Immunsystem sind. Prinzipiell ist es nicht neu, dass Viren die Ähnlichkeit körpereigener Oberflächenstrukturen (aus)nutzen, um es dem Immunsystem schwer zu machen, effektiv neutralisierende Antikörper zu bilden. Bestes Beispiel ist das humane Immundefizienz-Virus (HIV), bei dem die große Ähnlichkeit der HIV-Hülle mit menschlichen Eiweißen immer wieder zur Bildung von potentiell gefährlichen kreuzreaktiven Antikörpern führt, die das Immunsystem im Rahmen der Antikörper-Reifung aussortiert, um eine Gefahr für den eigenen Körper zu minimieren. Aus dem gleichen Grund ist auch bei HIV nach Jahrzehnten der Forschung und Entwicklung bisher kein effektiver Impfstoff verfügbar.

Zur Beurteilung der Kausalität für die Entstehung neurologischer Beschwerden sind allerdings die laufenden Forschungsarbeiten abzuwarten, bei denen die Funktionsweise solcher kreuzreaktiven Antikörper detailliert untersucht wird. Wenn sich die direkte pathogene Rolle der Autoantikörper bestätigen sollte, ließen sich damit zum einen die Krankheitssymptome besser verstehen, zum anderen wären sie gute Biomarker für die frühe Einleitung einer geeigneten Immuntherapie und damit Basis einer schnellen und effizienten Behandlung von betroffenen Patienten. Dabei könnten auch Langzeitsymptome nach COVID-19-Infektionen eine relevante Rolle spielen, die unter verschiedenen Begriffen wie „Long-Covid“, „Long-Hauler“ oder „Post-Covid-Beschwerden“ derzeit im Fokus

der medizinisch-wissenschaftlichen Diskussion und der allgemeinen Aufmerksamkeit stehen und selbst nach mildem Krankheitsverlauf entstehen können. Dazu gehören vermehrte Erschöpfbarkeit (Fatigue), Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen, anhaltende Geruchs- und Geschmacksstörungen, Angst, Gelenk- und Muskelschmerzen.

Neurologische Langzeitsymptome

Das Auftreten von Langzeitsymptomen nach Abklingen der akuten Viruserkrankung erinnert an neurologische Komplikationen im Rahmen der Spanischen Grippe von 1918. Damals kam es bei fast einer Million Erkrankter in der Folge zu einer sogenannten „Enzephalitis lethargica“, einer schweren Hirnentzündung mit neuropsychiatrischen Auffälligkeiten, schweren Bewegungsstörungen und vor allem Parkinson-ähnlichen Beschwerden (Hoffman & Vilensky 2017, Brain). Forschungen der letzten Jahre konnten zeigen, dass bei Patienten mit zeitgenössischer Enzephalitis lethargica Autoantikörper eine entscheidende Rolle zu spielen scheinen. Dazu zählen auch Antikörper gegen NMDA-Rezeptoren sowie weitere Autoantikörper gegen bis dato noch unbekannte Oberflächen-Eiweiße auf Nervenzellen. So ist es – ein Jahrhundert später – durchaus vorstellbar, dass ein ähnlicher Krankheitsmechanismus zu den verbreiteten und langanhaltenden neurologischen Beschwerden nach einer COVID-19-Erkrankung führt.

Fazit

Inzwischen gibt es Kliniken, die ambulante Behandlungszentren anbieten, die sich auf die Symptomatik nach einer COVID-19-Erkrankung spezialisiert haben. Es bleibt zu hoffen, dass die exzellente medizinische Versorgung, die wissenschaftliche Expertise und Forschung international vernetzter Spezialisten und die zu erwartende Verfügbarkeit von Impfstoffen vor gravierenden Langzeitfolgen schützen wird.

Referenzen

- Franke C et al. (2020). High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun* 23:S0889-1591(20)32465-X
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088915912032465X?via%3Dihub>
- Kreye J et al. (2020). A Therapeutic Non-self-reactive SARS-CoV-2 Antibody Protects from Lung Pathology in a COVID-19 Hamster Model. *Cell* 183(4): 1058-1069.e19
[https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)31246-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420312460%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)31246-0?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867420312460%3Fshowall%3Dtrue)
- Hoffman LA, Vilensky JA (2017) Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain* 140:2246-2251

Informationen

■ Prof. Dr. med. Harald Prüß
 Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) Berlin
 Charité – Universitätsmedizin Berlin
 Klinik für Neurologie und Experimentelle Neurologie
 Charitéplatz 1
 10117 Berlin
www.dzne.de
www.neurologie.charite.de

■ Neurologische Post-Covid-Ambulanz der Charité
 In der Sprechstunde erfolgt die erweiterte Diagnostik und ggf. Einleitung einer Behandlung sowie die Nachsorge von Patienten mit neurologischen Beschwerden nach COVID-19.
 Kontakt: Dr. med. Christiana Franke.
www.neurologie.charite.de/fuer_patienten/ambulante_behandlung/

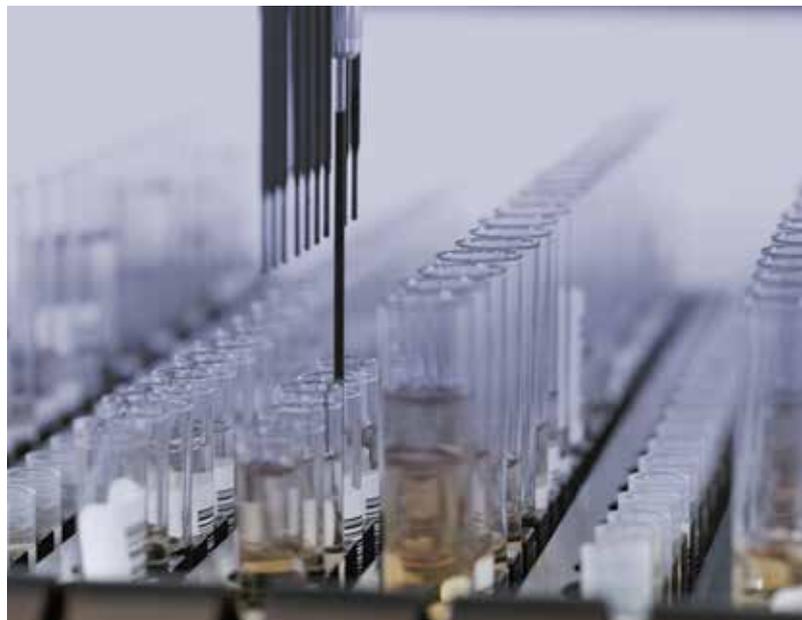
■ Interdisziplinäres Kompetenzzentrum Post-CoViD an der Charité
 Zentrale Anlaufstelle für Patienten mit multidisziplinärem Behandlungsbedarf nach überstandener CoViD-19-Erkrankung. www.charite.de/klinikum/themen_klinikum/themen_schwerpunkt_coronavirus/teststrategie/post_covid_kompetenzzentrum/

Weitere Informationen
 Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG
 Medizinischer Informationsservice
 Friedrich-Ebert-Str. 68
 51429 Bergisch Gladbach
www.miltenyibiotec.com

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)

Multiresistenzen und Therapieoptionen

Das 1983 entdeckte Humane Immunschwäche-Virus „HIV-1“ ist ein behülltes sog. Retrovirus, zu dessen Zielzellen vor allem CD4-positive T-Lymphozyten (CD4-Zellen oder „Helferzellen“), aber auch Makrophagen und Nervenzellen zählen. Ende 2019 wurde die Zahl HIV-infizierter Menschen in Deutschland vom Robert-Koch-Institut auf etwa 90.700 geschätzt, die der Neuinfektionen in 2019 auf 2.600 Fälle, etwa 380 Menschen sind in dem Jahr an AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) verstorben. Die durch die Infektion ausgelöste Zerstörung des Immunsystems führt zu lebensbedrohlichen opportunistischen Infektionen und Tumoren, die unbehandelt zum Tod führen.



© EUROIMMUN AG, Lübeck

Einleitung

Weltweit leben nach Schätzungen des gemeinsamen Programms der Vereinten Nationen für HIV/AIDS (UNAIDS) rund 40 Millionen Menschen mit dem HI-Virus. Etwa 1,7 Millionen haben sich in 2019 infiziert. Mit der Einführung antiretroviraler Kombinationstherapien, für die sich auch im deutschsprachigen Raum die Abkürzung HAART (highly active antiretroviral therapy) durchgesetzt hat, kam es Mitte der 90er Jahre in den westlichen Industrienationen zu einem erheblichen Rückgang fast aller AIDS-definierten Erkrankungen. Die antiretrovirale Therapie (ART) verringert die Viruslast bei infizierten Patienten, erhält die Funktion des Immunsystems aufrecht und beugt opportunistischen Infektionen und Krebserkrankungen vor. Die Lebenserwartung von HIV-Patienten hat sich somit dramatisch verbessert und entspricht heute weitgehend der der Normalbevölkerung. Für Operationen, Chemotherapien und selbst Stammzell- oder Organtransplantationen stellen HIV und auch AIDS heute keine Kontraindikationen mehr dar. Vorsorge-, Impf- und sonstige medizinische Empfehlungen sollten grundsätzlich auch bei HIV-Infizierten Anwendung finden. Es besteht kein Grund, HIV-Patienten von bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen grundsätzlich auszuschließen.

Dieser insgesamt sehr positiven Entwicklung stehen aber noch immer einige negative Aspekte gegenüber. So ist abzusehen, dass sich eine vollständige Eliminierung des Virus (Eradikation) zumindest mit den derzeitigen Medikamenten nicht erreichen lässt. Latent infizierte, oft sehr langlebige Zellpools, die für die Virusreplikation eher sekun-

där, jedoch für die Archivierung resistenter Virusmutanten umso wichtiger sind, werden durch die heutigen Therapieregime nicht erreicht. Auch nach vielen Jahren einer ausreichenden Virussuppression ist bei Absetzen der Therapie mit einem raschen viralen Rebound zu rechnen. Derzeit wird daher weiter davon ausgegangen, dass eine antiretrovirale Therapie lebenslang beibehalten werden muss.

Resistenzproblematik

Bei etwa 15 % der Patienten bestehen virale Resistenzmutationen, die in der Regel mittels genotypischer Resistenztests labortechnisch nachgewiesen werden können. Das bedeutet, dass die Empfindlichkeit dieser Viren auf bestimmte Wirkstoffe und Medikamente abgenommen hat. Infektionen mit resistenten Erregern nehmen einen eher komplizierten Verlauf.

Viele dieser Resistenzmutationen sind auf frühere, aus heutiger Sicht insuffiziente antiretrovirale Therapien zurückzuführen. Sie betreffen dabei oft alte, heute zum Teil gar nicht mehr verwendete Substanzen. Andere erstrecken sich jedoch durchaus auch auf heutige Therapieregime. Derzeit wird davon ausgegangen, dass Mutationen „archiviert“ werden und lebenslang persistieren. Alle jemals nachgewiesenen Mutationen müssen deshalb als „Altlast“ bei Therapieentscheidungen beachtet werden, da sie wahrscheinlich auch noch nach vielen Jahren den Therapieerfolg gefährden können.

Bei einigen Patienten sind nach Jahren unvollständiger Virussuppression (nachweisbare Viruslast) so viele virale Resistenzen entstanden, dass die aktuell verfügbaren Optionen kaum noch oder – in seltenen Fällen – gar nicht mehr ausreichen.



Prof. Dr. med.
Christian Hoffmann

Gerade auch bei diesen zumeist intensiv und seit den 90er Jahren vorbehandelten Patienten sollte dennoch alles versucht werden, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 RNA Kopien/ml zu senken. Dies ist nicht nur wichtig, um weitere Transmissionen solcher multiresistenter Stämme zu verhindern, sondern auch um AIDS-Erkrankungen bei den Betroffenen zu vermeiden. Patienten mit multiplen Resistenzen haben eine ungünstigere Prognose – und zwar vor allem, wenn die Viruslast nicht ausreichend gesenkt werden kann. Mitunter können dabei sehr aufwändige Therapien notwendig werden. Erst seit wenigen Monaten steht für diese Patienten eine Substanz mit einem völlig neuen Wirkmechanismus zur Verfügung:

Der erste zugelassene monoklonale Antikörper

Ibalizumab (Trogarzo®) ist der erste in der HIV-Medizin zugelassene, humanisierte monoklonale Antikörper und bindet direkt an den zellulären CD4-Rezeptor. Das Andocken des HIV-Glykoproteins gp120 an den CD4-Rezeptor ist der erste wichtige Schritt beim Eintritt der Viren in die Zelle: Ibalizumab scheint dabei nicht die Bindung von gp120 an CD4 zu verhindern, sondern eher die anschließende konformationelle Änderung und damit die Bindung von gp120 an sogenannte Korezeptoren. Eine Frage ist, ob die Funktionalität der immunologisch wichtigen CD4-Zellen durch die Bindung nicht beeinträchtigt wird. Limitierte Langzeitdaten weisen bislang nicht auf ein erhöhtes Risiko infektiöser Komplikationen hin. Zudem ist die Bindungsstelle von Ibalizumab an CD4 anders lokalisiert als die Bindungsstellen der natürlichen CD4-Liganden, den HLA-Klasse-II-Molekülen. Dies bedeutet, dass die CD4-Zellen ihre normalen Funktionen wahrscheinlich weiter wahrnehmen können. Ibalizumab wirkt gegen sämtliche HIV-1-Subtypen und gegen Isolate, die gegen aktuell zugelassene antiretrovirale Arzneimittel resistent sind. Aufgrund seines einzigartigen Wirkmechanismus ist die Wahr-

scheinlichkeit einer Kreuzresistenz gegenüber anderen Wirkstoffen gering.

Ibalizumab wurde Ende 2019 in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Erwachsenen mit einer multiresistenten HIV-1-Infektion zugelassen, und zwar bei Patienten, „bei denen kein anderes suppressierendes, antivirales Regime zusammengestellt werden kann“. Die Zulassung begründet sich auf mehreren kleinen klinischen Studien. In einer Phase IIb-Studie wurde Ibalizumab bei 113 intensiv vorbehandelten Patienten alle 2 oder 4 Wochen verabreicht. Nach Woche 24 hatten 59 % bzw. 31 % eine Viruslast unter 50 RNA Kopien/ml erreicht. In einer weiteren Studie erreichten immerhin noch 43 % von 40 intensiv vorbehandelten Patienten nach 24 Wochen eine Viruslast unter 50 Kopien/ml. Der virologische Erfolg blieb bei den meisten Patienten über 48 Wochen bestehen.

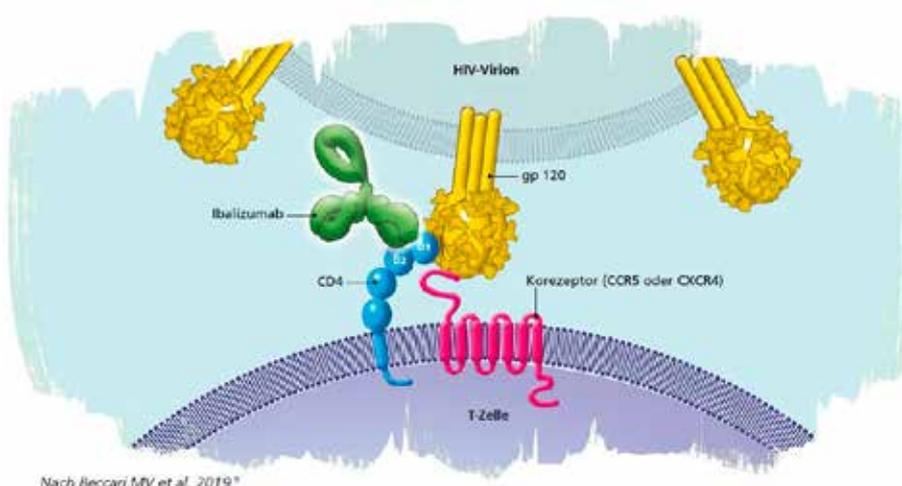
Die Verträglichkeit der Therapie ist gut. Allerdings zeigten die bislang veröffentlichten Studien auch deutlich, dass Ibalizumab als einziges wirksames Medikament nicht ausreicht, um bei Multiresistenz eine langanhaltende Virussuppression zu erreichen. Die Antikörpertherapie sollte deshalb möglichst mit weiteren aktiven Substanzen kombiniert werden. Bereits in Kürze wird mit dem Attachment-Inhibitor Fostemsavir eine weitere Option für diese Patientengruppe zur Verfügung stehen, auch andere neue Medikamentenklassen wie Capsid- und Maturations-Inhibitoren und breit neutralisierende Antikörper (siehe unten) sind bei multiresistenten HIV-Infektionen in klinischer Erprobung.

Ibalizumab ist als intravenöse Infusion anfangs 30 und danach 15 Minuten zu verabreichen, eine Gabe als intravenöse Bolusinjektion ist nicht möglich. Die empfohlene Dosis besteht aus einer einzelnen Aufsättigungsdosis von 2000 mg, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 800 mg alle zwei Wochen. Längere Intervalle sind wahrscheinlich nicht möglich, da der Antikörper eine relativ kurze Halbwertszeit hat. Wenn eine Erhaltungsdosis um 3 Tage oder länger versäumt wird, ist eine erneute Aufsättigung erforderlich. Eine Nutzenbewertung nach § 35a SGB V durch den Gemeinsamen Bundesausschuss läuft derzeit, mit einem Beschluss des GBA wird für Februar 2021 gerechnet.

Es ist insgesamt zu erwarten, dass die Zahl der Patienten, die für diese Therapie in Frage kommen, in Deutschland eher in einem zweistelligen Bereich liegen dürfte. Die Behandlung dieser Einzelfälle wird wahrscheinlich vor allem in den großen HIV-Zentren erfolgen. Für die wenigen virämischen Patienten mit extrem limitierten therapeutischen Möglichkeiten dürfte Ibalizumab gleichwohl eine wichtige, möglicherweise lebensrettende Option darstellen, um eine Virussuppression zu erreichen.

Breit neutralisierende Antikörper

Abzugrenzen sind sogenannte breit neutralisierende Antikörper (bnABs). Anders als Ibalizumab set-



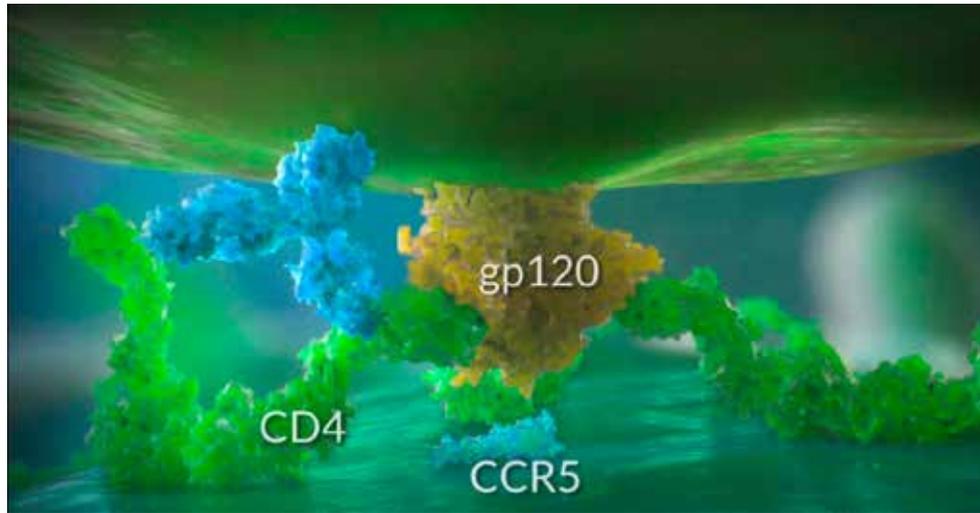
zen diese nicht am zellulären CD4-Rezeptor an, sondern am Virus direkt. Diese Antikörper werden nicht nur bei Patienten mit multiresistenten Viren erprobt. Um den Wirkmechanismus zu verstehen, ist es wichtig, sich noch einmal genauer die Morphologie von HIV zu vergegenwärtigen.

Auf der das HI-Virus umgebenden Hülle befinden sich sogenannte „Spikes“. Diese Envelope-Glykoproteinkomplexe (Env) bestehen jeweils aus dem oben bereits erwähnten äußeren Glykoprotein gp120 und einem Transmembranprotein (gp41). Jeder Stachel enthält insgesamt jeweils drei solcher gp120/gp41-Moleküle (Trimere), die ein zentrales Ziel der menschlichen humoralen Immunantwort und damit auch der Impf- und Antikörperforschung bilden. HIV hat dabei für diese Spikes eine Vielzahl sehr wirksamer Mechanismen entwickelt, um sich letztlich der menschlichen Immunantwort zu entziehen. So bildet der Virus schon angesichts der hohen genetischen Varianz ein bewegliches Ziel. Noch dazu sind auf jedem Virion nur relativ wenige Spikes zu finden, deren vulnerable, konservierte Regionen überdies von einer sich schnell verändernden, für das Immunsystem kaum zu durchdringenden Schutzschicht aus Zuckermolekülen überzogen sind, dem sogenannten Glykanschield.

Etwa 10-25 % aller HIV-1-infizierten Menschen bilden dennoch einige Zeit nach der Infektion (selten innerhalb des ersten Jahres) eine relativ deutliche Antikörper-Antwort gegen verschiedene Regionen von Env aus, diese korreliert mit der Höhe der Plasmaviruslast.

Das therapeutische Potential neutralisierender Antikörper wurde bereits in den frühen 90er Jahren intensiv untersucht, die Resultate ließen es jedoch zunächst an Wirksamkeit und Breite fehlen. Beflügelt wurde die Forschung in den letzten Jahren vor allem durch zwei Dinge: Einmal wurden die für die Klonierung menschlicher Antikörper verfügbaren Techniken optimiert und auch das Design hocheffektiver Antikörper wurde vereinfacht. Zum anderen machte die Diskussion um den RV144 Impfstoff Mut, weil diese Vakzine eng mit humoralen Immunantworten assoziiert war. (RV144: Eine in Thailand an über 16.000 Probanden durchgeführte HIV-Impfstoff-Wirksamkeitsstudie von Oktober 2003 bis Juli 2009 mit einer Kombination aus zwei Impfstoffen: ALVAC® und AIDSVAX® B / E.)

Seit 2009 wurden eine Fülle neuer und deutlich potenterer Antikörper als die der ersten Generation entdeckt, die an verschiedenen, vulnerablen Stellen von Env ansetzen. Zu diesen zählen vor allem die CD4-Bindungsstelle, aber auch die V-artigen, schleifenartigen Moleküle in gp120 („V-Loops“) sowie verschiedene Regionen im gp41-Molekül. Weil sie unterschiedliche HIV-Varianten erkennen und unschädlich machen können, werden diese Antikörper als breit neutralisierend (broadly neutralizing antibodies, bnAbs) bezeichnet, dabei ist der Begriff „breit“ nicht genau definiert. Mit bnAbs werden in der Regel über 90 % der zirkulierenden HIV-Isolate neutralisiert. Diese Antikörper werden zum Teil aus



dem Blut sogenannter „Elite Controller“ gewonnen, bei denen sie am ehesten zu finden sind. (Elite Controller zeichnen sich durch eine gute Immunantwort und hohe, stabile CD4-Werte mit niedriger Viruslast aus.)

2015 wurden erstmals gute antiretrovirale Effekte an HIV-infizierten Patienten gezeigt. Mittlerweile sind mehrere klinische Studien veröffentlicht, in denen sich bei einigen Patienten die unter HAART erreichte Virussuppression unter alleiniger bnAB-Therapie für mehrere Monate aufrechterhalten ließ. Derzeit laufen weitere zahlreiche klinische Studien und zwar nicht nur komplementär zusätzlich zur antiretroviralen Therapie, sondern auch um diese zu ersetzen und letztlich sogar mit dem Potential, infizierte Zellen zu eliminieren und das virale Reservoir zu reduzieren.

Angesichts der noch eher moderaten Wirkungen in den Monotherapie-Studien werden mittlerweile auch vermehrt Antikörper-Kombinationen getestet. Diese versprechen mehr, da die Kreuzresistenz zwischen bnAbs, die auf verschiedene Epitope abzielen, erfreulich gering zu sein scheint. Gerade auch im Hinblick auf erste Erfolge der Antikörper-Therapie bei COVID-19 wird es hier sicherlich schon in Kürze weitere Fortschritte zu vermelden geben.

Fazit

Der Einsatz des monoklonalen Antikörpers Ibalizumab wird sich auf wenige Patienten mit multiresistenten HI-Viren beschränken, für die es bis dato nur wenig Therapieansätze gibt. Die erste zugelassene Antikörpertherapie bietet jedoch gerade diesen PatientInnen eine wirksame therapeutische Option. Dagegen haben breit neutralisierende Antikörper ein potentiell sehr viel grösseres Indikationsspektrum. Diese bnAbs können neutralisierende Antikörper könnten die bisherige antiretrovirale Therapie verändern. So sind sicher eine noch höhere neutralisierende Wirksamkeit und eine größere Breite notwendig, um Resistenzen sowohl zu vermeiden als auch zu überwinden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Christian Hoffmann
MVZ ICH Stadtmitte
Glockengießerwall 1
20095 Hamburg

■ www.hivbuch.de



Standardwerk HIV 2020/21,
Medizin Fokus Verlag

Weitere Informationen

■ Theratechnologies Europe
Limited
Hume Street 2
D02 DV24 Dublin 2
www.theratech.com
www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trogarzo

■ Deutsche Aidshilfe e.V.
Wilhelmstr. 138
10963 Berlin
www.aidshilfe.de

Neuromuskuläre Erkrankungen am Beispiel der Spinalen Muskelatrophie



Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung mit fortschreitendem Verlauf, die durch einen Untergang der Alpha-Motoneurone im Vorderhorn des Rückenmarks gekennzeichnet ist. Klinisch führt dies zu einer proximalen Schwäche der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur, deutlich reduziertem Muskeltonus, Muskelatrophie, respiratorischer Insuffizienz und Faszikulationen v.a. der Zunge. Der infantile Typ der Erkrankung (SMA Typ 1, Werdnig-Hoffmann) ist die häufigste monogenetische Ursache der Mortalität im Säuglingsalter. 50 % der Erkrankten versterben mit etwa 8 Monaten; 90 % der Kinder versterben innerhalb der ersten zwei Lebensjahre sofern keine Behandlung erfolgt.

Einleitung

Je nach Studie liegt die Inzidenz der Erkrankung zwischen 1:7500 bis 1:10000. Bis vor wenigen Jahren standen lediglich supportive Therapien mit nicht-invasiver oder invasiver Beatmung, mechanischen Hustenassistenten und die Ernährung über PEG/PEJ zur Verfügung. Durch diese Maßnahmen kam es zu einer Zunahme der Lebensdauer betroffener Patienten, ohne dass die Erkrankung kausal beeinflusst werden konnte. In den letzten fünf Jahren hat sich die Therapie der spinalen Muskelatrophie mit den aktuell verfügbaren Substanzen Nusinersen, Onasemnogen-Abeparvovec und Risdiplam grundlegend gewandelt. Das bundesweite Neugeborenen-Screening für SMA wird im Jahre 2021 implementiert und wird die Prognose der Erkrankung für viele der betroffenen Patienten signifikant verbessern.

Genetik und Einteilung

Ursächlich für die SMA ist in etwa 95 % der Fälle eine biallelische Deletion von Exon 7 des SMN1-Gens, bei den anderen Fällen liegt eine compound-Heterozygotie aus Deletion von Exon 7 und einer Punktmutation im anderen Allel vor. Das SMN1-Gen liegt auf Chromosom 5q und kodiert für das „survival motor neuron“-Protein, das eine essentielle Funktion in der Entwicklung der Alpha-Motoneurone, seiner Axone und der neuromuskulären Endplatten, v.a. vorgeburtlich und in den ersten Lebensmonaten hat. Fehlt dieses Eiweiß, sterben die Moto-

neurone konsekutiv ab. In der menschlichen Evolution ist es zu einer Duplikation und Inversion auf Chromosom 5q13 gekommen, sodass eine nahezu identische Kopie des SMN1-Gens vorliegt, die SMN2 genannt wird und sich in seiner Basensequenz nur durch fünf Nukleotide unterscheidet. Durch einen kritischen Basenaustausch im SMN2-Gen kommt es zu einem veränderten Spleißen mit Skipping von Exon 7, sodass funktionsfähiges SMN-Protein nur in reduziertem Maß gebildet werden kann. Insgesamt ist die Anzahl der SMN2-Kopien der determinierende Faktor für den Krankheitsverlauf, sodass die Erkrankung in der Regel umso milder verläuft, je höher die Anzahl der SMN2-Kopie ist.

Klinische Subtypen

Die geläufigste Einteilung der klinischen Subtypen der spinalen Muskelatrophie orientiert sich an den motorischen Fähigkeiten, die maximal erzielt werden. Die schwerste Form der Erkrankung wird SMA Typ 0 genannt und weist molekulargenetisch eine singuläre SMN2-Kopie auf. Symptome zeigen sich bereits pränatal mit reduzierten intrauterinen Kindsbewegungen; postnatal imponieren eine schwere Hypotonie sowie eine respiratorische Insuffizienz. Die Lebenserwartung liegt bei einigen Wochen von bis zu maximal sechs Monaten. Spinale Muskelatrophie Typ 1 (Werdnig-Hoffmann) ist der häufigste Subtyp mit einer Inzidenz von 60 % aller SMA-Erkrankungen. Diese Gruppe wird als „non-sitter“ bezeichnet, da die Kinder nie das freie



Dr. med. Oliver Schwartz

Sitzen erlernen. Symptome der Erkrankung zeigen sich in den ersten Lebenswochen bis zum 6. Lebensmonat, eine progrediente Ateminsuffizienz führt unbehandelt zum Versterben von ca. 90 % der Kinder bis zum 2. Lebensjahr. Patienten mit SMA Typ 2 (intermediärer Typ) erlernen das freie Sitzen, daher die Bezeichnung „sitter“, aber nicht das freie Stehen oder Gehen. Die Symptome manifestieren sich in den ersten 18 Lebensmonaten. Die Lebenserwartung ist deutlich länger, so dass etwa 90 % dieser Patienten 20 Jahre und älter werden. Bei der SMA Typ 3 (Kugelberg-Welander) erlangen die Patienten zumindest vorübergehend die freie Gehfähigkeit; Symptome der Erkrankung zeigen sich nach 18 Lebensmonaten. Patienten mit diesem Subtyp haben meist eine normale Lebenserwartung. Sehr seltene Fälle einer SMA Typ 4 zeigen einen Symptombeginn zwischen 10 und 30 Jahren mit normaler Lebenserwartung. Die Unterteilung in verschiedene Subtypen ist artefiziell, aber bei der Durchführung von Studien notwendig. Zwischen den einzelnen Typen der SMA gibt es relevante Überlappungen sowie eine signifikante Variabilität des klinischen Schweregrades innerhalb eines Subtyps. Es scheint daher sinnvoller, von einem Krankheitskontinuum als von streng getrennten Entitäten auszugehen.

Therapieoptionen

Die zum aktuellen Zeitpunkt verfügbaren Medikamente ersetzen entweder das defekte SMN1-Gen durch AAV9-basierte Gensatztherapie oder erhöhen die Menge intakter SMN2-mRNA durch Einsatz von Antisense-Oligonukleotiden beziehungsweise „small molecules.“

Beide Therapieansätze zielen auf eine Erhöhung des SMN-Proteins ab, um das vorzeitige Absterben der Alpha-Motoneurone zu stoppen. Substanzen wie Nusinersen und Risdiplam sind sogenannte „splicing modifier“, die dazu führen, dass das abberante Spleißen der prä-mRNA korrigiert wird. Dies führt zur Inklusion von Exon 7 in die fertige mRNA und damit zu einer gesteigerten Synthese des essentiellen SMN-Proteins.

Nusinersen (Handelsname Spinraza®) ist ein Antisense-Oligonukleotid und wurde im Dezember 2016 von der FDA und im Mai 2017 von der EMA zur Behandlung aller Formen der 5q-assoziierten spinalen Muskelatrophie zugelassen. Da der Wirkstoff die Blut-Hirnschranke nicht durchdringt, erfolgt die Behandlung intrathekal, also in der Regel durch Lumbalpunktion. Nusinersen muss direkt in das Nervenwasser injiziert werden. Punktiert wird im Bereich der Lendenwirbelsäule (lumbaler Subarachnoidalraum). Nach einer Aufsättigungsphase mit vier Gaben innerhalb von 63 Tagen erfolgt die Verabreichung alle vier Monate. In einer Studie an 121 Patienten mit SMA Typ 1, zeigten 51 % der behandelten Säuglinge Fortschritte der motorischen Meilensteine, während dies bei keinem der Patienten aus der Placebogruppe zu beobachten war. Das Risiko zu versterben oder der Einsatz per-



manenter Beatmung war 47 % niedriger in der Gruppe der mit Nusinersen behandelten Kinder.

Der „splicing modifier“ Risdiplam ist ein sogenanntes small molecule und wurde unter dem Handelsnamen Evrysdi® von der FDA im August 2020 zur Behandlung der SMA ab einem Alter von zwei Monaten zugelassen. Im Rahmen eines Härtefallprogramms können Patienten mit einer SMA Typ 1 oder 2 behandelt werden, die unter Nusinersen keinen relevanten Behandlungserfolg zeigten, bei denen Nusinersen nicht verabreicht werden kann und die nicht für eine Gensatztherapie in Frage kommen. Die tägliche Gabe kann oral oder über PEG/PEJ erfolgen, da Risdiplam die Blut-Hirnschranke überwindet. Die FIREFISH-Studie untersuchte Risdiplam an Kindern mit spinaler Muskelatrophie Typ 1. 41 % der Kinder in der Hochdosisgruppe erreichten das primäre Studienziel und konnten länger als fünf Sekunden ohne Unterstützung sitzen.

Als erstes Gensatztherapeutikum zur Behandlung einer neuromuskulären Erkrankung wurde Onasemnogen abeparvovec (Zolgensma®) im Mai 2019 von der FDA und im Mai 2020 von der EMA zugelassen. Patienten mit SMA Typ 1 und Patienten mit biallelischer Mutation im SMN1-Gen und bis zu drei SMN2-Kopien unabhängig vom klinischen Ausprägungsgrad können mit Onasemnogen abeparvovec behandelt werden. Das vollständige SMN1-Gen wird mittels eines Adeno-assoziierten Vektors in die Zellen gebracht. In den Alpha-Motoneuronen führt dies zur Expression einer suffizienten Menge des SMN-Proteins, sodass die Degeneration dieser Zellen verhindert wird. In der sogenannten START-Studie wurden 15 Kinder mit einer infantilen SMA und mit Nachweis von 2 SMN2-Kopien im durchschnittlichen Alter von 6,3 Monaten (Niedrigdosis-Kohorte) und 3,4 Monaten (Hochdosis-Kohorte) behandelt. Bei Datenanalyse im August 2017 waren alle eingeschlossenen Patienten älter als 20 Monate und benötigten keine dauerhafte Beatmung. Unbehandelt wären ungefähr 90 % der Patienten in diesem Alter bereits verstorben. Bezüglich der motorischen Entwicklung zeigten elf von 12 Patienten der Hochdo-



Trockenblutkarte für das Neugeborenen-Screening

Wirkmechanismus der Gentherapie.

1. Gentherapie wird über Endozytose in die Zelle aufgenommen

2. Das Kapsid wird in das Zytoplasma abgegeben und in den Zellkern aufgenommen

3. Im Zellkern wird das SMN1-Transgen freigesetzt

4. Die eingebrachte DNA bildet eine ringförmige, selbstkomplementäre Doppelstrang-DNA (Episom) und die Transkription beginnt

5. Das SMN1-mRNA-Transkript verlässt den Kern und wandert zum Ribosom zur Translation (Proteinsynthese)

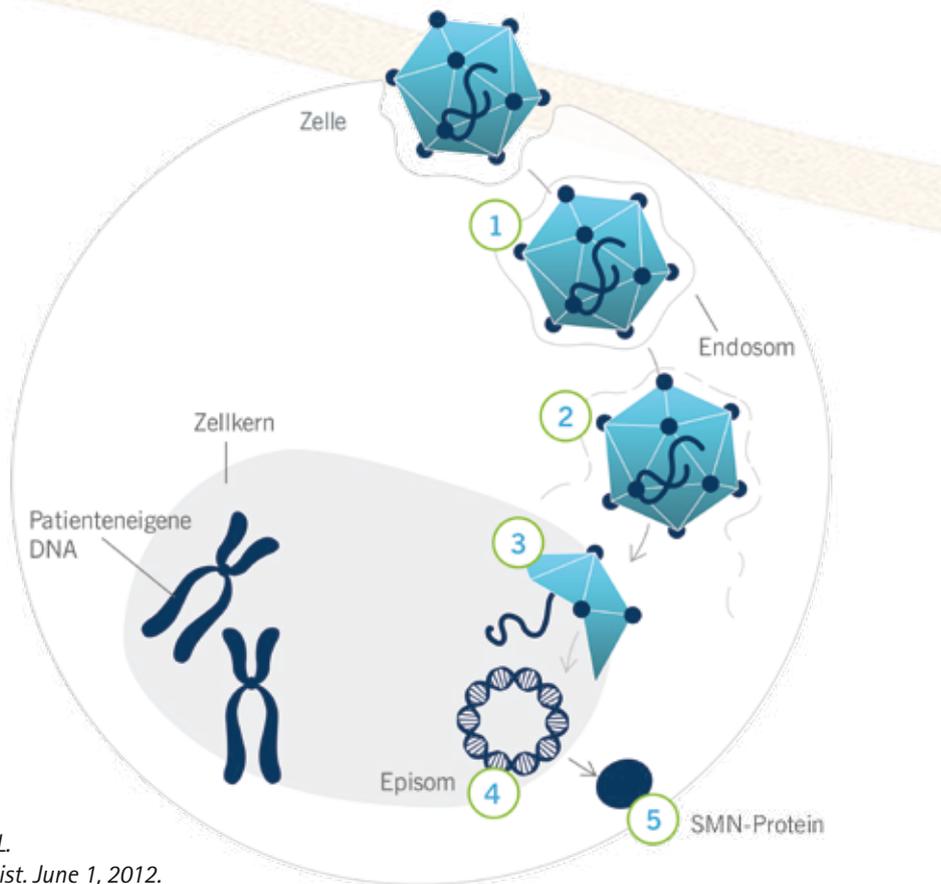


Abbildung modifiziert nach Reading Ikkanda L.
Infographic: Delivering new genes. The Scientist. June 1, 2012.

sis-Kohorte einen freien Sitz länger als fünf Sekunden sowie deutliche Verbesserungen in standardisierten Physiotherapie-Scores.

Vor Therapie mit Onasemnogen abeparvovec muss der AAV9-Antikörper-Titer bestimmt werden, der maximal 1:50 betragen darf. Onasemnogen abeparvovec wird durch einmalige intravenöse Infusion verabreicht. Die Therapie muss stationär durchgeführt werden. Einen Tag vor Infusion wird mit einer Prednisolontherapie begonnen, zur Vermeidung respektive Milderung v.a. der hepatischen Nebenwirkungen, die mindestens zwei Monate fortgeführt werden muss.

Neugeborenen-Screening

Die Expression des SMN1-Gens ist vor allem vorgeburtlich und in den ersten Lebensmonaten essentiell, damit sich die Alpha-Motoneurone adäquat entwickeln und überleben können. Bereits degenerative Neurone sind keiner Therapieoption mehr zugänglich. Hieraus ergibt sich die Rationale eines Therapiebeginns beim präsymptomatischen Patienten. Der Effekt einer präsymptomatischen Behandlung konnte eindeutig in der NURTURE-Studie gezeigt werden. 12 von 15 Kindern mit zwei SMN2-Kopien und 100 % der Kinder mit drei SMN2-Kopien erlernten das freie Gehen. Der frühzeitige Einsatz der Genersatztherapie war ebenfalls mit einem besseren motorischen Outcome assoziiert. Im Dezember 2020 hat der Gemeinsame Bundesausschuss das erweiterte Neugeborenen-Screening um die Untersuchung auf Spinale Muskelatrophie ergänzt, sodass die SMA ab 2021 als 16. Zielerkrankung im Neugeborenen-Screening erfasst wird.

Nach ärztlicher Aufklärung der Eltern wird eine Blutentnahme beim Neugeborenen zwischen der 36. und 72. Lebensstunde durchgeführt und auf eine Trockenblutkarte gegeben. Mittels quantitativer PCR wird festgestellt, ob eine homozygote SMN1-Deletion vorliegt. Bei positivem Screeningbefund sollen die Neugeborenen (Neonaten) unmittelbar in einem neuromuskulären Zentrum zur Bestätigungsdiagnostik mittels MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) vorgestellt werden. Sollte die MLPA beim präsymptomatischen Neugeborenen zwei oder drei SMN2-Kopien zeigen, ist eine Behandlung mit einem zugelassenen Medikament unverzüglich indiziert. Bei vier SMN2-Kopien ist bei unauffälliger Klinik und Paraklinik eine engmaschige „watch-and-wait-Strategie“ vertretbar mit Behandlungsbeginn bei Auftreten neuropsychologischer oder klinischer Symptome.

Ausblick

Neuromuskuläre Erkrankungen sind aufgrund ihres oftmals progredienten Verlaufs mit fortschreitender Abnahme der Muskelkraft eine besondere Herausforderung. Die zugelassenen Therapien haben das phänotypische Spektrum der spinalen Muskelatrophie bereits deutlich verändert. Nach Einführung des Neugeborenen-Screening wird sich die Prognose dieser schweren, neurodegenerativen Erkrankung grundlegend für die frühzeitig therapierten Neugeborenen ändern. Eine umfassende, multidisziplinäre Betreuung von Patienten mit spinaler Muskelatrophie wird auch in Zukunft notwendig sein. Patienten sollten in einem spezialisierten Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen behandelt werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Oliver Schwartz
Oberarzt Neuropädiatrie Leitung
Neuromuskuläre Erkrankungen
Universitätsklinikum Münster
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Albert-Schweitzer-Campus 1
48 149 Münster
www.ukm.de

Weitere Informationen

■ Initiative „Forschung und Therapie für SMA“
im Förderverein für die Deutsche
Gesellschaft für Muskelkranke e. V.
c/o Dr. Inge Schwensen
Seidlhofstr.14
80639 München
www.initiative-sma.de

Interdisziplinäre Behandlung hämophiler Patienten in der Hals-Nasen- Ohren-Heilkunde



Die Hämophilie ist eine der ältesten vererbaren Blutungsleiden des Menschen. Betroffene Patienten bluten nach scheinbar banalen Verletzungen oder entwickeln aufgrund von wiederkehrenden Blutungen – insbesondere in Gelenke – früh einen Gelenkschaden und sind dadurch sehr in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt. Über Jahrzehnte hinweg wurden Operationen an Hämophilen strengstens vermieden und nur im äußersten Notfall durchgeführt. Noch bis in die 1950er Jahre lag die Sterblichkeit hämophiler Patienten nach einer Operation bei über 60 Prozent.

Hämostaseologisches Therapiemanagement bei Patienten mit Blut-Gerinnungsstörungen

Erst mit Einführung einer entsprechenden Behandlung mit aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktoren in den 1970er Jahren sind die Blutungskomplikationen und damit auch die Todesfälle rapide zurückgegangen – die Sterblichkeit lag schließlich um 1980 unter 5 %. Somit war endlich der Weg frei, um Routineoperationen auch bei dieser speziellen Patientengruppe mit einer vertretbaren Blutungs- und Komplikationsrate durchführen zu können. Mit dem Fortschritt in der Molekularbiologie stehen seit Mitte der 90iger Jahre auch einige gentechnisch hergestellte, sogenannte rekombinante Gerinnungsprodukte zur Therapie der Bluterkrankheiten zur Verfügung.

Inzwischen konnte durch eine größere Zahl an Studien im orthopädischen, urologischen, allgemein- und viszeralchirurgischen Bereich wissenschaftlich belegt werden, dass Hämophilie-Patienten heutzutage eine mit gesunden Patienten vergleichbare Komplikationsrate bei operativen Eingriffen zeigen und keine erhöhte Blutungsrate mehr aufweisen.

Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten und den sog. „Faktor-Non-Replacement-Therapien“ zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte, sogenannte EHL-Faktorprodukte (Extended-Half-Life) angewendet. Durch den Einsatz von diesen modernen Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann dank höherer Faktor-Through-Level (Faktor-Talspiegel) noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden. Bei

einem Teil der Patienten kann zudem die wöchentliche Injektionsfrequenz und/oder die Injektionsfrequenz nach operativen Eingriffen reduziert werden. Da die bisher übliche Berechnung der Faktor VIII-Dosierung nach Körpergewicht wegen der großen intraindividuellen Unterschiede beim Abbau des Medikaments zu Fehleinschätzungen des jeweiligen Faktorspiegels führen kann, berechnet man inzwischen immer häufiger die Faktor VIII-Dosis unter Berücksichtigung der individuellen Verweildauer des Medikaments im Körper mittels spezieller Computerprogramme, die den Faktorspiegel genauer bestimmen und die Medikation bereits im Vorfeld berechnen können. Außerdem können die Faktorspiegel im Blut über spezifische App-Programme vom Patienten eigenständig kontrolliert werden.

Das Hämophiliezentrum Bonn – Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin – Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Das Hämophiliezentrum Bonn (Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg) ist seit nahezu 50 Jahren eines der größten Hämophiliezentren weltweit. Pro Jahr werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von 30 % ausmachen. Jährlich werden ca. 200 Hämophilie-Patienten operiert und interdisziplinär am Universitätsklinikum Bonn (UKB) versorgt. Das Bonner Hämophiliezentrum betreut derzeit etwa 20 % aller schwer betroffenen Hämophilie A Patienten aus ganz Deutschland.

Ein großer Teil des operativen Spektrums entfällt neben orthopädischen Interventionen auf Operati-



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg



Prof. Dr. med. Sebastian Strieth

onen im HNO-Bereich in der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (Direktor Prof. Dr. med. Sebastian Strieth).

Alle Abläufe und Organisationsstrukturen sind hier für die Hämophiliebehandlung optimiert. Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept.

Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Dr. Brackmann bereits in den frühen 1970er Jahren eingeführte Konzept der ärztlich kontrollierten (Heim-)Selbstbehandlung der Hämophilie. Dabei erhalten Patienten Faktorkonzentrate und werden angeleitet sich eine bestimmte Menge in einem bestimmten Intervall in die Vene zu applizieren. Dieses hat den Vorteil spontanen Blutungen vorzubeugen und damit Blutungskomplikationen zu verhindern. Ein weiterer Grund für die überregionale Bekanntheit des Hämophiliezentrums Bonn, ist die seit nun fast 50 Jahren bestehende enge Kooperation mit den ärztlichen Kollegen aus anderen Fachdisziplinen (z. B. Orthopädie, Urologie, Allgemein-Chirurgie, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde). Durch diese hämostaseologisch fokussierten Spezialsprechstunden und die entsprechende perioperative Betreuung bieten wir Patienten mit Gerinnungsstörungen die Möglichkeit auch elektive Operationen sicher durchführen zu lassen. Insbesondere Hämophilie-Patienten sind auf eine spezielle Expertise des Behandlungsteams angewiesen, um einen zwingend notwendigen oder auch elektiven Eingriff ohne schwerwiegende Blutungsereignisse zu überstehen. Der behandelnde niedergelassene Kollege sollte an ein spezialisiertes Zentrum überweisen.

Ein besonderer Schwerpunkt im HNO-Bereich liegt in der Anwendung modernster und schonender Operationstechniken. Um das Blutungs- und Komplikationsrisiko so gering wie möglich zu halten, ist vor und nach der Operation eine intensiviertere chirurgische Kontrolle durch das Operationsteam als auch die Versorgung mit Faktorkonzentraten durch die Hämophilieexperten notwendig. Die Betreuung der Patienten erfolgt dabei nicht nur vor und während des stationären Aufenthaltes, sondern wird nach der Entlassung sowohl durch die Spezialisten der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde als auch durch das Hämophiliezentrum fachkompetent und interdisziplinär fortgeführt. Gerade diese individuelle „rund-um-Betreuung“ garantiert einen hohen Versorgungsgrad, der gewährleistet, dass Komplikationen gar nicht erst auftreten oder gegebenenfalls schnellstmöglich aufgefangen und adäquat behandelt werden können.

Die Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde im Universitätsklinikum Bonn – Direktor Prof. Dr. med. Sebastian Strieth

In der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde im Universitätsklinikum Bonn werden Patienten unter der Leitung von Prof. Dr. med. Sebastian Strieth universitär von einem erfahrenen

Expertenteam auf höchstem Niveau und Leitlinienkonform behandelt.

Neben dem kompletten operativen Spektrum der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde bietet die Klinik modernste Untersuchungstechniken und auch nicht chirurgische Therapieverfahren an. Schwerpunkte liegen in der Behandlung von Kopf-Hals-Tumoren, plastisch-rekonstruktiven Verfahren der Nasen- und Ohrchirurgie und in der Versorgung mit implantierbaren Hörsystemen. Darüber hinaus existiert eine Sektion für Phoniatrie und Pädaudiologie.

Ein fester Bestandteil dieser spezialisierten Patientenversorgung ist die Behandlung von Hämophilie-Patienten in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit den Kollegen aus dem Hämophiliezentrum Bonn.

Endoskopische transnasale Operationen der Nasennebenhöhlen

Die chronisch entzündlichen Erkrankungen der Nasennebenhöhlen (bspw. Nasenpolypen) sind für die Patienten oft belastend und können zu dauerhaften Kopfschmerzen, Riechstörungen oder Nasenatmungsbehinderungen führen. Bei der modernen endoskopischen Nasennebenhöhlenchirurgie wird darauf geachtet, die Funktion der Nase und der Nasennebenhöhlen zu erhalten bzw. wieder herzustellen. Durch den Einsatz von Mikro-Endoskopen und einem speziellen Operationsmikroskop kann der HNO-Chirurg minimal-invasiv auf engstem Raum operieren und behält durch diese optischen High-Tech-Hilfsmittel eine gute Übersicht. Die wichtige Schleimhaut der Nase und der Nasennebenhöhlen wird so geschont und lediglich die Engstellen oder krankhaften Areale können gezielt behandelt werden. Zusätzlich erleichtert der Einsatz von Spezialinstrumenten wie beispielsweise dem „Shaver“, einer kleinen rotierenden Klinge zur Resektion von Nasenpolypen (sog. „Powered instrumentation“) die gezielte und blutungsarme Revisionschirurgie, was insbesondere bei Hämophilie-Patienten von Bedeutung ist.

Computer-assistierte Chirurgie (Navigation)

In der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde am Universitätsklinikum Bonn steht ein Navigationssystem der neusten Generation (elektromagnetisches Navigationssystem) für Computer-assistierte chirurgische Eingriffe zur Verfügung. Das Navigationssystem ermöglicht eine exakte Identifikation von Strukturen mit einer Genauigkeit von unter 1 mm. Hierfür werden vorab angefertigte Computer-tomographische (CT) oder Magnetresonanztomographische (MRT) Aufnahmen verwendet.

Operationen im HNO-Bereich sind durch enge Lagebeziehungen von (lebens-)wichtigen Strukturen (z. B. Gehirn, Blutgefäße, Nerven, Auge, Riechsinneszellen, peripheres Hör- und Gleichgewichtsorgan) gekennzeichnet. Die exakte Kenntnis und



Dr. med. Georg Goldmann



Dr. med. Thorsten Send

Schonung dieser Strukturen stellt für den Operateur die höchste Prämisse bei Operationen dar. Dies ermöglicht exakte, schonende und sichere Eingriffe mit einem exzellenten Ergebnis.

Ein Schwerpunkt der HNO-Klinik liegt in der chirurgischen Therapie von Erkrankungen der vorderen Schädelbasis („Rhinobasis“). Hierzu zählen unter anderem chronische Erkrankungen der Nasennebenhöhlen, der Augenhöhle und des Sehnerven (z. B. Morbus Basedow) sowie die Behandlung gutartiger und bösartiger Tumore. Gerade bei der Behandlung von Tumoren ist eine sichere diagnostische Probenentnahme und eine exakte Entfernung des bösartig veränderten Gewebes therapeutisch erforderlich. Ebenso ist dies bei dem schonenden Verschluss von Hirnhautdefekten bei Liquorfluss (Zerebrospinalflüssigkeit, umgangssprachlich „Hirnwasser“) zwingend notwendig. Bei diesen schweren Defekten wird die Navigation mit der Fluoreszenz-Endoskopie kombiniert und die entsprechenden Bereiche können unter Erhaltung des Geruchssinnes zuverlässig verschlossen werden. Insbesondere bei mehrfach voroperierten Patienten kommt das Navigationssystem standardmäßig zum Einsatz, was bei fehlenden anatomischen Landmarken die Patientensicherheit deutlich erhöht. Bei hämophilen Patienten ist gerade bei diesen schweren Interventionen eine interdisziplinäre Behandlung von großem Vorteil.

Laserchirurgie

Bei laserchirurgischen Behandlungen wird ein hochenergetischer Lichtstrahl verwendet. Die HNO-Klinik verfügt über modernste Laser für die unterschiedlichsten Anwendungsgebiete. Dabei kann der Laserstrahl beispielsweise über das Operationsmikroskop Millimeter-genau gesteuert werden, um Interventionen am Kehlkopf, in der Mundhöhle oder an der Zunge zielgerichtet durchführen zu können (u.a. Mikrolaryngoskopie). Der Laser fokussiert als schneidendes „Laserskapell“ (CO₂-Laser) oder defokussiert zur Blutstillung. Gerade bei Eingriffen an der gut durchbluteten Schleimhaut ist dies ein immenser Vorteil für Operateur und Patient. Eine schwache Blutung steigert die Übersicht während der Operation und minimiert den Blutverlust. Das ist insbesondere für Patienten mit einer Blutgerinnungsstörung von Relevanz.

Weiterhin verfügt die HNO-Klinik über einen „Blue-Laser“ mit einer Wellenlänge von 445nm. Hierbei wird das Laserlicht nicht über Spiegel am Operationsmikroskop umgeleitet, sondern mittels eines flexiblen Lichtfaser-Kabels gesteuert (transoral flexible laser surgery). Der Laser wird dabei ohne direkten Kontakt auf das Gewebe gerichtet.

Dieser besondere Blaulicht-Laser ist geeignet, um Erkrankungen wie die chronische Larynxpapillomatose (eine gutartige Tumorerkrankung des Kehlkopfes und der Stimmbänder) ohne wesentliche Vernarbungen der Stimmlippen suffizient zu behandeln. Dieser photoangiolytische Laser hat eine gezielte Tiefenwirkung ohne die darüberlie-



Fotos: Johann F. Saba, UKB

genden Gewebsschichten zu zerstören und kann so auch speziell für die Behandlung von ektatischen Blutgefäßen, Ödemen oder Leukoplakien (Mundschleimhautveränderung, mögliche Vorstufe zum bösartigen Plattenepithelkarzinom) verwendet werden, denn gerade am Kehlkopf resultieren hieraus hervorragende stimmfunktionelle Resultate.

Hörrehabilitation und Cochlea-Implantat (CI) - Zentrum

Hörstörungen sind vielfältig und können sowohl durch die Schallübertragung (Mittelohr, äußeres Ohr) als auch durch die Schallempfindung (Innenohr, Hörnerv) verursacht werden. Differenzierte Hörtestungen (objektive und subjektive Verfahren) und eine qualifizierte Beratung durch den Hals-Nasen-Ohrenarzt sind notwendig, um die optimale Behandlungsmöglichkeit für den jeweiligen Patienten festzulegen.

Bei einem Schaden am Innenohr (Hörschnecke oder Hörnerv) oder einer hochgradigen Schwerhörigkeit ist ein „konventionelles Hörgerät“ oft nicht mehr ausreichend. Das Cochlea-Implantat bietet die Möglichkeit als „Prothese für das Innenohr“ diese Funktion zu übernehmen. Hierbei wird im Rahmen einer Operation eine Elektrode in die Gehörschnecke eingeführt.

Das Cochlea-Implantat bietet auch gehörlosen Neugeborenen und Kindern sowie ein- und/oder beidseitig ertaubten Erwachsenen die Möglichkeit das Gehör wieder zu erlangen.

Zusammenfassend steht für die Behandlung im Bereich der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde am Universitätsklinikum Bonn ein breites Spektrum an modernsten operativen und nicht operativen Therapieoptionen zur Verfügung. Wichtig ist eine individuell angepasste Behandlungsstrategie durch ein erfahrenes interdisziplinäres Team aus Experten der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und der Hämostaseologie, was nur durch ein spezialisiertes Hämophiliezentrum mit einer besonderen, universitären Expertise zu gewährleisten ist.

Informationen

■ **Universitätsklinikum Bonn**
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
Direktor Prof. Dr. med. Sebastian Strieth

Oberarzt Dr. med. Thorsten Send
Beauftragter für Lehre in der HNO-Klinik
Zentrumskoordinator für das Kopf-Hals-Tumorzentrum

■ **Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin**
Direktor Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de

Weitere Informationen

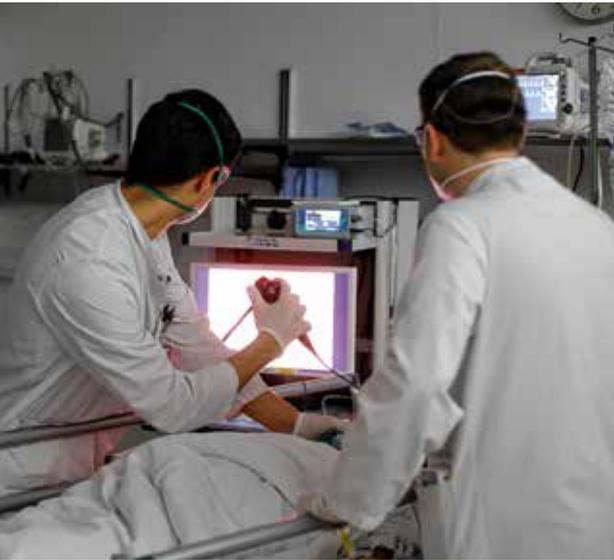
■ **Deutsche Hämophiliegesellschaft**
www.dhg.de

■ **Interessengemeinschaft Hämophilier e.V.**
www.igh.info

■ **CSL Behring GmbH**
Philipp-Reis-Str. 2
65795 Hattersheim
www.CSLBehring.de
www.haemophilie-experte.de
www.gsav-info.de



Obstruktive Schlafapnoe



Risiken und Therapiemöglichkeiten Im Fokus: Der „Zungenschrittmacher“

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine an Bedeutung zunehmende Volkskrankheit mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität. Sie ist gekennzeichnet durch Atemflussstörungen im Schlaf. Infolge des herabgesetzten oropharyngealen Muskeltonus, vor allem der Zungenmuskulatur, kommt es zu partiellen oder kompletten Verlegungen der oberen Atemwege in der Einatmungsphase. Die daraus resultierenden Hypopnoen und Apnoen führen zu intermittierenden Hypoxämien mit vor allem unbewussten Weckreaktionen (Arousals) und Stressreaktionen. Die so entstehenden Schlafstörungen haben gravierende Folgen für den Betroffenen, den Partner und die Gesellschaft. Daher besteht eine dringende Therapiebedürftigkeit. Neben den bewährten Behandlungen mit Maskenbeatmung (CPAP), Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) und/oder konventionellen Operationsverfahren hat sich die moderne, hinsichtlich Therapieadhärenz und Effektivität, unübertroffene Therapieoption der Hypoglossus-Neurostimulation fest etabliert.

Bedeutung des Obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Die komplexe Symptomatik der OSA wird unter dem Begriff „Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom“, kurz OSAS, zusammengefasst und ist auf dem noch recht jungen Gebiet der Schlafmedizin nicht umsonst ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt. Das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom gehört zu den häufigsten Schlafstörungen und berührt nahezu jede medizinische Fachrichtung. In erster Linie sind es Pneumologen, HNO-Ärzte und Neurologen, die sich mit der Diagnostik und der Behandlung auseinandersetzen. Deutschlandweit sind über 4 Millionen Menschen betroffen. Aufgrund der häufigen nächtlichen Stressreaktionen mit Sympathikusaktivierung kommt es zur gesteigerten Ausschüttung von Stresshormonen. Damit ist das OSAS mitverantwortlich für viele Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen, Schlaganfall und arterielle Hypertonie. Insbesondere ein schwer einstellbarer Blutdruck hat oft die Obstruktive Schlafapnoe zur Ursache. Hinzu kommen Stoffwechselstörungen, Impotenz, Depression und auch psychosoziale Folgen wie Partnerschaftsprobleme. Darüber hinaus ist das OSAS ein perioperativer Risikofaktor, der kompliziertere Verläufe bei Operationen verursacht. Ein gesunder und erholsamer Schlaf ist jedoch nicht nur für das betroffene Individuum und seine Gesundheit von essentieller Bedeutung. Tagesmüdigkeit und beeinträchtigtes Konzentrations- und Reaktionsvermögen führen zu verminderter Leistungsfähigkeit mit oft fatalen Folgen. Das Verkehrsunfallrisiko steigt für Schlafapnoiker u. a. abhängig vom Schweregrad um das 2-8(!)fache. So werden etwa 20 % aller schweren Verkehrsunfälle auf die Folgen eines nicht erholsamen Schlafes zurückgeführt (Sekun-

denschlaf). Auch für die Gesellschaft sind die Folgekosten – über die Behandlungskosten hinaus – enorm. Durch Arbeits- und Verkehrsunfälle sowie Produktionsausfälle entstehen in Deutschland Kosten in Höhe von vielen Milliarden Euro pro Jahr. In den USA werden die Kosten für OSAS-bedingte Verkehrsunfälle auf 26,2 Milliarden \$, für Unfälle am Arbeitsplatz mit 6,5 Milliarden \$, für Produktivitätsverluste mit 86,9 Milliarden \$, für Komorbiditäten mit 30 Milliarden \$ jährlich angegeben. Die zu Grunde liegende Studie der American Academy of Sleep Medicine aus dem Jahre 2017 gibt die Kosten für nicht diagnostizierte OSAS-Patienten mit 150 Milliarden \$ jährlich an. Für Deutschland liegen keine exakten Zahlen vor. Es kann jedoch von Kosten in Höhe von einem Viertel der in den USA berechneten ausgegangen werden.

Prävalenz

Von der Schlafapnoe betroffen sind junge und alte Menschen. Über alle Altersgruppen verteilt ergibt sich nach aktueller Studienlage eine Prävalenz von 2-5 % für Frauen und 3-7 % für Männer, wobei von einer erheblichen Anzahl nicht-diagnostizierter Patienten auszugehen ist. Im Alter über 60 Jahre sind mehr als 30 % der Männer und mehr als 20 % der Frauen erkrankt. Ein für alle Altersklassen relevanter Faktor ist das Übergewicht. So leiden 78 % der Patienten mit Indikation zu bariatrischer Chirurgie ebenso unter einem schwergradigen Schlafapnoe-syndrom.

Symptome

Für Betroffene führende Symptome sind sicherlich lautes, disruptives Schnarchen und Tagesmüdigkeit trotz ausreichender Schlafenszeit. Nicht vernach-



Dr. med. Winfried Hohenhorst

lässigt werden sollten in diesem Zusammenhang der Leidensdruck des Partners durch seinerseits insomnisch gestörten Schlaf sowie die resultierenden psychosozialen Probleme. Diese treten bei Schnarchern ohne relevante Flusslimitationen selbstverständlich ebenfalls auf. (Weshalb auch Schnarchen ohne OSA einen gewissen Krankheitswert hat. Es beeinträchtigt die Lebensqualität und kann pathophysiologisch Wegbereiter der OSA sein.)

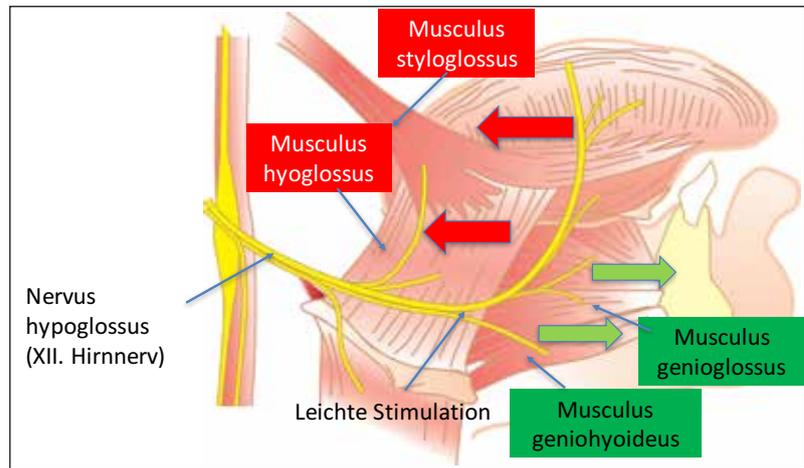
Komorbiditäten

Die engste Korrelation besteht zu Präadipositas und Adipositas, auch wenn ein Drittel der Apnoiker normalgewichtig ist. Ein BMI über 28 kg/m² ist in 41 % mit einem OSAS vergesellschaftet.

Mit einer Obstruktiven Schlafapnoe als eigenständigem Risikofaktor verbunden sind neben den bekannten kardiovaskulären Erkrankungen der gastroösophageale Reflux, Depression, Diabetes Typ 2, COPD (overlap syndrom). Die intermittierende Hypoxämie bei OSA ist einer der stärksten unabhängigen Prädiktoren für die Entwicklung eines Hypertonus. Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden steigt für schwergradige Apnoiker um nahezu das Dreifache. Das von anderen Faktoren unabhängige Risiko für einen Diabetes Typ 2 ist verdoppelt. Es gibt Hinweise darauf, dass via oxidativem Gewebestress und Immunderegulation die OSA zur Onkogenese beiträgt.

Pathophysiologie

Für einen erholsamen Schlaf ist das ungestörte Durchlaufen der verschiedenen Schlafstadien unabdingbar. Durch Hypo- und Apnoephasen mit konsekutiven Arousals vor allem in Tief- und REM-Schlafphasen wird die normale „Schlafarchitektur“ gestört. Ursache dafür ist eine Dysbalance zwischen Kräften, die die oberen Atemwege öffnen und Kräften, die diese während des Schlafes verengen und kollabieren lassen. Bei erhaltenem, zentral gesteuertem Atemantrieb kommt es zu frustranen Inspirationsversuchen mit paradoxen Atembewegungen, die dann im Rahmen einer zentral gesteuerten Weckreaktion mit lauten und verstärkten Atemgeräuschen beendet werden. Hierbei werden Atempausen über eine Minute und Sauerstoffsättigungen unter 70 % beobachtet. Die Öffnung im kollabilen pharyngealen Segment der oberen Atemwege während der Inspiration erfolgt durch die Tonisierung der Pharynx-, Zungen- und Mundbodenmuskulatur. Kräfte, die Form und Lumen des oberen Atemwegs belasten, sind die Schwerkraft (in Rückenlage), vergrößerte Zungengrund- und Gaumenmandeln, ein geöffneter Mund (durch Dorsalrotation des Unterkiefers), geschwollene Schleimhaut (oft durch vibrationsbedingte, ödematöse und trockene, chronisch-entzündlich bedingte Schwellung bei Mundatmung) sowie submuköse, parapharyngeale und linguale Fettgewebeeinlagerungen. Unter Betrachtung der strömungsphysikalischen Gesetze von Hagen-Poiseuille und Bernoulli



li (der Fluss verändert sich in der 4. Potenz der Radiusdifferenz und mit zunehmendem Fluss sinkt die Wandspannung) ist gut nachvollziehbar, dass auch nur geringe Verschiebungen der Kräfte das System im Wortsinne kollabieren lassen können. So kann eine relativ geringe Fettgewebeeinlagerung oder eine Tonusreduktion unter Alkoholeinfluss das auslösende Moment sein. Ist die Muskulanspannung vor allem der Zungenmuskulatur, insbesondere des M. genioglossus, im Verhältnis zu den Öffnungskräften zu schwach oder verzögert, wird der kritische Öffnungsdruck unterschritten und der Apnoezyklus beginnt. Darüber hinaus wird durch Leptinmangel und zentrale Leptinresistenz der zentrale Atemantrieb chronisch gedämpft und trägt weiter zur Hypoventilation bei. Die Kenntnis dieser pathophysiologischen Zusammenhänge ist wichtig, um die Wirksamkeit bzw. Unwirksamkeit der bekannten Therapieverfahren auch im Einzelfall zu verstehen und entsprechende differentialtherapeutische Schlüsse zu ziehen.

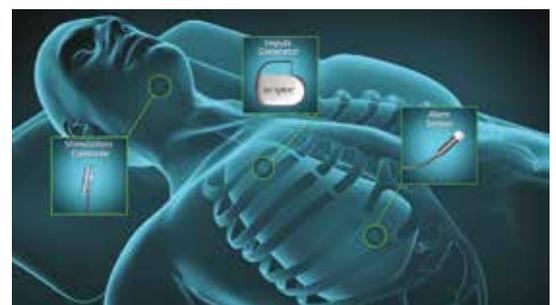
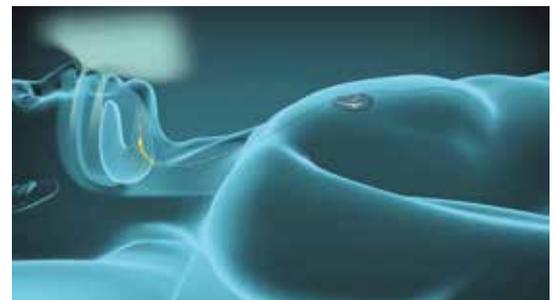
Diagnostik

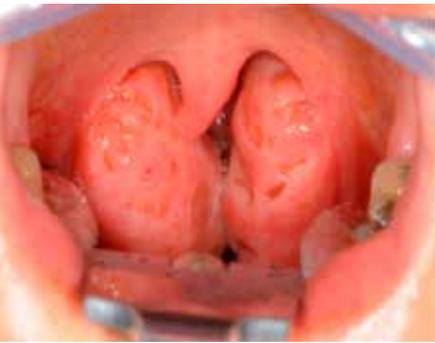
Anamnestisch wichtige Fragen sind die nach Schnarchen mit Atempausen und Tagesmüdigkeit.

Hilfreich können hier Fragebögen wie der Epworth Sleepiness Scale (ESS) oder der Berlin Questionnaire sein.

Des Weiteren sollten verdachtsdiagnostisch relevante Daten zu BMI und Blutdruck erhoben werden. Bei der körperlichen Untersuchung sollten die Inspektionsbefunde von Nase, Pharynx und Larynx sowie der Biss und Zahnstatus erfasst werden.

Bei entsprechendem Verdacht wird dann eine ambulante





Therapie

Eine Therapieindikation besteht bei schwer- und mittelgradigem OSAS. Ein leichtgradiges OSAS sollte behandelt werden, sofern relevante Komorbiditäten bzw. belastende Symptome vorliegen. Ziel aller therapeutischen Verfahren ist der wieder erholsame Schlaf mit Hilfe eines ungestörten Atemflusses. Daher müssen neben den Atmungsparametern auch die Aspekte Lebensqualität, Therapietoleranz, Compliance und langfristige Therapieadhärenz in die Bewertung eines Behandlungsverfahrens eingehen.

Vorab sollten allgemeine schlafhygienische Maßnahmen, das Vermeiden von Alkohol und Sedativa umgesetzt werden. Für praktisch alle Therapieverfahren ist eine beeinträchtigte Nasenatmung hinderlich. Neben den klimatischen Belastungen (Pharyngitis sicca) ist die durch zwangsläufige Mundöffnung ungünstige Pharynxgeometrie eine unnötige, zusätzliche Hürde. Wenn auch durch Verbesserung der Nasenatmung allein in den meisten Fällen keine entscheidende Verbesserung der Apnoesituation zu erzielen ist, stellt sie doch eine oft wesentliche therapeutische Hilfe als adjuvante Maßnahme dar.

First-Line-Therapie der OSA ist nach wie vor die CPAP-Beatmung. Man muss jedoch damit rechnen, dass lediglich etwa 50–70 % diese suffizient als Dauertherapie nutzen. Inakzeptanz und Intoleranz auf Grund von Nebenwirkungen der Maskentherapie sind trotz sehr guter Wirksamkeit oft Grund für Therapieabbruch oder unzureichende Nutzung. Ein Problem ist zurzeit noch die unzureichende Langzeittherapiekontrolle. Das sollte jedoch absehbar telemedizinisch lösbar sein.

Die Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) ist für viele Patienten eine gute Alternative, sofern sie zahnmedizinisch begleitet wird.

Da die OSA häufig lageabhängig ist (36–47 %), sollte das therapeutische Positionstraining auch als adjuvante Maßnahme in Betracht gezogen werden. Hierbei wird zum Beispiel mittels leichten Vibrationsignalen eine Konditionierung der Schlafposition mit bevorzugter Seitenlage angestrebt.

Chirurgische Verfahren zur OSAS-Behandlung werden vor allem nach Scheitern oder bei unzureichendem Effekt der konservativen eingesetzt. Insbesondere bei hyperplastischem lymphatischem Rachenring kann die Tonsillektomie in Kombination mit einer Straffung des Gaumensegels (UPPP) hilfreich sein. Weitere operative Verfahren wie Eingriffe an Zunge oder Epiglottis bleiben einer spezifischen Indikationsstellung vorbehalten.

Ein weiteres sehr effektives, jedoch recht invasives chirurgisches Verfahren, ist die maxillo-mandibuläre Umstellungsosteotomie, die besonders bei entsprechenden Dysmorphien indiziert werden sollte.

Neurostimulation des Nervus hypoglossus

Anders als bei den konventionellen chirurgischen Verfahren, bei denen anatomische Strukturen rese-

sog. kardiorespiratorische Polygraphie durchgeführt, bei der Atemfluss, Körperlage, Thoraxbewegung, EKG und Sauerstoffsättigung gemessen werden.

Die Untersuchung im Schlaflabor, die Polysomnographie, sollte vor der Einleitung von apparativen oder invasiven Therapiemaßnahmen durchgeführt werden. Sie umfasst zusätzlich EEG, EMG, EOG, Beinbewegungen und Videodokumentation.

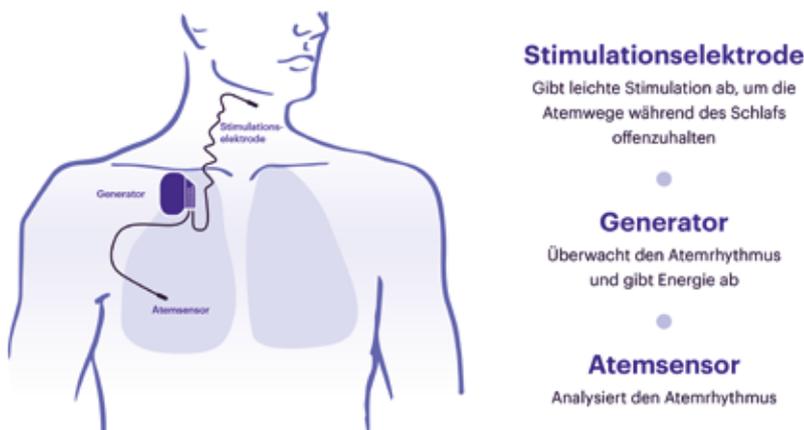
Etabliert ist inzwischen auch die Periphere Arterielle Tonometrie (PAT), die mittels sehr komplexer Algorithmen eine zuverlässige, einfach anzuwendende und differenzierte diagnostische „home sleep study“ bietet.

Ein wichtiger Wert ist der AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index), der die Anzahl der entsprechenden Ereignisse pro Stunde Schlafenszeit angibt. Zurzeit wird der Schweregrad des OSAS vereinfacht am AHI orientiert. Unter einem Index von 15 spricht man von einem leichtgradigen, zwischen 15 und 30 von einem mittelgradigen und über 30 von einem schwergradigen OSAS.

Mit dem ODI (Oxygen-Desaturation-Index) wird das Ausmaß der Sauerstoffentsättigungen erfasst, welches bei der Beurteilung des Schweregrades ebenfalls von Bedeutung ist.

Differentialdiagnostisch relevant ist die medikamentös induzierte Schlafendoskopie (DISE), die Informationen zur Pathomechanik des Kollapses geschehens und somit zur Therapieauswahl gibt.

Hierbei wird unter EEG-Signal kontrollierter Schlaftiefenmessung, kontinuierlichem EKG und SpO₂-Monitoring der natürliche Schlaf simuliert. Mittels Endoskopie kann die Wirkung von Therapieverfahren pathomechanisch kontrolliert bzw. mit Manövern simuliert und eingeschätzt werden.



ziert bzw. verlagert werden, wird bei der Implantation eines „Zungenschrittmachers“ der N. hypoglossus atemungsgesteuert stimuliert. Es handelt sich um ein prinzipiell reversibles operatives Verfahren. Nach über 20 Jahren von der Idee über Weiterentwicklungen bis zur Therapie, hat sich diese Behandlungsmöglichkeit seit mehr als 10 Jahren fest etabliert.

Durch die elektrische Stimulation selektierter Fasern des Nervus hypoglossus kommt es zu einer Tonisierung und Kontraktion der Zungenmuskulatur, vor allem des M. genioglossus, der als stärkster Dilatator der oberen Atemwege gilt. Es wird eine Ventralbewegung der Zunge, insbesondere des Zungengrundes, ausgelöst, die zu einer Erweiterung des sogenannten posterior-airway-space führt. Vermittelt über das Ligament der Plica glossoepiglottica mediana wird auch die Epiglottis nach ventral bewegt. Über die Kopplung der Plica triangularis auf den M. palatoglossus ergibt sich zudem ein ventralisierender und stabilisierender Effekt auf das Velum palatinum.

Die Stimulation wird vom Patienten allenfalls zu Beginn der Aktivierung als ein leichtes Kribbeln wahrgenommen, welches den Schlaf nicht stört.

Für eine Implantation in Betracht kommen Patienten mit mittel- und schwergradigem OSAS, die mit den konventionellen Therapieverfahren nicht erfolgreich behandelt werden können. Der BMI sollte möglichst nicht über 35 kg/m² liegen. In der vorher durchgeführten Schlafendoskopie (DISE) muss eine passende Pathomechanik des Atemwegkollapses vorliegen. Ausschlusskriterien sind hochgradig veränderte Kopf – Hals – Anatomien (z. B. durch Fehlbildung oder ein hoher Anteil zentraler Apnoen) und eine schwere neuromuskuläre Erkrankung.

Die Implantation dauert circa 2 Stunden und wird in Intubationsnarkose durchgeführt. Der Generator wird in der Fossa infraclavicularis rechts, die Sensorelektrode interkostal rechts implantiert und die Stimulationselektrode an den rechten N. hypoglossus angekoppelt. Entscheidend ist die Selektion der Nervenäste der Protrusoren und der Ausschluss von Nervenanteilen, die Retraktoren innervieren. Der anatomisch begleitende Nervenast aus dem Plexus cervicalis (C1) sollte als Innervator von Teilen der Mundbodenmuskulatur durchaus eingeschlossen werden. Daher erfolgt die Operation mikrochirurgisch unter Neuromonitoring.

Der Eingriff ist sehr sicher und nur selten mit Komplikationen verbunden. Das System wird nach vier Wochen aktiviert. Danach nimmt der Patient die „Selbst-Titration“ mittels Fernbedienung vor, um die Einstellungen nach weiteren acht Wochen im Rahmen einer Polysomnographie kontrollieren und ggf. nachjustieren zu lassen.

Seit 2008 wurden umfangreiche klinische Forschungsprojekte, sowohl in Form von Observationsstudien als auch in randomisiert-kontrollierten Untersuchungen durchgeführt, sodass ein hohes Evidenzlevel erreicht wurde.

In der 5-jährigen Nachbeobachtung war das Outcome sowohl bezogen auf die polysomnogra-



phisch relevanten Parameter (AHI, ODI) als auch auf die Tagesschläfrigkeit (ESS) und die Schnarchgeräusche sehr gut und langzeitstabil. Diese Daten begründen eine Langzeittherapieadhärenz von hohen 80 %. Ein weiterer Grund für die hervorragende Therapieadhärenz dürfte in dem vergleichsweise geringen Dyskomfort liegen.

Inzwischen liegen Daten einer Multicenter-Studie mit deutlich größerer Fallzahl (ca. 1000) vor, die diese Ergebnisse bestätigen.

Prognose

Es gibt keine Heilung im eigentlichen Sinne, daher ist eine gute Prognose im Hinblick auf die doch gravierenden Folgeerkrankungen stark abhängig von Therapieakzeptanz, Compliance und Therapieadhärenz, die wiederum von Aufwand, Nebenwirkungen und Kosten für den Patienten abhängen. Angesichts der enormen Folgekosten unbehandelter oder unzureichend behandelter Patienten ist diesen Faktoren bei der Auswahl des Therapieverfahrens Rechnung zu tragen.

Fazit für die Praxis und den klinischen Alltag

Zur Erfassung nicht-diagnostizierter Patienten sollte ein besonderes Augenmerk auf Männer über 60 Lebensjahren, Frauen in der Postmenopause, Adipöse und Hypertoniker gelegt werden. Vor allem bei Letztgenannten stellt sich die Frage, wie viele der Patienten mit der Diagnose „primärer“ arterieller Hypertonie ein relevantes OSAS haben.

Das für jeden passende Therapieverfahren gibt es nicht. Die für den Einzelnen optimale Therapie ergibt sich oft erst nach sorgfältiger differentialdiagnostischer und differentialtherapeutischer Analyse. Glücklicherweise stehen mittlerweile sehr gute Therapieoptionen zur Verfügung, die ggf. auch sinnvoll kombiniert werden können, sodass kein Schlafapnoiker unbehandelt bleiben muss.

Informationen

■ **Dr. med. Winfried Hohenhorst Sebastian Putz**
Klinik für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie
Alfried Krupp Krankenhaus
Rüttenscheid
Alfried-Krupp-Straße 21
45131 Essen
www.krupp-krankenhaus.de

Weitere Informationen

■ **Inspire Medical Systems Inc.**
5500 Wayzata Boulevard
Suite 1600, Golden Valley, MN 55416
www.InspireSleep.de

■ **Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin**
c/o HEPHATA-Klinik
Schimmelpfengstraße 6
34613 Schwalmstadt-Treysa
www.dgsm.de

Die inverse Schulterendoprothetik – eine Erfolgsgeschichte

Komplexe Deformitäten der Schulterpfanne und des Oberarmkopfes



Bei der Implantation einer Schulterendoprothese wird das Schultergelenk (Articulatio humeri) durch ein künstliches Gelenk ersetzt. Das vorrangige Ziel einer solchen Operation ist die Schmerzreduktion an der betroffenen Schulter.

Darüber hinaus soll eine maximale Beweglichkeit der Schulter wiedererlangt werden. Die inverse Endoprothetik hat sich in den vergangenen zwei Jahrzehnten zu einer Standardversorgung beim künstlichen Gelenkersatz der Schulter etabliert. Obwohl die Ergebnisse der anatomischen Endoprothesen bei korrekter Indikationsstellung exzellent sind, stellt die Pfannenlockerung bei diesen Implantaten ein im Langzeitverlauf weiterhin ungelöstes Problem dar. Diese Tatsache und die hervorragenden Resultate der inversen Endoprothese haben dazu geführt, dass in Deutschland seit 2014 jährlich mehr inverse als anatomische Schulterendoprothesen implantiert werden, Tendenz weiterhin steigend.

Abb. 1 a und b:
Fortgeschrittene Defektarthropathie eines rechten Schultergelenks (a) mit einer inversen Endoprothese der Firma Wright/Tornier nach dem Grammont-Konzept versorgt (b).

Einleitung

Die Ziele der inversen Endoprothetik sind Schmerzreduktion, Funktionsverbesserung und Optimierung der Kraft im artifizialen Schultergelenk. Eine sorgfältige präoperative Analyse und Operationsplanung sowie langjährige Erfahrung in der Schulterendoprothetik sind Voraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung.

Biomechanik der inversen Endoprothese

Durch das „Vertauschen“ von Pfanne und Kugel kommt es zu einer stabilen Verlagerung des Drehzentrums und damit zu einer erhöhten Vorspannung des Deltamuskels. Während die ersten Entwicklungen noch von Fehlschlägen mit hohen Lockerungsraten gekennzeichnet waren, hat die inverse Endoprothese seit der Einführung des Grammont-Konzepts (Medialisierung und Kaudalisierung des Drehzentrums) einen Siegeszug angetreten (Abb. 1 a und b). Das Konzept der inversen Endoprothese kompensiert dabei den Verlust von Sehnen bzw. den Zustand einer insuffizienten Rotatorenmanschette und ermöglicht wieder ein aktives Anheben des Armes (Abb. 2a und b).

Klinische Ergebnisse

Heutzutage sind die Indikationen der inversen Endoprothese relativ klar definiert, die Langzeitergebnisse bekannt, und mögliche Komplikationen überwiegend erfolgreich zu behandeln. So besitzt die inverse Endoprothese einen hohen Stellenwert in der Versorgung von degenerativen Erkrankungen, in der Frakturversorgung, bei posttraumatischen Folgezuständen und in der Revisions- und Tumorchirurgie des Schultergelenks. Die inverse Endoprothese ist dabei eine hervorragende Therapieoption für irreparable Rotatorenmanschetten-Massenrupturen (Veränderung oder Verletzung der Sehnenhaube des Oberarmkopfes), fortgeschrittene Defektarthropathien (Risse in den Sehnen der Rotatorenmanschette) und primäre Arthrose im Schultergelenk (Omarthrosen) in Bezug auf Schmerzreduktion, Funktions- und Bewegungsverbesserung. Auch in der primären Frakturversorgung, der Revisions- und Tumorchirurgie profitieren Patienten wesentlich von dieser Therapieform. In Abhängigkeit der zugrundeliegenden Erkrankung wurden Standzeiten von über 90 % nach 10 Jahren dokumentiert. Auch wenn Bewegungsumfänge und Kraft nach circa 8 Jahren etwas nachlassen, bleibt



Prof. Dr. med.
Markus Scheibel

die Patientenzufriedenheit unverändert hoch. Diese ermutigenden Langzeitresultate haben auch dazu beigetragen, dass zunehmend jüngeren Patienten inverse Endoprothesen implantiert werden. Die besten funktionellen Ergebnisse erreichen Patienten mit irreparablen Rotatorenmanschettenrissen, Defektarthropathien und primären Omarthrosen, während Patienten nach Revisionen und Frakturfolgezuständen schlechtere Resultate aufweisen.

Moderne Entwicklungen

Virtuelle Technologien und neue Implantatentwicklungen finden gegenwärtig bereits breitflächig Anwendung, mit dem Ziel, die klinischen und radiologischen Ergebnisse nachhaltig weiter zu verbessern und zugleich die Standzeiten zu verlängern. Aufgrund der Einschränkungen von Standardröntgenbildern und zweidimensionalen CT-Aufnahmen im Rahmen der präoperativen Planung, findet die 3D-Bildgebung zunehmend Anwendung. Komplexe Deformitäten der Schulterpfanne und des Oberarmkopfes können damit genauer und zuverlässiger dargestellt werden. Mithilfe von 3D-Planungssystemen kann der Operateur zudem das zu verwen-

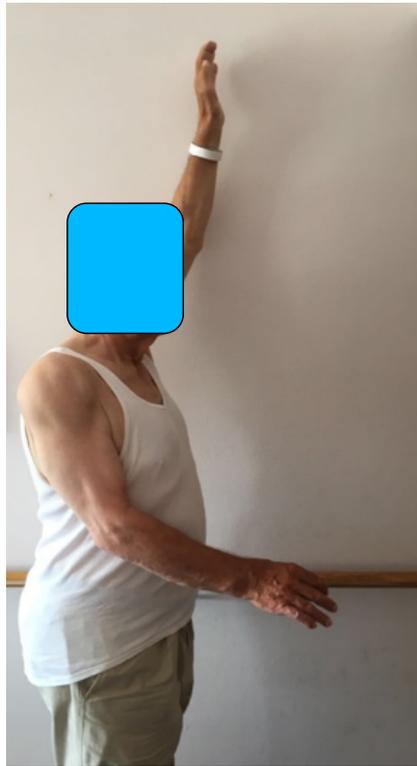


Abb. 2 a und b: 72-jähriger Patient vor (a) und nach Implantation (b) einer inversen Endoprothese der rechten Schulter. Ein komplettes und schmerzfreies Anheben des Armes ist wieder möglich.



AEQUALIS ASCEND™ FLEX
Convertible Shoulder System der Firma
Wright/Tornier

dende Implantat auswählen, die optimale Platzierung festlegen und den zu erwartenden Bewegungsumfang im Vorfeld einschätzen (Abb. 3).

In den letzten Jahren wurden zudem die Implantatdesigns und -konfigurationen modifiziert, um die Funktion zu verbessern, Komplikationen zu reduzieren und knochensparender vorzugehen. Eine Lateralisierung auf Glenoid- und Humerusseite wurde beschrieben, um die Rotationsbewegungen zu verbessern, und das Anschlagen der Endoprothese am Schulterblatthals („Notching“) zu verringern (Abb. 4 a und b). Dieses Konzept der bipolaren Lateralisation führt zu hervorragenden klinischen Ergebnissen, niedrigen Komplikationsraten und geringen Raten von radiographischem „Notching“. Zusätzlich ermöglichen augmentierte Implantate („full-wedge“ Basisplatten) eine einfache Korrektur

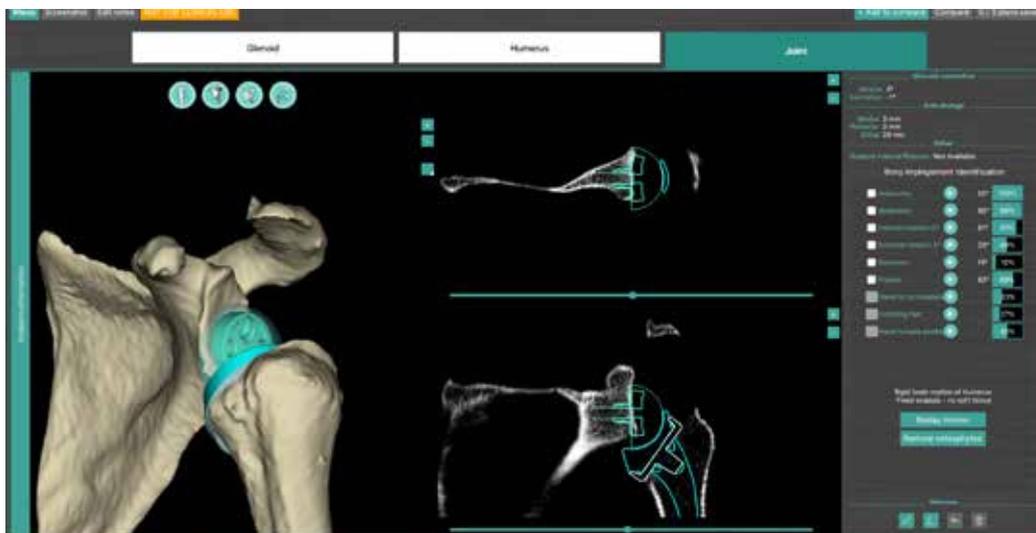


Abb. 3: Moderne 3D-Planungssysteme wie Blueprint (Tornier) ermöglichen die Wahl des geeigneten Implantats und liefern an Hand der knöchernen Geometrie der Schulter sowie der optimalen Platzierung der Endoprothesenkomponenten den zu erwartenden Bewegungsumfang.

Abb. 4 a und b:
Fortgeschrittene Defektarthropathie eines rechten Schultergelenks (a) mit dem einer bipolaren metallischen Lateralisierung durch eine knochensparende inverse Kurzschaftendoprothese versorgt (b).



Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus Scheibel
1. Schulthess Klinik Zürich
Chefarzt Schulter- und Ellbogenchirurgie
Lengghalde 2
8008 Zürich
www.schulthess-klinik.ch

■ Prof. Dr. med. Markus Scheibel
2. Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC)
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Augustenburgerplatz 1
13353 Berlin
www.cmsc.charite.de

Das Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC) der Charité – Universitätsmedizin Berlin ist eines der größten unfallchirurgisch-orthopädischen Centren Deutschlands. An den Standorten Berlin-Mitte und Berlin-Wedding werden jährlich mehr als 8.200 Fälle stationär versorgt. Das Team aus Orthopäden und Unfallchirurgen bietet umfassende konservative und operative Therapien bei Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems.

Prof. Dr. med. Markus Scheibel verfügt über langjährige Erfahrung auf dem Gebiet der Schulter- und Ellbogenchirurgie und ist seit 2015 Präsident der Deutschen Vereinigung für Schulter- und Ellenbogenchirurgie e. V. www.dvse.info

Weitere Informationen

■ Tornier GmbH
Industriestr. 48
Burscheid – D 51399
www.wright.com
www.liftmyarm.com

bzw. Rekonstruktion von Knochenverlusten auf der Pfannenseite (Abb. 5 a und b).

Fazit und Ausblick

Heutzutage ist die inverse Endoprothese aus dem schulterchirurgischen Alltag nicht mehr wegzudenken. Die klinischen Ergebnisse sind hervorragend und reproduzierbar, die Standzeiten beeindruckend. Müssen wir heutzutage davon ausge-

hen, dass inverse Endoprothesen längere Standzeiten zeigen als anatomische Endoprothesen? Eine Überlegung, die auf den zweiten Blick gar nicht mehr so abwegig erscheint. Die kommenden Jahre werden zeigen, ob die verbesserte präoperative Planung und die modernen Weiterentwicklungen die Ergebnisse nachhaltig positiv beeinflussen werden.

Literatur beim Verfasser

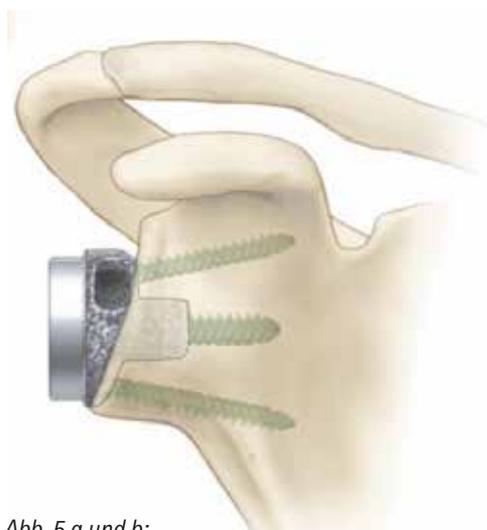


Abb. 5 a und b:
Schemazeichnung (a) und postoperatives Röntgenbild (b) einer metallischen Rekonstruktion eines kranialen Pfannendefekts mit einer „full-wedge“ Basisplatte Aequalis PerFORM Reversed und des Aequalis Ascend Flex Schaftes der Firma Wright/Tornier.

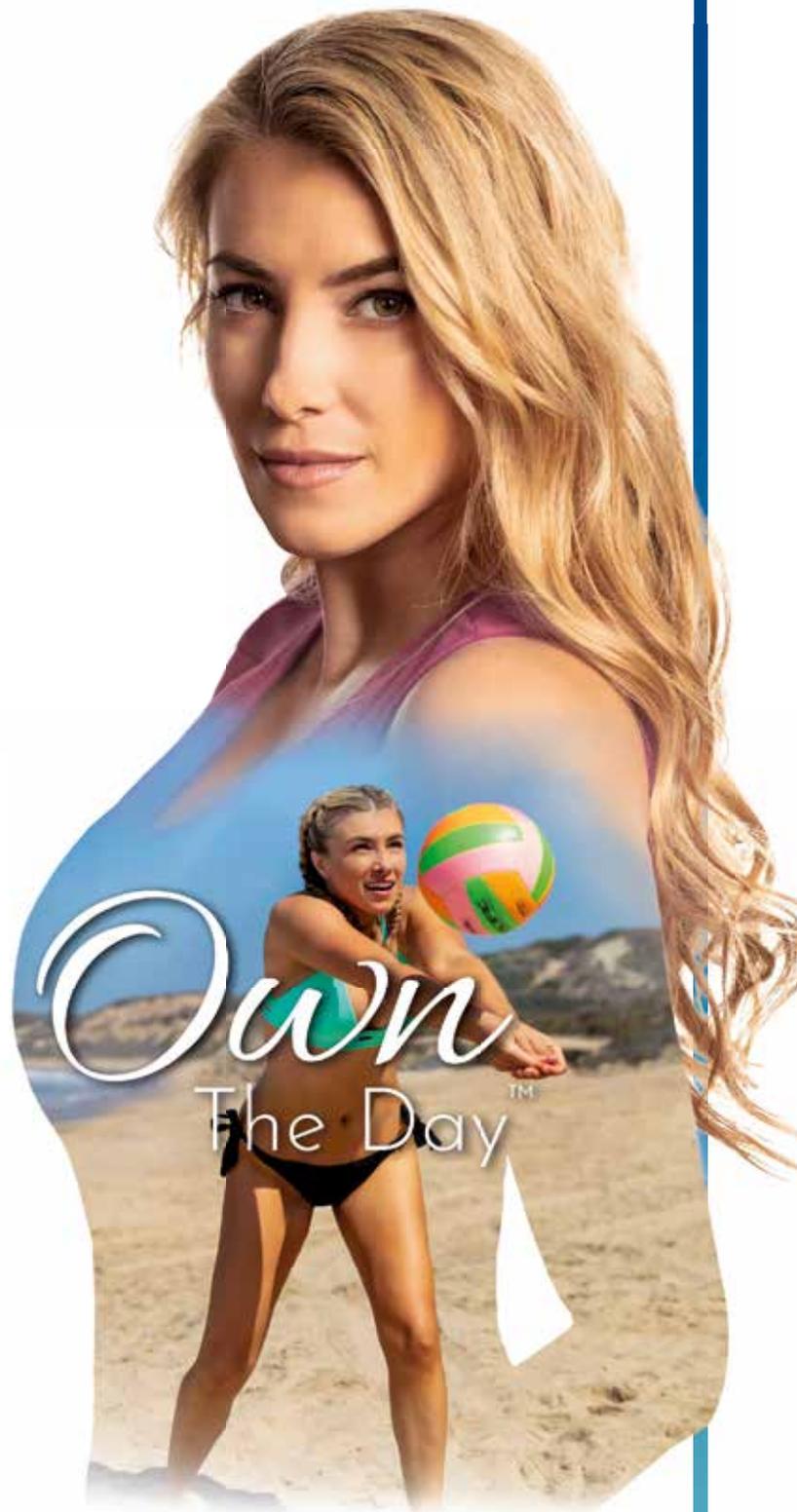


Mehr Leistung
für Ärzt:innen und
Patient:innen seit
über **30 Jahren**.



MENTOR[®] hat seine MemoryGel[®], MemoryGel[®] Xtra und CPG[™] Brustimplantate durch kontinuierliche Partnerschaft mit Chirurgen entwickelt. Diese Partnerschaft hat zu der breiten Palette von Profilen geführt, die wir dem Markt zur Verfügung stellen, um sicherzustellen, dass für jede einzelne **Patientin die richtigen Optionen** zur Verfügung stehen.

Nach **20 Jahren** bahnbrechender klinischer Daten in der Branche, zeigen die Ergebnisse der MENTOR[®] MemoryGel[®] Kernstudie **10 Jahre Sicherheit**, Wirksamkeit und **hohe Patientenzufriedenheit**.*



HIER FINDEN SIE UNS:

Für Ärzt:innen:
www.mentorwwllc.de

Für Patient:innen:
www.mentor-brustimplantate.de

 [breastimplantsbymentorde](https://www.instagram.com/breastimplantsbymentorde)

* Summary of the Safety and Effectiveness of Mentor's MemoryGel[®] Silicone Gel Filled Implants in Patients who are Undergoing Primary Breast Augmentation, Primary Breast Reconstruction, or Revision. 10 Year Core Gel Final Clinical Study Report. April 2013

Ausführliche Indikationen, Kontraindikationen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Verwendung sämtlicher MENTOR[®] Implantate finden Sie im jeweiligen Produktdatenblatt, das mit jedem Produkt mitgeliefert wird, und in den wichtigen Sicherheitsinformationen unter <https://www.jnjmedicaldevices.com/de-DE/mentor-important-safety-information>

157145-201027 DE **MENTOR Deutschland GmbH**, Lilienthalstraße 27-29, DE - 85399 Hallbergmoos

FRÜHE ZEICHEN DER SPINALEN MUSKELATROPHIE (SMA) ERKENNEN

Die SMA ist eine seltene Krankheit, die sich durch Muskelschwäche bemerkbar macht. Sie tritt nur bei etwa 1 von 10.000 Geburten auf. Obwohl sich jeder Säugling individuell entwickelt, sollte auf bestimmte Symptome und Entwicklungsverzögerungen geachtet werden. Treten die folgenden Zeichen bei Kindern bis zu 3 Monaten auf, sprechen Sie mit Ihrem Kinderarzt.



**SOLLTEN SIE DIESE ZEICHEN BEMERKEN,
SPRECHEN SIE MIT IHREM KINDERARZT**

#ZEICHENDER SMA

ZEICHENDERSMA.DE

DE-UNB-20-0088 Erstellungsdatum: Oktober 2020