

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

2. Ausgabe 2021
3,50 Euro



Maligne Tumoren Lokal wirksame Verfahren



■ Neurologie

| Multiple Sklerose
| Narkolepsie



■ C-reaktives Protein

| Biomarker Sepsis
| CRP-Apherese



■ Allergologie

| Beta-Lactoglobulin
| Anaphylaxien

- 3 ■ **Die erworbene Hemmkörper-Hämophilie**
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Dr. med. Georg Goldmann
- 6 ■ **Kutane Lymphome**
Priv.-Doz. Dr. med. Marion Wobser
- 9 ■ **Hepatitis D – Die schwerste Form der chronischen Virushepatitis**
Prof. Dr. med. Marcus-Alexander Wörns
- 12 ■ **Anaphylaxien auf COVID-19 Impfstoffe**
Prof. Dr. med. Ludger Klimek
- 15 ■ **Therapeutischer Einsatz von Kaltplasma**
Prof. Dr. med. Steffen Emmert
- 18 ■ **Lokale Strahlentherapie zur Behandlung von Lebermetastasen**
Dr. med. Jens Czyborra-Brinkmann
- 21 ■ **Medizinisch-physikalische Grundlagen der Radioembolisation mit Ho-166**
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. habil. Robert Freudenberg
- 22 ■ **Multiple Sklerose Therapieoption B-Zell depletierende Antikörper**
Prof. Dr. med. Simon Faissner
Prof. Dr. med. Ralf Gold
- 25 ■ **C-reaktives Protein: Neue Erkenntnisse zu der dunklen Seite dieses prähistorischen Antikörpers**
Dr. med. Wolfgang Ries
- 28 ■ **Sepsis**
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Matthias Gründling
- 31 ■ **Die Narkolepsie**
Prof. Dr. med. Ulf Kallweit
Dr. rer. nat. Annika Triller
- 34 ■ **Saisonale und perinneale Allergie**
Priv. Doz. Dr. Franziska Roth-Walter
Univ.-Prof. Dr. med. Erika Jensen-Jarolim
- 37 ■ **Das trockene Auge**
Prof. Dr. med. Peter Sieg
Dr. med. Maximilian Kurz
- 40 ■ **Die Therapie solider Tumoren mit Elektroporation**
Prof. Dr. med. Karl Aigner
- 43 ■ **Tiefe Hirnstimulation**
Prof. Dr. med. Jens Volkmann
- 46 ■ **Reduktionsplastik und Mastopexie**
Prof. Dr. med. Andree Faridi
- 49 ■ **Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura**
Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga



Liebe Leser,

bösartige Tumoren sind nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache in Deutschland. Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurden bereits 2016 rund 492.000 Krebserkrankungen diagnostiziert. Im Jahre 2019 verstarben laut Informationen des Statistischen Bundesamtes rund 231.300 Menschen an den Folgen einer Krebserkrankung. Ein Fünftel aller Verstorbenen hatte das 65. Lebensjahr noch nicht erreicht.

Der Entstehung von malignen Tumorerkrankungen liegen multifaktorielle Ursachen zugrunde (z. B. virale Infektionen, Umwelttoxine und/oder genetische Disposition). Dabei spielt das Immunsystem eine wesentliche Rolle: Immundefizienzzustände führen zu gestörten körpereigenen Reparaturmechanismen, was das unkontrollierte Zell-Wachstum begünstigen kann. Maligne Tumoren entstehen aus Milliarden entarteter Zellen und infiltrieren destruktiv das umliegende Gewebe. Viele Krebsarten sind mit einer Metastasenbildung assoziiert. Die Behandlung korreliert mit der gestellten Diagnose und besteht aus der operativen Tumorentfernung, gegebenenfalls in Kombination mit Strahlen- und Chemotherapie.

Bei bestimmten Tumoren können dem Patienten lokal begrenzte Therapieoptionen vorgeschlagen werden. Lokal-ablative Verfahren werden gewählt, wenn inoperable Metastasen vorliegen oder wenn der Allgemeinzustand des Patienten eine Resektion nicht erlaubt. Bei der Elektrochemotherapie wird die Verabreichung eines niedrig dosierten Chemotherapeutikums mit einem direkt in den Tumor applizierten elektrischen Impuls kombiniert. Bei der selektiven internen Radiotherapie, einem nuklearmedizinischen Verfahren, bringt der Operateur therapeutisch radioaktive Mikrosphären regionär in die Leber ein.

Diese weniger invasiven lokalen Verfahren ergänzen und erweitern bei verschiedenen Tumorerkrankungen die medikamentös-systemischen und chirurgischen Therapieansätze. Den meisten von einer Krebserkrankung betroffenen Patienten kann heutzutage eine gute Prognose gestellt werden.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

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

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

Prof. Dr. med. K. R. Aigner; Dr. med. J. Czyborra-Brinkmann
Prof. Dr. med. S. Emmert; Prof. Dr. med. A. Faridi
Priv.-Doz. Dr. rer. nat. R. Freudenberg; Dr. med. G. Goldmann
Priv.-Doz. Dr. med. M. Gründling
Prof. Dr. med. E. Jensen-Jarolim; Prof. Dr. med. U. Kallweit
Prof. Dr. med. L. Klimek; Prof. Dr. med. J. A. Kremer Hovinga
Dr. med. M. Kurz; Dr. med. W. Ries
Prof. Dr. med. P. Sieg; Prof. Dr. med. J. Volkmann
Priv.-Doz. Dr. med. M. Wobser; Prof. Dr. med. M.-A. Wörns

Layout

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

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer

Webdesign

Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster | Internetservice

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

Bezug | Verteilung

Lesezirkel
Abonnenen-Service Bonifatius GmbH
christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild

Medias Klinikum Burghausen

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.



Die erworbene Hemmkörper-Hämophilie

Für die von einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie betroffenen Patienten ist eine sichere und zuverlässige Diagnostik unter Umständen lebensrettend, denn die „erworbene Hämophilie A“ ist zwar eine seltene aber sehr gefährliche Erkrankung. Der Körper des Menschen ist grundsätzlich darauf ausgerichtet, sowohl blutende Wunden zu stillen, als auch Verstopfungen der Blutgefäße (Thrombosen oder Embolien) zu vermeiden. Dafür verantwortlich sind die Blutplättchen sowie verschiedene Eiweiße: die sogenannten „Gerinnungsfaktoren“. Bei der erworbenen Hämophilie bilden die Patienten Antikörper gegen die körpereigenen Gerinnungsfaktoren.



Einleitung

Die Antikörper führen dazu, dass das Gerinnungssystem nicht mehr ausreichend funktioniert und selbst kleine Verletzungen oder Traumata schwerste – zum Teil lebensbedrohliche Blutungen – nach sich ziehen können. Somit ist diese Blutgerinnungsstörung eine Autoimmunerkrankung, bei der Patienten Hemmkörper in Form von Auto-Antikörpern gegen einen körpereigenen Gerinnungsfaktor bilden. Am häufigsten treten Antikörper gegen den Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) auf, in sehr seltenen Fällen jedoch auch gegen andere Gerinnungsfaktoren, wie etwa den Faktor IX (FIX), den von-Willebrand-Faktor (VWF), aber auch Kombinationen sind bekannt. Die Erkrankung äußert sich in plötzlich auftretenden, häufig lebensbedrohlichen Blutungen. Die erworbene Hämophilie weist eine jährliche Häufigkeit von etwa zwei Patienten pro einer Million Menschen auf. Männer und Frauen haben das gleiche Risiko zu erkranken; die Hemmkörper-Hämophilie tritt familiär nicht gehäuft auf. Unbehandelt verläuft diese Erkrankung bei mehr als 22 Prozent der Betroffenen tödlich. Deshalb sind eine zügige und sichere Diagnosestellung sowie die entsprechende Behandlung für die Prognose und langfristige Therapie von größter Bedeutung. Anders als bei der angeborenen Hämophilie ist das klinische Bild der erworbenen Hämophilie vielfältig und bei jedem Patienten individuell unterschiedlich. Charakteristische Anzeichen sind anhaltende Blutungen nach Operationen und nach Entbindungen sowie Magen-, Darm- und Blasenblutungen sowie Blutungen in die Bauchhöhle. Typisch sind auch große, flächenhafte Haut- und Weichteilblutungen sowie Muskelblutungen. Gerade die Muskelblutungen können dabei sehr schmerzhaft sein und zu Bewegungsausfällen führen. Gefährlich wird es, wenn man solche Blutungen durch operative Maßnahmen entlasten will, ohne dem betroffenen Patienten vorher Gerinnungsfaktoren gegeben zu haben.

Klinisches Bild

Das klinische Erscheinungsbild einschließlich schwerer Blutungssymptome korreliert meist nicht mit Laborparametern oder dem Antikörpertiter. Da es sich zumeist um ältere Patienten handelt, können andere Grund- und Begleiterkrankungen das klinische Bild zusätzlich verschleiern und die Behandlungsstrategie beeinflussen. Viele ältere betroffene Patienten weisen oftmals auch noch andere Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis oder sogar bösartige Tumoren auf. Oft werden diese Erkrankungen erst im Rahmen der Hemmkörperdiagnostik entdeckt. Allerdings kann eine erworbene Hemmkörper-Hämophilie auch bei jüngeren Menschen auftreten, so zum Beispiel bei Frauen nach der Entbindung, was oftmals fehldiagnostiziert wird. Eine solche Blutung muss unbedingt rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Insbesondere bei plötzlich auftretenden ungewöhnlichen Blutungen sollte sofort an eine erworbene Hämophilie gedacht werden, vor allem wenn es in der eigenen oder der familiären Krankheitsgeschichte des Patienten keinerlei Hinweise auf eine Blutungsneigung gibt. Stark ausgeprägte Blutergüsse, lange anhaltende Blutungen nach operativen Eingriffen, Verletzungen oder Entbindungen oder ein plötzlich auftretender blutiger Urin können erste Hinweiszeichen sein.

Auffällige Symptome bei erworbener Hemmkörper-Hämophilie:

- Hämatome ohne vorausgegangenes Trauma
- Hämatome nach Bagateltraumen
- Hämatome die ungewöhnlich groß sind
- Hämatome ohne Hämatomneigung in der Vergangenheit
- Hämatome ohne die Einnahme prädisponierender Medikamente (z. B. Aspirin, Marcumar, andere Blutverdünner)



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg



Dr. med. Georg Goldmann

Tab. 1:

Neue orale Antikoagulanzen (DOACs) sind direkte Thrombininhibitoren und Faktor Xa-Antagonisten. DOACs werden immer häufiger zur Langzeitantikoagulation bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern oder venösen Thrombembolien eingesetzt. Zu den klassischen Vitamin-K-Antagonisten bieten DOACs einige Vorteile. Monitoring oder Dosisanpassungen zu Therapiebeginn können in der Regel genauso wie die überlappende Einstellung mit Heparin bis zum Erreichen der therapeutischen Wirkung wegen des schnellen Wirkungseintritts der DOACs entfallen.

Beeinflussung des Gerinnungstests durch DOACs			
	Dabigatran FIIa-Inhibitor	Rivaroxaban FXa Inhibitor	Apixaban FXa inhibitor
PT [INR or sec]	↑	↑↑	(↑)
aPTT	↑↑	↑	(↑)
TT	↑↑↑	-	-
Fibrinogen	↓(↓) -	- ↑	- -
Antithrombin (FXa) (FIIa)	- ↑	↑ -	↑ -
FVIII, FIX, FXI, FXII	↓↓	↓	(↓)
FII, FV, FVII, FX	↓	↓↓	(↓)
FXIII - chromogenic	↓	-	-

Fallbeispiel

Die Vorstellung im Notfallzentrum der Klinik erfolgte bei dem älteren Patienten aufgrund einer großflächigen Gesäßblutung unter Therapie mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOACs) nach Sturzereignis. Die ersten Laboruntersuchungen zeigten eine starke Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT), bei unauffälligem Laborwert für die international normalisierte Ratio (INR), einem standardisierten Verfahren zur Prüfung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung. Das direkte orale Antikoagulanzen wurde sofort pausiert. Da direkte orale Antikoagulanzen (DOACs) die meisten herkömmlichen Gerinnungstests (Tab. 1) wie zum Beispiel die international normalisierte Ratio (INR) oder die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) beeinflussen können, wurden zum differentialdiagnostischen Ausschluss möglicher anderer Ursachen für die Hämatomneigung bzw. Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) bei dem Patienten spezielle Gerinnungsuntersuchungen angeschlossen. Hierbei zeigte sich, dass nicht das direkte orale Antikoagulanzen ursächlich für die starke Blutungsneigung war, sondern bei dem Patienten eine sogenannte erworbene Hemmkörper-Hämophilie gegen den Gerinnungsfaktor VIII vorlag. Der Faktor VIII zeigte eine Restaktivität von < 1 %, bei gleichzeitigem Nachweis eines Inhibitors gegen den Faktor VIII von 38 Bethesda-Einheiten/mL.



- Starke Nachblutungsneigung nach kleinen Verletzungen
- Starkes Nasen- oder Zahnfleischbluten

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

Therapieoptionen

Im Falle der akuten, lebensbedrohenden Blutung wird in der Regel umgehend eine blutstillende Therapie mit speziellen Gerinnungsfaktorpräparaten (Tab.2) eingeleitet. Hierzu kommen hochpotente Faktor VIIa und aktivierte Prothrombinkonzentrate sowie ein porcines Faktor VIII-Präparat zur Anwendung. Daneben werden vor allem bei niedrigeren Hemmkörperaktivitäten auch gute Erfolge mit der Anwendung von zumeist aus Plasma gewonnenen Faktor VIII-Präparaten mit hohem von Willebrand-Faktor-Anteil erzielt. Das hat zudem den Vorteil, dass die Faktor VIII-Aktivität gemessen und damit die Therapie individuell gesteuert werden kann. Alle oben genannten Medikamente müssen dem Patienten als Injektion verabreicht werden und führen in der Regel zu einer schnellen Besserung der Blutungssymptomatik. Außerdem wird der Einsatz eines bispezifischen Antikörpers, der schon zur Behandlung der Hämophilie A (mit und ohne Inhibitoren) zugelassen ist, in Fachkreisen diskutiert.

Gleichzeitig versucht man das Immunsystem des Patienten wieder an die eigen-

nen Gerinnungsfaktoren zu gewöhnen bzw. den Hemmkörper mittels starker immunwirksamer Medikamente und ggf. Blutwäschen zu eliminieren. Im Rahmen dieser sogenannten immunsuppressiven Therapie kommen vor allem Cortison-haltige Medikamente sowie zytostatisch wirksame Substanzen aus der Krebstherapie wie z. B. Cyclophosphamid zum Einsatz. Daneben gibt es auch gute Erfolge mit dem Einsatz von Rituximab, einem biotechnologisch hergestellten Antikörper, der als Wirkstoff in der Therapie des Lymphdrüsenkarzinoms Anwendung findet. Im Falle einer nicht lebensbedrohlichen Blutung kann unter enger ärztlicher Kontrolle auch zunächst mit einer der oben genannten reinen immunsuppressiven Therapien begonnen werden. Um die sehr komplizierte und vielfältige Behandlung der erworbenen Hämophilie zu vereinfachen und zu vereinheitlichen, wurden von einer internationalen Forschergruppe Empfehlungen zur Therapie dieser seltenen Erkrankung aufgestellt (International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A, Tiede A. et al. Haematologica 2020, Vol. 105 No. 7 (2020): July, 2020).

Wenn nicht gerade ein bösartiges Tumorgeschehen (Abb.2) die Ursache einer Hemmkörperbildung ist und die Patienten möglichst früh adäquat behandelt werden, sind die Chancen, die Erkrankung heilen zu können relativ gut. Oft ist es aber leider so, dass trotz auffälliger Blutungssymptome viel zu spät an das Vorliegen einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie gedacht wird, weil diese besondere Blutgerinnungsstörung sehr selten und damit relativ unbekannt ist. Um im Falle neu aufgetretener und für den Patienten unerklärlicher Hämatome das Vorliegen eines Hemmkörpers auszuschließen, reichen oft einfache Gerinnungstests,

die auch problemlos und unkompliziert beim Hausarzt durchgeführt werden können. Bei Auffälligkeiten der Untersuchungsergebnisse muss umgehend ein Gerinnungsspezialist, der Hämostaseologe, konsultiert werden. Sollte sich die Diagnose bestätigen, erfordert die Therapie einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie in der Regel aufgrund der Komplexität der Erkrankung als solche als auch der oft älteren Patienten mit vielen Vor- bzw. Begleiterkrankungen eine gemeinschaftliche, interdisziplinäre Betreuung, die in einer Universitätsklinik mit spezieller Expertise und Fachambulanz gewährleistet ist. Abschließend ist noch einmal zu konstatieren, dass eine erworbene Hemmkörper-Hämophilie eine äußerst seltene und nach Diagnostik relativ gut behandelbare Erkrankung ist. Das Wiederauftreten eines Hemmkörpers nach erfolgreicher Therapie ist eher selten, und am häufigsten mit einer dem Hemmkörper zugrundeliegenden Grunderkrankung assoziiert. Insofern sind auch nach Abschluss der Therapie weitere Kontrollen sinnvoll. Die meisten Hämatomate haben jedoch in der Regel eine andere und erklärbare Ursache, insbesondere wenn Patienten ohnehin gerinnungshemmende Medikamente einnehmen.

Das Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums Bonn

Durch das Hämophiliezentrum des Universitätsklinikums Bonn, dass in diesem Jahr sein fünfzigjähriges Bestehen feiert, wurden bisher über 100 Patienten mit einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie behandelt, was angesichts einer sehr seltenen Erkrankung eine große Anzahl von Patienten ist. Das Hämophiliezentrum der Universitätsklinik Bonn ist ein Referenzzentrum für alle seltenen Gerinnungserkrankungen und insbesondere auf die Therapie von Blutungsleiden spezialisiert. Zum Hämophiliezentrum gehört ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle Diagnose- und Therapie-relevanten Gerinnungsparameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnos-

Bei einem niedrigtitrigen Antikörper und/oder messbaren FVIII-Spiegeln könnte auch eine ausreichend hohe Dosis (initial 100 bis 200 IE/kg KG) FVIII gegeben werden, um messbare FVIII-Spiegel zu erreichen und die Blutung zu stoppen .	2 C
Eine hohe FVIII Dosis (initial 100 bis 200 IE/kg KG) kombiniert mit Immunadsorption kann sehr schnell zu einer effizienten Abreicherung des Antikörpers und zu messbaren FVIII-Aktivitäten führen, wird aber nur von wenigen Zentren als First-Line Therapie durchgeführt .	1 B
Rekombinanter Faktor VIIa soll als mittlere initiale Dosis 90 µg/kg KG als Einzelgabe angewendet werden .	1 B
Alternativ soll aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat als mittlere Initialdosis 50 bis 100 IE/kg KG und einer Erhaltungsdosis von 50 bis 100 IE/kg KG alle 6 bis 12 Stunden (Tageshöchstdosis: 200 IE/kg KG) verabreicht werden.	1 B
Alternativ soll rekombinanter porciner Faktor VIII gegeben werden (Initialdosis 200 IE/kg KG, weitere Dosierung nach Laborparameter und klinischem Verlauf).	1 B

Tab. 2:
Quelle: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020 (Seite 133 von 289)

tik (24 Stunden/7 Tage) durchgeführt werden können. Darüber hinaus besteht eine enge Kooperation innerhalb des Klinikums, vor allem mit den internistischen und chirurgischen Kollegen.

Fazit

Eine erworbene Hemmkörper-Hämophilie ist ein seltenes Ereignis; die meisten Hämatomate haben eine andere Ursache. Der Quickwert ist bei den meisten Hemmkörper-Hämophilien normal und somit nicht zum Ausschluss einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie geeignet! Die entscheidende Konstellation manifestiert sich durch einen normalen Quickwert mit isoliert verlängerter aPTT.

Die Durchführung der gezielten Therapie sollte optimalerweise in einem spezialisierten Therapiezentrum erfolgen. Am besten geeignet sind sogenannte „Comprehensive Care Center“ die auf die Behandlung von Blutgerinnungsstörungen spezialisiert sind und somit die entsprechenden personellen und apparativen Voraussetzungen für dieses komplizierte Krankheitsbild bieten.

Literatur beim Verfasser

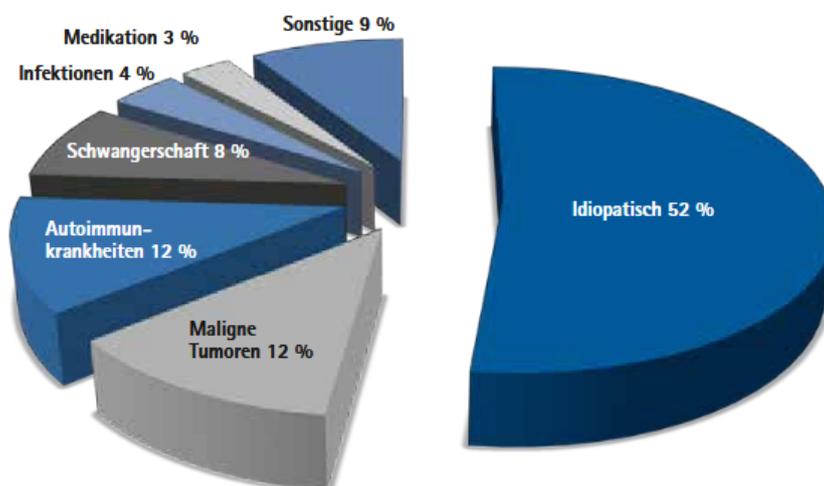


Abb. 2:
Begleiterkrankungen von Patienten mit erworbener Hämophilie (Knoebl P et al. J Thromb Haemost. 2012; 10:622-31)

Informationen

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

■ Weitere Informationen

Deutsche Hämophiliegesellschaft
www.dhg.de
Interessengemeinschaft Hämophilier e.V.
www.igh.info
www.grifols.com

Kutane Lymphome

Zielgerichtete Therapie bei CD30 positiven Entitäten

Fallbericht

Ein 88-jähriger Patient stellte sich 2018 erstmals in unserer Lymphomsprechstunde vor. Seit ca. 2 Jahren habe er langsam progrediente, allenfalls leicht juckende Hautveränderungen bemerkt. Klinisch fanden sich Patches und Plaques < 10 % KOF (Stadium IA) mit histologischer Sicherung als MF. Eine systemische Beteiligung wurde ausgeschlossen. Unter einer Therapie mit topischen Steroiden (Mometasonfluorat-Salbe) sowie einer additiven Lichttherapie (UVB311nm) zeigte sich nach initial gutem Ansprechen im Jahre 2019 ein kutaner Progress mit erstmaligem Auftreten einzelner solitärer Tumorknoten (Stadium IIB). Da sich unter einer Systemtherapie mit Methotrexat ein deutlicher Progress mit multiplen kutanen Tumoren zeigte, wurde auch in Anbetracht einer histologisch verifizierten großzelligen Transformation mit deutlicher CD30-Expression >60 % eine Systemtherapie mit BV eingeleitet. Nach 3 Gaben BV in einer Dosierung von 1,8 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen zeigte sich eine klinische Remission sämtlicher vormaliger Tumoren. Auch histologisch fanden sich keine sicheren Hinweise auf Restinfiltrate der Mycosis fungoides sämtlicher biopsierter Indexläsionen. Anamnestische oder klinische Hinweise auf eine Neuropathie ergaben sich nicht. In partizipativer Entscheidungsfindung gemeinsam mit dem Patienten und seinen Angehörigen wurde angesichts der kompletten Remission die Therapie mit BV beendet und eine Erhaltungstherapie mittels niedrig-dosiertem Bexaroten sowie intermittierender Anwendung mit topischen Steroiden begonnen. Unter diesem Therapieregime weist der Patient bei guter laborchemischer und klinischer Verträglichkeit lediglich einzelne Patches <10 % Körperoberfläche auf. Neue Tumoren sind seit Beendigung der Therapie mit BV vor nun mittlerweile 7 Monaten nicht aufgetreten. Der Patient stellt sich bei gutem Allgemeinzustand in vierteljährlichen Intervallen in unserer Lymphomsprechstunde vor.

Kutane Lymphome sind seltene Tumoren des blutbildenden Systems, welche klinisch, histologisch und prognostisch differente Subtypen umfassen.^(1,2) Zumeist handelt es sich um T-Zell-Lymphome, zu denen die Mycosis fungoides (MF) und das Sézary-Syndrom (SS) zählen.



Priv.-Doz. Dr. med.
Marion Wobser

1. Einleitung

Das SS ist gekennzeichnet durch eine diffuse Lymphominfiltration der gesamten Haut mit universeller Rötung (Erythrodermie) sowie einer Blut- und häufig auch Lymphknotenbeteiligung. Bei der MF finden sich in frühen Krankheitsstadien erythematöse Patches und Plaques (Abbildung 1 a), welche im Verlauf ebenfalls flächig konfluieren können. Auch wenn eine Heilung in der Regel nicht zu erreichen ist, sind frühe Krankheitsstadien der MF mit limitierten Patches und Plaques meist über Jahre und Jahrzehnte mit den zur Verfügung stehenden Therapieformen gut kontrollierbar, und die Prognose ist in diesen Stadien im Gegensatz zum SS sehr gut.^(3,4) Mit Fortschreiten der Erkrankung und zunehmender Hautinfiltration durch die neoplastischen Lymphomzellen können sich auch Tumoren ausbilden (Abbildung 1 b). Insbesondere das Vorliegen einer großzelligen Transformation, welche häufig mit einer CD30-Expression assoziiert ist, indiziert einen negativen prognostischen Vordersagewert.^(4,5)

Eine Expression von CD30 bei kutanen Lymphomen ist ansonsten (namensgebend) charakteristisch für die CD30-positiven lymphoproliferativen Erkrankungen.⁽⁶⁾ Zu dieser Lymphom-Kategorie zählt zum einen das primär kutane großzellig-anaplastische T-Zell-Lymphom (cALCL), welches charakterisiert ist durch meist solitäre kutane Tumoren (Abbildung 2 a) ohne – für eine MF typische – Patches und Plaques. Beim cALCL findet sich histologisch als *conditio sine qua non* eine starke und

konsistente Expression von CD30 durch die Tumorzellen (Abbildung 2 b). Die Prognose des cALCL ist insgesamt gut, auch im Falle einer (seltenen) nodalen Disseminierung.⁽⁷⁾ Auch die Lymphomatoide Papulose (LyP) weist eine pathognomonische CD30-Expression durch das Lymphominfiltrat auf. Klinisch finden sich bei der LyP allerdings spontan abheilende kleine Papeln (Abbildung 2 c) mit indolentem Krankheitsverlauf, sodass diese typische Klinik eine Abgrenzung von dem Tumorstadium einer MF oder einem cALCL ermöglicht. Zudem weist die LyP histologisch ein meist ausgeprägtes entzündliches Begleitinfiltrat auf. Zu beachten ist bei der LyP eine gehäufte Assoziation mit (meist hämatologischen) Zweitneoplasien, wobei überwiegend eine Assoziation mit einer MF oder einem cALCL beschrieben wurde.^(8,9)

Eine hinsichtlich Expressionsstärke und -frequenz meist deutlich variabelere Positivität von CD30 lässt sich auch in anderen Lymphomsubtypen detektieren; eine mögliche prognostische Bedeutung der CD30-Expression ist bis dato unklar.^(10,11)

2. Das Oberflächenmolekül CD30

CD30 (TNFRSF8) ist ein Transmembranrezeptor, welcher zur Familie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren (TNFR) gehört.^(12,13) Neben einem positiven Nachweis von CD30 auf aktivierten B- und T-Zellen findet sich eine Expression insbesondere beim Morbus Hodgkin, beim systemischen ALCL und weiteren hämatologischen und soliden Tumoren sowie auch – wie illustriert – bei kutanen Lymphomen. Am bes-



Abb. 1: Mycosis fungoides (MF) mit Patches und Plaques (a) sowie Tumoren (b).

ten sind sowohl die Regulation von CD30 als auch dessen intrazelluläre downstream Effekte beim Morbus Hodgkin und dem systemischen ALCL erforscht. Nach Aktivierung des CD30-Rezeptors und Trimerisierung erfolgt eine intrazelluläre Signalgebung via TNFR-assoziiierter Faktoren und nachgeschalteter Signalwege (NFKB, MAPK), wobei in Abhängigkeit vom jeweiligen Zellkontext und weiterer Stimuli zelluläres Überleben und Proliferation entweder verstärkt oder gehemmt werden können.⁽¹³⁾ Die Expression und Heraufregulation von CD30 an der Zelloberfläche kann durch verschiedene Mechanismen wie z. B. durch virale Infektion (EBV, HTLV-1), exogene Stimuli oder eine aberante intrazelluläre Signalgebung mit onkogenen Alterationen induziert werden.^(14,15) Bisher sind in kutanen Lymphomen die molekularen Ursachen für die heterogene CD30-Expression und die nachgeschaltete intrazelluläre Signalgebung nicht entschlüsselt.

3. CD30 als therapeutische Zielstruktur

Patienten mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien der MF oder des SS haben – bei deutlich reduzierter Lebensqualität – meist eine Lebenserwartung von nur wenigen Jahren. Remissionen unter etablierten Medikamenten wie Methotrexat oder Bexaroten währen insbesondere in der Rezidivsituation oft nur kurz, und eine Heilung ist selbst durch aggressive Therapieschemata meist nicht zu erreichen. Zudem ist aufgrund eines erhöhten Infektrisikos mit septischen Komplikationen u.a. auf dem Boden der Hautbarrierestörung oder superinfizierten ulzerierten Tumoren, welche eine entsprechende Eintrittspforte für Keime bilden, eine hohe therapieassoziierte Letalität gegeben. Auf der Suche nach verträglichen sowie besser und nachhaltig wirksamen innovativen Substanzen haben sich mittels einer genaueren immunphänotypischen Charakterisierung und zunehmenden Entschlüsselung der molekularen Grundlagen kutaner T-Zell-Lymphome in den letzten Jahren innovative Konzepte für zielgerichtete und individualisierte Therapiestrategien ergeben.

So konnten die therapeutischen Möglichkeiten mit der Entwicklung von Behandlungsstrategien, welche das Oberflächenmolekül CD30 als therapeutische Zielstruktur nutzen, deutlich verbessert werden.

Erste klinische Studien mit unkonjugierten CD30-Antikörpern erzielten gemischte Therapieerfolge bei vorwiegend systemischen CD30-positiven hämatologischen Neoplasien. Teilweise waren bei diesen Studien auch bereits Patienten mit kutanen Lymphomen (MF, cALCL, LyP, peripheres T-Zell-Lymphom (PTCL)) eingeschlossen. Basierend auf diesen Erfahrungen wurde nachfolgend das konjugierte CD30-Immunotoxin Brentuximab vedotin (BV) entwickelt und in klinischen Studien weiter evaluiert.

BV ist ein Konjugat, bei welchem an den monoklonalen CD30-Antikörper (cAC10) mittels eines Peptid-linkers das Spindelgift Monomethylauristatin E (MMAE) gebunden ist. Nach Rezeptorbindung wird der Komplex internalisiert und intrazellulär in den Lysosomen das Spindelgift von dem Antikörper abgespalten. Somit kann das Medikament nicht nur eine Antikörper-abhängige Zytotoxizität vermitteln, sondern auch als Chemotherapeutikum vorzugsweise lokal di-

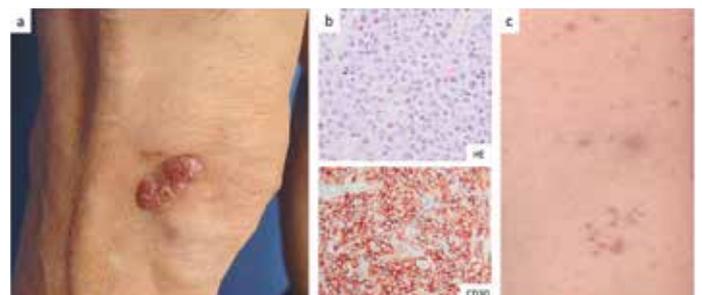
rekt im Tumor wirken.⁽¹⁶⁾ So werden dem nach Tumorzelltod freigesetzten MMAE auch Effekte auf umgebende CD30-negative neoplastische Zellen sowie das Tumormikromilieu zugeschrieben (bystander-Effekt).^(17,18)

In der randomisierten klinischen Zulassungsstudie (ALCANZA) erwies sich BV bei CD30-positiven Hautlymphomen der T-Zell-Reihe (MF, cALCL) hinsichtlich der Ansprechraten und des progressionsfreien Überlebens dem Vergleichsarm (physician's choice: Methotrexat oder Bexaroten⁽¹⁹⁾) signifikant überlegen. Die Therapie mit BV erfolgte bei adäquater Verträglichkeit und Tumoransprechen in einer Dosierung von 1,8 mg/kg Körpergewicht alle 3 Wochen für insgesamt 16 Zyklen. Die mindestens 4 Monate währende Gesamtansprechraten (ORR4) betrug bei Patienten in dem mit BV behandelten Arm 56,3 % versus 12,5 % im Vergleichsarm. Besonders hohe Ansprechraten mit einer ORR4 von 75 % waren in der Kohorte der Patienten mit cALCL zu verzeichnen. Im Jahre 2017 wurde das Immunotoxin BV (Adcetris®) in Deutschland für alle CD30-positiven kutanen T-Zell-Lymphome zugelassen. Allerdings konnte nur ein Teil der kutanen T-Zell-Lymphome im Rahmen der ALCANZA-Studie behandelt werden, da das primäre Einschlusskriterium der Studie eine CD30-Expression von $\geq 10\%$ der Tumorzellen war und zudem nur Patienten mit MF und cALCL, nicht aber mit SS, LyP oder PTCL eingeschlossen waren.

Diese speziellen Konstellationen wurden allerdings in weiteren klinischen Studien der Phase II adressiert.^(20,22) In Analogie zum cALCL mit entsprechend starker und konsistenter CD30-Expression wiesen auch Patienten mit LyP (teils in Assoziation mit einer MF oder einem cALCL) exzellente Ansprechraten gegenüber BV innerhalb weniger Wochen auf. Die Ansprechdauer betrug bei Patienten mit LyP allerdings nur 26 Wochen im Vergleich zu 32 Wochen bei der MF/SS. Interessant und von unmittelbar therapieentscheidender Relevanz ist, dass sich bei Patienten mit MF/SS auch bei niedriger CD30-Expression $< 10\%$ eine analoge Ansprechraten von 50 % im Vergleich zu der Gruppe mit $> 50\%$ CD30-Expression im Tumorgewebe zeigte.⁽²⁰⁾ Bei sehr geringer CD30-Expression von $< 5\%$ ist allerdings die Wahrscheinlichkeit, ein klinisches Ansprechen zu erreichen, niedriger als bei höheren CD30-Expressionswerten.⁽²²⁾

Aufgrund der bekannten Neurotoxizität von MMAE, einem Spindelgift, überrascht es nicht, dass die pharmakologische Hauptnebenwirkung von BV in einer Nervenschädigung liegt. Diese tritt in Abhängigkeit von der kumulativen Dosis bei mehr als der Hälfte der behandelten Patienten auf und zwingt je nach Symptomatik nicht selten zur Therapiemodifikation (Pause/Intervallverlängerung, Dosisreduktion) oder zum Therapieabbruch. Dennoch konnte in der ALCANZA-Studie gezeigt werden, dass die mittels verschiedener Messmethoden (z. B. Skindex-29 Fragebogen) erfasste Lebensqualität bei den mit BV behandelten Patienten eine deutlichere Besserung erzielte als im Ver-

Abb.2: a. Kutanes großzelliges anaplastisches T-Zell-Lymphom (cALCL) mit großem solitären Tumor.
b. Histologisch zeigen sich blastäre Tumorzellen mit starker Expression von CD30.
c. Kleine Papeln mit spontaner Abheilungstendenz bei einer lymphomatoiden Papulose.



gleichsarm. Die Verbesserung der Lebensqualität unter einer Therapie mit BV erwies sich dabei als weitgehend unabhängig von dem Auftreten einer Neuropathie⁽²³⁾. Meist ist die Neuropathie je nach Ausprägung nach Pausieren bzw. Absetzen der Therapie wieder vollständig reversibel oder bessert sich zumindest im Verlauf deutlich.

4. Ausblick

Der Zulassungsstatus von BV in Deutschland umfasst die Zweitlinienbehandlung aller CD30-positiver kutaner T-Zell-Lymphome. In klinischen Studien ist bisher neben der MF, dem SS und den CD30-positiven Lymphoproliferationen die Effektivität in (kutanen) peripheren

T-Zell-Lymphomen evaluiert. Aufgrund einer nachgewiesenen Expression von CD30 auch in weiteren Lymphomsubtypen könnte eine Behandlung mit BV auch bei diesen eine attraktive Therapieoption sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn aufgrund der Seltenheit der jeweiligen Entität nur wenige erprobte Therapiemodalitäten zur Verfügung stehen bzw. sich in der Vergangenheit als ineffektiv oder nur von kurzer Remissionsdauer erwiesen haben, jedoch ein aggressiver biologischer Verlauf der Lymphomerkkrankung bekannt ist. Vor diesem Hintergrund sind therapeutische Erfolge von BV auch beim aggressiv verlaufenden Gammadelta-T-Zell-Lymphom⁽²⁴⁾ oder beim aggressiven CD8-positiven epidermotropen T-Zell-Lymphom⁽²⁵⁾ berichtet worden.

5. Literatur

1. Wobser M, Goebeler M. [Cutaneous lymphomas : Clinical presentation - diagnosis - treatment]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2019;70(10):815-30.
2. Willemze R, Cerroni L, Kempf W, Berti E, Facchetti F, Swerdlow SH, et al. The 2018 update of the WHO-EORTC classification for primary cutaneous lymphomas. *Blood*. 2019;133(16):1703-14.
3. Scarisbrick JJ. Prognostic factors in mycosis fungoides: international advances in the validation of prognostic indices. *The British journal of dermatology*. 2017;176(5):1129-30.
4. Scarisbrick JJ, Prince HM, Vermeer MH, Quaglino P, Horwitz S, Porcu P, et al. Cutaneous Lymphoma International Consortium Study of Outcome in Advanced Stages of Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome: Effect of Specific Prognostic Markers on Survival and Development of a Prognostic Model. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3766-73.
5. Arulogun SO, Prince HM, Ng J, Lade S, Ryan GF, Blewitt O, et al. Long-term outcomes of patients with advanced-stage cutaneous T-cell lymphoma and large cell transformation. *Blood*. 2008;112(8):3082-7.
6. Kempf W, Kerl K, Mitteldorf C. Cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders-clinical and histopathologic features, differential diagnosis, and treatment. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2018;37(1):24-9.
7. Kempf W, Pfaltz K, Vermeer MH, Cozzio A, Ortiz-Romero PL, Bagot M, et al. EORTC, ISCL, and USCLC consensus recommendations for the treatment of primary cutaneous CD30-positive lymphoproliferative disorders: lymphomatoid papulosis and primary cutaneous anaplastic large-cell lymphoma. *Blood*. 2011;118(15):4024-35.
8. Melchers RC, Willemze R, Bekkenk MW, de Haas ERM, Horvath B, van Rossum MM, et al. Frequency and prognosis of associated malignancies in 504 patients with lymphomatoid papulosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology : JEADV*. 2020;34(2):260-6.
9. Melchers RC, Willemze R, Vermaat JSP, Jansen PM, Daniëls LA, Putter H, et al. Outcomes of rare patients with a primary cutaneous CD30+ lymphoproliferative disorder developing extracutaneous disease. *Blood*. 2020;135(10):769-73.
10. Wehkamp U, Mitteldorf C, Stendel S, Stranzenbach R, Nicolay JP, Wobser M. Most rare subtypes of cutaneous lymphoma display variable CD30 expression. Analysis of the German Cutaneous Lymphoma Network. 2021.
11. Kampa F, Mitteldorf C. A review of CD30 expression in cutaneous neoplasms. *Journal of cutaneous pathology*. 2020.
12. Dürkop H, Latza U, Hummel M, Eitelbach F, Seed B, Stein H. Molecular cloning and expression of a new member of the nerve growth factor receptor family that is characteristic for Hodgkin's disease. *Cell*. 1992;68(3):421-7.
13. van der Weyden CA, Pileri SA, Feldman AL, Whisstock J, Prince HM. Understanding CD30 biology and therapeutic targeting: a historical perspective providing insight into future directions. *Blood Cancer J*. 2017;7(9):e603.
14. Watanabe M, Sasaki M, Itoh K, Higashihara M, Umezawa K, Kadin ME, et al. JunB induced by constitutive CD30-

extracellular signal-regulated kinase 1/2 mitogen-activated protein kinase signaling activates the CD30 promoter in anaplastic large cell lymphoma and reed-sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Cancer Res*. 2005;65(17):7628-34.

15. Boddicker RL, Kip NS, Xing X, Zeng Y, Yang ZZ, Lee JH, et al. The oncogenic transcription factor IRF4 is regulated by a novel CD30/NF-κB positive feedback loop in peripheral T-cell lymphoma. *Blood*. 2015;125(20):3118-27.

16. Francisco JA, Cerveny CG, Meyer DL, Mixan BJ, Klusman K, Chace DF, et al. cAC10-vcMMAE, an anti-CD30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity. *Blood*. 2003;102(4):1458-65.

17. Hansen HP, Trad A, Dams M, Zigrino P, Moss M, Tator M, et al. CD30 on extracellular vesicles from malignant Hodgkin cells supports damaging of CD30 ligand-expressing bystander cells with Brentuximab-Vedotin, in vitro. *Oncotarget*. 2016;7(21):30523-35.

18. Schönberger S, van Beekum C, Götz B, Nettersheim D, Schorle H, Schneider DT, et al. Brentuximab vedotin exerts profound antiproliferative and pro-apoptotic efficacy in CD30-positive as well as cocultured CD30-negative germ cell tumour cell lines. *J Cell Mol Med*. 2018;22(1):568-75.

19. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM, Dummer R, Scarisbrick J, Quaglino P, et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10094):555-66.

20. Duvic M, Tetzlaff MT, Gangar P, Clos AL, Sui D, Talpur R. Results of a Phase II Trial of Brentuximab Vedotin for CD30+ Cutaneous T-Cell Lymphoma and Lymphomatoid Papulosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3759-65.

21. Lewis DJ, Talpur R, Huen AO, Tetzlaff MT, Duvic M. Brentuximab Vedotin for Patients With Refractory Lymphomatoid Papulosis: An Analysis of Phase 2 Results. *JAMA Dermatol*. 2017;153(12):1302-6.

22. Kim YH, Tavallae M, Sundram U, Salva KA, Wood GS, Li S, et al. Phase II Investigator-Initiated Study of Brentuximab Vedotin in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome With Variable CD30 Expression Level: A Multi-Institution Collaborative Project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(32):3750-8.

23. Dummer R, Prince HM, Whittaker S, Horwitz SM, Kim YH, Scarisbrick J, et al. Patient-reported quality of life in patients with relapsed/refractory cutaneous T-cell lymphoma: Results from the randomised phase III ALCANZA study. *Eur J Cancer*. 2020;133:120-30.

24. Lastrucci I, Grandi V, Gozzini A, Vannucchi M, Kovalchuk S, Santucci M, et al. Complete remission with brentuximab vedotin in a case of primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *International journal of dermatology*. 2021.

25. Cyrenne BM, Subtil A, Girardi M, Foss F. Primary cutaneous aggressive epidermotropic cytotoxic CD8(+) T-cell lymphoma: long-term remission after brentuximab vedotin. *International journal of dermatology*. 2017;56(12):1448-50.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med.

Marion Wobser

Klinik und Poliklinik für Dermatologie,

Venerologie und Allergologie

Universitätsklinikum Würzburg

Josef-Schneider-Str. 2

97080 Würzburg

www.ukw.de/hautklinik

■ Weitere Informationen

Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V.

Thomas-Mann-Straße 40

53111 Bonn

www.leukaemie-hilfe.de

Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG

Jägerstr. 27

10117 Berlin

www.takeda-onkologie.de/

brentuximab-vedotin

Hepatitis D

Die schwerste Form der chronischen Virushepatitis



Das Hepatitis D Virus (HDV) ist ein inkomplettes, einzelsträngiges RNA-Virus, welches das Hüllprotein (HBs-Antigen bzw. HBsAg) des Hepatitis B Virus (HBV) zur Replikation benötigt, so dass eine HDV-Infektion nur in Verbindung mit einer HBV-Infektion vorkommen kann. Es wird angenommen, dass weltweit ca. 5 % der chronisch HBV-Infizierten (ca. 250–290 Millionen Menschen) mit HDV koinfiziert sind, so dass von mind. 12 Millionen Betroffenen ausgegangen werden kann. Neuere Schätzungen gehen sogar von bis zu 70 Millionen Betroffenen aus, basierend auf einer anzunehmend hohen Dunkelziffer, da häufig nicht auf HDV getestet wird.

Insgesamt wird die HDV-Infektion als schwerwiegendste Form der chronischen Virushepatitis angesehen und ist mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose (80 % innerhalb von 30 Jahren), eines Leberversagens (Leberdekompensation) und eines hepatozellulären Karzinoms (HCC, Leberkrebs) vergesellschaftet.

Einleitung

HDV kommt endemisch in West- und Zentralafrika, Südamerika, Zentralasien (vor allem der Mongolei), dem Mittleren Osten und Osteuropa vor. Die Übertragung erfolgt wie bei HBV parenteral über Blut (z. B. durch sexuelle Kontakte, die gemeinsame Nutzung von Zahnbürsten und Rasierern bzw. von Nadeln und Spritzen bei intravenösem Drogenkonsum). Auch unzureichend desinfizierte medizinische Geräte (z. B. auch im Rahmen von Piercing oder einer Tätowierung) oder unzureichend getestete Blutprodukte stellen ein Risiko dar. In Hochendemiegebieten spielt vor allem die intrafamiliäre und iatrogene Übertragung (aufgrund eingeschränkter Hygiene) eine wichtige Rolle. In Deutschland hat HDV eine niedrige Prävalenz, ist jedoch u.a. infolge von Migration und im Setting von intravenösem Drogenkonsum von klinischer Relevanz. Insgesamt trägt vor allem eine unzureichende Immunisierung gegen HBV zur Ausbreitung von HDV bei; umgekehrt schützt eine Vakzinierung gegen HBV auch effektiv gegen HDV.

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt wird die Simultaninfektion (gleichzeitige Infektion mit HBV und HDV) von der Superinfektion unterschieden. Bei letzterer erfolgt die HDV-Infektion additiv zu einer

bereits bestehenden chronischen HBV-Infektion. Im Gegensatz zur Simultaninfektion kommt es im Rahmen der Superinfektion fast immer zu einer Chronifizierung (>90 % vs. <5 %). Auch schreitet die Erkrankung in diesem Fall deutlich schneller voran.

Testung auf HDV

Aufgrund des rasch progredienten und schlechten Verlaufs der HDV-Infektion, sollte bei jedem HBsAg-positiven Patienten (Nachweis einer bestehenden HBV-Infektion) zumindest einmal ein HDV-Antikörpertest durchgeführt werden. Bei positivem Antikörpertest sollte der Betroffene auf HDV-RNA hin untersucht werden. Wird HDV-RNA nachgewiesen, handelt es sich um eine aktive und damit zumeist chronische HDV-Infektion. Oft ist die HBV-DNA bei diesen Patienten nur niedrig-virämisch oder sogar nicht nachweisbar. Ist keine HDV-RNA nachweisbar, ist die Infektion ausgeheilt. Zu beachten ist, dass im Rahmen einer akuten HDV-Infektion der Antikörpertest initial noch negativ sein kann, so dass bei entsprechender Anamnese (Hinweis auf eine kürzlich erfolgte Infektion) direkt eine Untersuchung auf HDV-RNA erfolgen sollte.

Behandlung der chronischen HBV-Infektion und bisherige Behandlungsmöglichkeiten bei chronischer HDV-Infektion (Hepatitis Delta)

Um die Entwicklung einer Leberzirrhose, eines Leberversagens bzw. eines HCCs zu vermeiden, ist die chronische HBV-Infektion in Abhängigkeit vom Grad



Prof. Dr. med. Marcus-Alexander Wörns

der Leberschädigung (Fibrose bzw. bereits eingetretene Zirrhose), von der Höhe der Viruslast (HBV-DNA) und der Höhe der Leberwerte (insbesondere GPT/ALT) behandlungsbedürftig. Therapeutisch werden zumeist Nukleosid- bzw. Nukleotidanaloga (NUCs, z. B. Entecavir oder Tenofovir) eingesetzt, die die HBV-Replikation hocheffektiv und vor allem auch sehr nebenwirkungsarm hemmen. Allerdings führen diese oral verabreichten antiviralen Medikamente nur äußerst selten zu einer funktionellen Ausheilung der chronischen HBV-Infektion (HBs-Ag Verlust bzw. HBs-Serokonversion) und stellen daher bei den meisten Patienten eine Dauertherapie dar. Im Gegensatz hierzu ist unter einer Therapie mit pegyliertem Interferon-alpha (PEG-IFN- α), über 48 Wochen subkutan (s.c.) appliziert, bei einigen wenigen Patienten mit entsprechender Indikation auch eine funktionelle Ausheilung der HBV-Infektion möglich. In Bezug auf eine Interferon-Therapie bestehen jedoch eine Reihe von Kontraindikationen (z. B. dekompensierte Leberzirrhose oder bestimmte psychiatrische Vorerkrankungen). Auch wird die Behandlung von vielen Patienten nicht gut

tienten bei entsprechender Indikation die Möglichkeit einer Lebertransplantation.

Bulevirtid als erste zugelassene Therapie bei chronischer HDV-Infektion

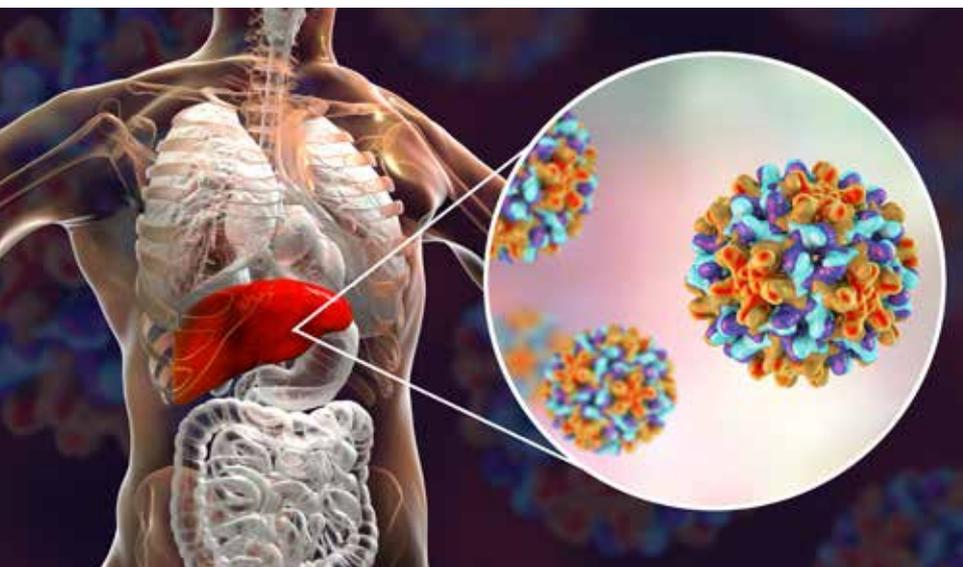
Mit dem Wirkstoff Bulevirtid (vormals Myrcludex B) wurde im Sommer 2020 erstmals ein antivirales Medikament gegen HDV von der EMA (European Medicines Agency) zugelassen. HBV und HDV gelangen über den Gallensäuren-Kotransporter NTCP (Natriumtaurocholat-cotransportierendes Polypeptid) via Bindung der N-terminalen Domäne des großen HBV Hüllproteins (L-HBsAg) in die Leberzelle (Hepatozyt). Bulevirtid ist ein lineares, chemisch synthetisiertes Peptid, welches aus (47 Aminosäuren) der N-terminalen Domäne des L-HBsAg stammt und myristoyliert ist. Es entfaltet seine antivirale Wirkung, indem es an NTCP bindet, den Transporter damit blockiert, so dass keine Bindungsmöglichkeit mehr für HBV und HDV besteht. Damit ist keine weitere Infektion von Hepatozyten und damit keine Virusausbreitung mehr möglich. Aufgrund seines Wirkmechanismus wird Bulevirtid als sogenannter Entry-Inhibitor (Eintrittsinhibitor) bezeichnet. Bulevirtid ist laut Fachinformation zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer HDV-Infektion (HDV-RNA positiv) und kompensierter Lebererkrankung (also nicht bei dekompensierter Leberzirrhose) zugelassen und wird einmal täglich in der Dosierung von 2 mg subkutan mit einem Injektionsvolumen von 1 ml appliziert. Hilfsmittel zur Auflösung des Pulvers und zur Injektion (z. B. Einmalkanülen und -spritzen) müssen dem Patienten entsprechend rezeptiert werden.

Grundlage der Zulassung waren vor allem die Ergebnisse zweier Phase II Studien. Aufgrund der konsekutiv aktuell noch eigenschränkten Datenlage, handelt es sich zunächst um eine sogenannte bedingte Arzneimittelzulassung (conditional marketing authorisation). Im Rahmen der bisherigen Studien wurde Bulevirtid u. a. auch in Kombination mit Tenofovir untersucht. Dies ist wichtig, da die gleichzeitige Gabe eines NUCs aufgrund der HBV-Infektion im klinischen Alltag oftmals indiziert ist.

Zunächst wurde Bulevirtid (2, 5 oder 10 mg) in Kombination mit Tenofovir im Rahmen einer multizentrischen, offenen, randomisierten Phase II Studie untersucht. Nach 24 Wochen Therapie war bei 55 von 90 Patienten (50,0-76,7 % je nach Dosierung) ein linearer Abfall der HDV-RNA um $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml bzw. keine HDV-RNA mehr nachweisbar, im Gegensatz zu einem einzigen von 28 Patienten (3,6 %) unter einer Tenofovir Monotherapie. Nach Beendigung der Therapie kam es in allen Bulevirtid Behandlungsarmen zu einem Wiederanstieg der HDV-RNA. In einer weiteren Phase II Studie wurde eine Bulevirtid Monotherapie (2 mg) über einen längeren Behandlungszeitraum von 48 Wochen durchgeführt und mit einer Behandlung bestehend aus Bulevirtid (2 oder 5 mg) in Kombination mit PEG-IFN- α bzw. einer PEG-IFN- α Monotherapie verglichen. Unter der Bulevirtid Monotherapie

vertragen (u. a. grippeähnliche Symptome, Blutbildveränderungen, psychische Nebenwirkungen).

PEG-IFN- α wurde bislang auch zur Behandlung der chronischen HDV-Infektion eingesetzt, allerdings handelt es sich hierbei um einen Off-Label-Use, da keine Zulassung in Bezug auf die HDV-Infektion vorliegt. Unter einer Therapie über 48 Wochen kann bei ca. 25-40 % der Patienten ein längerfristiges Therapieansprechen (negative HDV-RNA 6 Monate nach Therapieende) verzeichnet werden, jedoch kommt es bei vielen Patienten, die initial auf die Therapie angesprochen haben, zu einem Relapse der Erkrankung, insbesondere häufig auch erst im späteren Verlauf. Eine Verlängerung der Therapiedauer auf 96 Wochen bzw. die Hinzunahme eines NUCs (z. B. Adefovir oder Tenofovir) erbrachte keine Verbesserung, was die Ansprechraten anging. Als ultima ratio besteht bei einigen Pa-



zeigte sich das aus der erstgenannten Studie bekannte Wirk- und Sicherheitsprofil, unter der Kombinationstherapie mit PEG-IFN- α war ein Synergismus in Bezug auf die lineare Abnahme der HDV-RNA zu verzeichnen. Zudem war 6 Monate nach Therapieende bei deutlich mehr Patienten weiterhin keine HDV-RNA mehr nachweisbar (26.7–53.3 %) als unter der Bulevirtid Monotherapie (6.7 %). Darüber hinaus zeigte sich unter der Kombinationstherapie (Bulevirtid und PEG-IFN- α) im Gegensatz zur Bulevirtid Monotherapie auch ein Ansprechen in Bezug auf das HBsAg. Im Rahmen einer Erweiterung dieser Studie wurde höher dosiertes Bulevirtid (10 mg) in Kombination mit PEG-IFN- α bzw. Bulevirtid (2 x 5 mg) in Kombination mit Tenofovir über 48 Wochen untersucht. Bei Therapieende zeigte sich eine negative HDV-RNA bei 86.7 % der Patienten in der Bulevirtid/PEG-IFN- α -Gruppe und bei 40.0 % in der Bulevirtid/Tenofovir-Gruppe. Nach Beendigung der Therapie zeigt sich jedoch erneut bei einem großen Teil der Patienten ein Relapse der Erkrankung, wobei in dieser Studie bei mehr Patienten in der Bulevirtid/Tenofovir-Gruppe eine langanhaltende Virus-Suppression gelang (33.3 % vs. 6.7 %). Ebenso wie unter niedrig dosiertem Bulevirtid zeigte sich unter Bulevirtid 10 mg nur in Kombination mit PEG-IFN- α ein HBsAg-Ansprechen. Zusammenfassend kommt es basierend auf den bisherigen Studienergebnissen während der Therapie bei vielen Patienten also langfristig zu einer deutlichen Abnahme bzw. Negativierung der HDV-RNA und begleitend zu einer Verbesserung bzw. Normalisierung der Leberwerte (insbesondere GPT/ALT). Unter einer Bulevirtid Monotherapie (+/- Tenofovir) besteht ein dosisabhängiger Effekt, zudem zeigen sich unter einer Kombinationstherapie mit PEG-IFN- α synergistische Effekte. Aktuell wird insgesamt davon ausgegangen, dass es nach Beendigung der Therapie bei den meisten Patienten zu einem Relapse der Erkrankung kommen wird. Daher lautet aktuell die Empfehlung, die Behandlung mit Bulevirtid 2 mg so lange fortzusetzen, wie der Patient davon klinisch (und laborchemisch) profitiert. Im Falle einer anhaltenden (6 Monate) HBsAg-Serokonversion oder eines Verlusts des virologischen oder biochemischen Ansprechens sollte ein Behandlungsabbruch erwogen werden. Wie lange die Therapie damit im klinischen Alltag in den meisten Fällen gegeben werden muss, ob sich eine Mono- oder Kombinationstherapie, eventuell auch in einer höheren Dosierung (10 mg) durchsetzen wird und ob bei langfristiger Anwendung auch bei mehr Patienten eine Ausheilung (inklusive HBs-Serokonversion) möglich ist, ist aktuell noch nicht ausreichend geklärt. Diese Fragen werden sehr wahrscheinlich durch Erfahrungen aus der klinischen Praxis und den aktuell laufenden Phase IIb/III Studien (Kombinationstherapie bestehend aus Bulevirtid 2 mg oder 10 mg in Kombination mit PEG-IFN- α über 48 Wochen, gefolgt von einer Monotherapie mit Bulevirtid über 48 Wochen; Monotherapie mit Bulevirtid 2 mg oder 10 mg über 96 bzw. 144 Wochen) beantwortet werden.

Im Zusammenhang mit der anzunehmend längerfristigen Applikation ist es umso wichtiger, dass das Medikament bislang eine gute Verträglichkeit zeigt. Neben Hautreaktionen an der Injektionsstelle (entsprechend sollte die Einstichstelle täglich gewechselt werden), ist häufig lediglich eine dem Wirkmechanismus geschuldete, dosisabhängige, allerdings bislang asymptomatische und reversible Erhöhung der Gallensalze (-säuren) zu verzeichnen. Darüber hinaus waren milde und zum Teil unspezifische Symptome wie z. B. Blutbildveränderungen, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindel, Übelkeit, Tachykardie, Hautausschlag oder Juckreiz zu verzeichnen. Leberwerte, HDV-RNA und HBV-DNA sollten unter einer Bulevirtid Therapie initial alle 4 Wochen kontrolliert werden; im Verlauf ist ggf. eine Verlängerung des Kontrollintervalls auf 3 Monate denkbar. Nach Absetzen von Bulevirtid kommt es, wie bereits erwähnt, häufig zu einem Relapse der Erkrankung mit wieder ansteigender HDV-RNA und entsprechend erhöhten Leberwerten (ALT-Anstieg). Auch wenn es in den bisherigen Studien keine fulminanten Entzündungsschübe gab, muss in dieser Zeit der Verlauf der Leberwerte, aber auch die HDV-RNA sowie die HBV-DNA engmaschig monitoriert werden, insbesondere bei zirrhotischen Patienten.

Ausblick auf weitere Substanzen

An weiteren Substanzen, die sich aktuell in der Phase II/III befinden, sind der Prenylierungsinhibitor Lonafarnib, das Nukleinsäure-Polymer Rep 2139 sowie pegyliertes Interferon-lambda (IFN- λ) zu nennen. Lonafarnib (hemmt die Freisetzung des Hepatitis D-Antigens durch Hemmung der Farnesyltransferase) wurde u. a. im Rahmen einer Phase II Studie in Kombination mit Ritonavir und IFN- λ untersucht. Sechs Monate nach Beendigung der 24-wöchigen Therapie war bei 5 von 22 Patienten (23 %) weiterhin keine HDV-RNA mehr nachweisbar bzw. diese nicht quantifizierbar. An häufigen Nebenwirkungen traten gastrointestinale Beschwerden, Müdigkeit, Gewichtsabnahme und ein Anstieg des Bilirubins auf. Aktuell rekrutiert eine Phase III Studie mit dieser Substanz.

Fazit

Hepatitis D stellt die schwerwiegendste Form der chronischen Virushepatitis dar und geht mit einem stark erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Leberzirrhose, eines Leberversagens bzw. eines hepatozellulären Karzinoms einher. Die Grundlage für eine HDV-Infektion ist das Vorhandensein einer HBV-Infektion. Daher sollten alle HBsAg-positiven Patienten zumindest einmal auf HDV getestet werden. Mit dem Entry-Inhibitor Bulevirtid steht erstmals eine zugelassene Therapie zur Verfügung.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Marcus-Alexander Wörns
Leitung der Leber-, Zirrhose- und Infektionsambulanz
Leitung der HCC-Ambulanz
Leitung der Onkologischen Ambulanz
Ärztliche Leitung des Cirrhose Centrums Mainz (CCM)
Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstrasse 1
55131 Mainz
www.unimedizin-mainz.de

■ Weitere Informationen

MYR GmbH
Thomasstr. 10-12
61348 Bad Homburg
www.HepatitisDverstehen.de

Deutsche Leberhilfe e.V.
Krieler Str. 100
50935 Köln
www.leberhilfe.org

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.
Olivaer Platz 7
Gebäude 44
10707 Berlin
www.dgvs.de

Anaphylaxien auf COVID-19 Impfstoffe



Obwohl allergische Reaktionen auf mRNA COVID-19 Impfstoffe selten sind, ist durch die hohe Zahl der durchzuführenden Impfungen mit Anaphylaxien bei Personen zu rechnen, die sich zuvor auf Impfstoffkomponenten sensibilisiert hatten. Daneben sind nicht IgE-vermittelte (pseudoallergische) Anaphylaxien denkbar, die beispielsweise durch Aktivierung des Komplementsystems möglich sind. Für die Akutbehandlung anaphylaktischer Reaktionen spielt die Differenzierung in allergisch/immunologische oder nichtallergisch/nicht-immunologisch ausgelöste Anaphylaxien keine Rolle.

Einleitung

Als Anaphylaxie bezeichnet man eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion mit potentiell tödlichem Verlauf. Sie tritt in der Regel im Rahmen der allergischen Sofortreaktion (Typ I, IgE-vermittelt) auf, kann mehrere Organe gleichzeitig erfassen und sich auf den gesamten Organismus ausweiten. Allerdings sind auch nicht-IgE-vermittelte Anaphylaxien bekannt: sog. pseudoallergische Anaphylaxien.

Die Therapie der Anaphylaxie erfordert unmittelbares Handeln und erfolgt in erster Linie symptomorientiert. Es existieren neben der aktuellen deutschen Leitlinie zur Akutbehandlung der Anaphylaxie auch internationale Richtlinien mit Handlungsempfehlungen.

Die Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

Die Inzidenz schwerer anaphylaktischer Reaktionen liegt in Deutschland bei circa 4,5 pro 100.000 Einwohner. Die tatsächlichen Zahlen liegen wahrscheinlich deutlich höher, da aufgrund nicht gemeldeter Fälle oder uneinheitlicher ICD-10-Kodierungen von einer hohen Dunkelziffer auszugehen ist.

Einteilung und Symptome

Die Einteilung des Schweregrades der Anaphylaxie erfolgt entsprechend der Empfehlung von Ring und Messmer in die Schweregrade I-IV. Charakteristischerweise betrifft die Anaphylaxie die Haut, die

Atemwege, das Herz-Kreislauf-System und den Gastrointestinaltrakt; das ZNS und der Urogenitaltrakt können ebenfalls beteiligt sein. Alle denkbaren Varianten von Verläufen sind möglich. Zum Beispiel kann ein leichtes Symptom wie Rhinorrhoe spontan abklingen oder zu schweren Symptomen mit Manifestationen in mehreren Organen fortschreiten. Ebenso kann sich die Maximalvariante der Anaphylaxie innerhalb kürzester Zeit ohne jegliche Prodromalzeichen entwickeln.

In 20 % der Fälle nimmt die Anaphylaxie einen lebensbedrohlichen Verlauf, wobei erneute Symp-

tome bis zu 24 Stunden nach Abklingen der Sofortreaktion auftreten können. Die vermutete Ursache ist eine Abnahme der Medikamentenwirksamkeit bei fortgesetzter Allergenexposition. Auch primäre verzögerte Reaktionen sind möglich, wie bei Allergien auf Säugetierfleisch, bei denen klinische Symptome erst Stunden nach der Aufnahme auftreten.

Nach eventuellen Prodromalzeichen manifestieren sich kutane Reaktionen in Form von Juckreiz, Rötung („flush“), Quaddelbildung und/oder Schwellungen (Angioödem) an expositionsfernen Regionen. Auch die Schleimhäute können betroffen sein. Erstes Anzeichen eines Kehlkopfödems kann eine heisere Stimme sein, eine Zungenschwellung kann sich durch kloßige Sprache bemerkbar machen.

Asthmatische Symptome treten als Folge der Bronchokonstriktion auf. Gastrointestinale Symptome manifestieren sich als krampfartige Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall bis hin zu unwillkürlicher Defäkation. Bei urogenitalen Manifestationen können Uteruskrämpfe, Harndrang und unwillkürlicher Harnabgang auftreten.

Im dramatischsten Fall ist ein Herz-Kreislauf-Stillstand die Folge. Eine ZNS-Beteiligung kann in Form von Unruhe, Aggressivität, Kopfschmerzen und Bewusstseinsstörungen bis hin zu Krämpfen und Bewusstlosigkeit auftreten.

Medikamente als Auslöser von Anaphylaxien

Unter den Medikamenten sind die häufigsten Auslöser NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) und im Besonderen Diclofenac, ASS und Ibuprofen, darüber hinaus β -Lactam-Antibiotika (Penicilline und Cephalosporine). Auch Präparate, die im Rahmen einer allergenspezifischen Immuntherapie (AIT) verabreicht werden, Chemotherapeutika, Röntgen-Kontrastmittel, Blutprodukte und natürlich auch Impfpräparate gehören zu den Substanzen, die häufiger Anaphylaxien auslösen.

Diagnostische Möglichkeiten bei Verdacht auf COVID-19 Impfstoffallergie

Eine gründliche Anamneseehebung ist eine wichtige Voraussetzung, um schwere Anaphylaxien zu vermeiden.

Allergietests sollten in spezialisierten Allergiezentren durchgeführt werden. Haut-Prick-Tests mit Polyethylenglykol (PEG) können sehr vorsichtig mit Verdünnungen von 0,001 – 10 % durchgeführt werden, mit 30-minütiger Beobachtung nach jedem Dosierungsschritt. Da spekuliert wird, dass der individuelle Schwellenwert für positive Reaktionen auf PEG mit unterschiedlichem Molekulargewicht variiert,



Professor Dr. med.
Ludger Klimek

sollte die Testung mit PEGs mit einem Molekulargewicht von 2000 g/mol, die in beiden Impfstoffen verwendet werden, durchgeführt werden und den veröffentlichten Algorithmen folgen. Identisches gilt für Polysorbat als ein hoch kreuzreaktives Allergen zu PEG.

Hauttests sollten entweder vor oder frühestens 2 Wochen nach Auftreten der Überempfindlichkeitsreaktion durchgeführt werden. Zusätzlich können Basophilen-Aktivierungstests und ein Screening auf spezifisches IgE (auch IgG und IgM) gegen PEG im Blutserum bei Patienten mit Verdacht auf eine Allergie gegen Hilfsstoffe des Impfstoffs erfolgen. Wenn eine PEG-Allergie bestätigt werden kann, sollte unbedingt ein Notfallset verschrieben und bereitgestellt werden. In einigen Fällen kann bei Bedarf ein oraler Provokationstest durchgeführt werden.

Trometamol als Kontaktsensibilisator wird normalerweise epikutan auf allergische Reaktionen vom verzögerten Typ getestet. Bei Verdacht auf Typ-1-Reaktionen kann ein Hautpricktest (Konzentration 1:1) mit anschließender intradermaler Testung mit Verdünnungen von Trometamol von 1:1000-1:10 durchgeführt werden.

Obwohl allergische Reaktionen auf mRNA-1273-Komponenten wie PEG und Trometamol nicht häufig berichtet wurden, ist allein durch die hohe Zahl an Impfungen bei Verabreichung der Impfstoffe für COVID-19 mit Anaphylaxien bei Personen zu rechnen, die zuvor auf die Komponenten der Impfstoffe sensibilisiert wurden, insbesondere auf PEG und PEG-Analoga und kreuzallergene Substanzen (v.a. Polysorbat) sowie auf Trometamol im Fall von mRNA-1273.

Augmentationsfaktoren einer Anaphylaxie

Bestimmte Faktoren können eine Anaphylaxie verstärken oder, bei Zusammentreffen mehrerer Faktoren, eine Anaphylaxie auslösen. Folgende Augmentationsfaktoren sind bekannt:

- Körperliche Belastung
- Infekte
- Medikamente
- Alkohol
- Mastozytose
- Psychogene Faktoren (z. B. Stress)
- Hormonelle Faktoren (z. B. Menstruation)

Unterbrechung der Allergenzufuhr

Erster Schritt in der konsequenten Behandlung der Anaphylaxie sollte, sofern umsetzbar, das Entfernen bzw. die Unterbrechung der Zufuhr des vermuteten auslösenden Allergens sein.

Anfordern von Hilfe

Umgehend sollten zusätzliche Helfer herbeigerufen werden. Dies kann im Einzelfall durch die Alarmierung eines Rettungsdienstes erfolgen.

Monitoring

Um im Verlauf eine Verschlechterung des klinischen Zustandes eines Patienten rechtzeitig zu erkennen, ist ein kontinuierliches Monitoring der Vitalparameter essentiell. Diese umfassen Herzfrequenz (HF), Blutdruck (RR), Atemfrequenz (AF) sowie im erweiterten Sinn Hautkolorit bzw. Auftreten von Hauterscheinungen.

Einsatz von Notfallmedikamenten

Adrenalin

Schwere systemische allergische Reaktionen erfordern die zügige Gabe von Adrenalin. Adrenalin ist das einzige Medikament, welches

gegen Beschwerden an allen betroffenen Organsystemen wie Haut, Atemwege, Herz-Kreislauf und Gastrointestinaltrakt wirkt. Gemäß aktueller Leitlinie wird die Gabe von Adrenalin ab einem Anaphylaxie-Schweregrad II (nach Ring und Messner) empfohlen. Bei vielen anaphylaktischen Reaktionen ist die intramuskuläre Applikation die Therapie der Wahl: Einerseits ist eine i.m.-Applikation einfach in der Anwendung, andererseits ist das Risiko schwerer kardialer Nebenwirkungen im Vergleich zur i.v.-Gabe deutlich geringer. Darüber hinaus wirkt intramuskulär verabreichtes Adrenalin – im Gegensatz zur subkutanen Applikation – ohne zeitliche Verzögerung. Letztere wird aus diesem Grund nicht mehr empfohlen.

Adrenalin wirkt über α -Rezeptor-gesteuerte Vasokonstriktion direkt den Ursachen des Schockgeschehens (erhöhte Kapillarpermeabilität und Vasodilatation) entgegen.

Die β_1 -mimetische Aktivität hat direkte kardiale Wirkungen und führt zu erhöhter Schlagfrequenz und Schlagkraft. Des Weiteren führen die β_2 -Rezeptorwirkungen zu einer Bronchodilatation. Adrenalin stellt somit das wichtigste Notfallmedikament für die Behandlung der Anaphylaxie dar.

β -Sympathomimetika

Der Einsatz von inhalativen kurzwirksamen β_2 -Sympathomimetika (z. B. Fenoterol, Salbutamol) hat einen wichtigen Stellenwert bei der Behandlung des allergischen Asthmas. Bei Vorherrschen einer Bronchokonstriktion im Rahmen der anaphylaktischen Reaktion können initial 2-4 Hübe verabreicht werden.

Antihistaminika

Antihistaminika sind ein weiterer Bestandteil der leitliniengerechten Anaphylaxie-Behandlung. Sie blockieren mehr oder weniger selektiv die Histamin-1-Rezeptoren an den Zellwänden.

Antihistaminika der ersten Generation wirken Histaminrezeptor-unspezifisch und haben anticholinerge Wirkung. Sie passieren die Blut-Hirn-Schranke, was der Grund ist für ihre zentralen Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Schläfrigkeit und Schwindel. Für die Akuttherapie der Anaphylaxie sind zur intravenösen Gabe nur Clemastin (Tavegil®) und Dimetinden (Fenistil®) zugelassen.

Praktische Hilfen und Hinweise für Patienten

Die Anwendung des Adrenalin-Autoinjektors (AAI) sollte regelmäßig geübt werden, damit jeder Handgriff zur Routine wird. AAI-sind als Trainingsgeräte ohne Wirkstoff von allen Herstellern kostenlos erhältlich. Patienten sollten in der korrekten Handhabung des Autoinjektors geübt und geschult sein. Die Arbeitsgemeinschaft Anaphylaxie – Training und Edukation e.V. (AGATE) bietet regelmäßige Schulungen für Patienten und Angehörige an.

Patienten sollten immer den gleichen Adrenalin-Autoinjektor erhalten, mit dessen Anwendung sie und ihr persönliches Umfeld wie Eltern, Betreuungspersonal, Lehrer, Kollegen und Freunde vertraut sind.

Für die betroffenen Patienten sollte der Adrenalin-Autoinjektor ein selbstverständlicher Begleiter sein. Die Injektion von Adrenalin bei einer Anaphylaxie kann lebensrettend sein. Jede Minute zählt! Bei den ersten sicheren Anzeichen einer Anaphylaxie sollte dieser eingesetzt werden.

Glukokortikosteroide (GKS)

Aufgrund ihres verzögerten Wirkeintritts spielen Glukokortikoide in der Akuttherapie der Anaphylaxie nach heutigem Stand eine untergeordnete Rolle. Ein systematischer Review zum Einsatz von GKS in der Anaphylaxie kommt zu dem Ergebnis, dass GKS keinen klaren Vorteil bringen. Da sie aber effektiv wirksam sind (insbesondere zur Beseitigung der Bronchokonstriktion), können sie dennoch sinnvoll eingesetzt werden.

Sauerstoff

Jeder Notfallpatient mit akuten respiratorischen oder Kreislaufproblemen sollte Sauerstoff erhalten, ebenso Patienten mit bekannten kardiovaskulären oder pulmonalen Grunderkrankungen. Es empfiehlt sich die Gabe von reinem Sauerstoff (100%) mit hoher Flusssgeschwindigkeit.

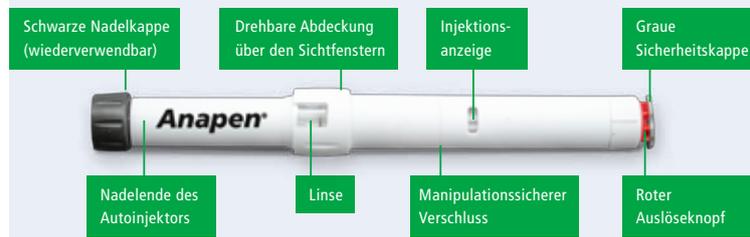
Prävention

Betroffene Patienten sollten mit einem Anaphylaxie-Notfallset ausgestattet werden (siehe unten). Eine ambulante allergologische Ursachenabklärung mit Auslotung therapeutischer Optionen und Präventivmaßnahmen ist notwendig. Therapeutische Optionen umfassen z. B. eine Allergie-Immuntherapie (AIT) gegen Insektengifte oder eine strenge Nahrungsmittel- bzw. Medikamentenkarenz. Der Patient sollte einen Allergiepass erhalten und diesen stets mit sich führen.

Praktische Gesichtspunkte

Als mögliche unerwünschte Reaktionen nach einer Impfung sind, neben einer eher selten auftretenden Anaphylaxie, verstärkte Lokalreaktionen, Verschlechterung der Symptome einer bestehenden allergischen Erkrankung wie z. B. Asthma, Rhinokonjunktivitis, atopisches Ekzem (= Neurodermitis) möglich, aber auch kontaktallergische Reaktionen und Exantheme, die in sehr seltenen Fällen erst nach mehreren Tagen einen lebensbedrohlichen Verlauf nehmen können.

Eine Impfung sollte immer in einem Umfeld erfolgen, in dem eine medizinische Notfallversorgung gewährleistet ist.



Der Autoinjektor besteht aus einer Fertigspritze mit Adrenalin (Epinephrin) in einer automatischen Injektionsvorrichtung. Die Injektion muss unverzüglich nach dem Auftreten von ersten Anzeichen und Symptomen eines anaphylaktischen Schocks intramuskulär verabreicht werden. Diese können innerhalb weniger Minuten nach dem Kontakt mit dem Allergen auftreten.

Notfallset

Abhängig vom Auslöser der Anaphylaxie wird dem betroffenen Patienten ein Notfallset verordnet, bestehend aus einem Adrenalin-Autoinjektor, einem oralen Antihistaminikum und Glukokortikoid sowie ggf. einem Asthma-Spray. Aus praktischen Erwägungen empfiehlt es sich, Antihistaminikum und Glukokortikoid je nach Verfügbarkeit in Form von Schmelztabletten oder Tropfen zu verordnen. Die Medikamente können so auch ohne Wasser geschluckt werden bzw. im Fall auftretender Schwellungen im oberen Gastrointestinaltrakt leichter eingenommen werden.

Der Adrenalin-Autoinjektor ermöglicht gefährdeten Patienten eine Selbstverabreichung im Notfall und ist essentieller Bestandteil des Anaphylaxie-Notfallsets. In Deutschland sind mehrere Modelle zugelassen, erhältlich in den Dosierungen 150 µg, 300 µg und 500 µg. Laut deutscher Anaphylaxie-Leitlinie steht die Dosierung 150 µg für Kinder zwischen 15-30 kg zur Verfügung (Anaphylaxie-Leitlinie).

Für stark übergewichtige Patienten (>100 kg) ist abzuwägen, ob auch mit einer Erstdosis von 500 µg begonnen werden kann. Bei bekannter Neigung zu heftigen und/oder lebensbedrohlichen Anaphylaxie-Verläufen, die eine Adrenalin-Nachdosierung erforderlich machen, können auch zwei Autoinjektoren verordnet werden. Dem entspricht eine Empfehlung der EMA, dass Risikopatienten zwei Autoinjektoren mit sich führen sollten.

Eine Schulung zur korrekten Handhabung des Autoinjektors ist unerlässlich, da sich die in Deutschland erhältlichen Modelle in ihrer Handhabung unterscheiden. Aus diesem Grund erscheint es nicht sinnvoll, einem Patienten verschiedene Modelle zu verordnen. Eine Studie hat gezeigt, dass nur 50 - 75 % der mit Autoinjektor versorgten Patienten diesen ständig bei sich tragen. Von diesen konnten nur 30 - 40 % eine korrekte Handhabung demonstrieren. Ggf. müssen auch Angehörige in die Schulung mit einbezogen werden.

Informationen

■ Professor Dr. med. Ludger Klimek
Zentrum für Rhinologie und Allergologie Wiesbaden
An den Quellen 10
65183 Wiesbaden
www.Allergiezentrum.org

■ Weitere Informationen

Bioprojekt Deutschland GmbH
Bismarckstr. 63 • 12169 Berlin
www.bioprojekt.de

www.dgaki.de
www.daab.de

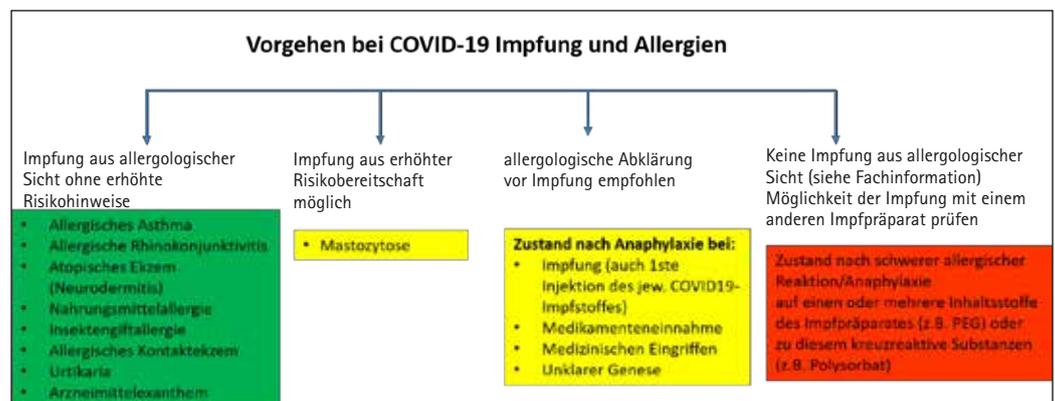


Abbildung 1: Ampelschema zum Vorgehen bei unterschiedlichen allergologischen Erkrankungen oder anamnestischen Angaben (nach Klimek 2021)

Therapeutischer Einsatz von Kaltplasma

Die Plasmamedizin hat sich insbesondere in der Dermatologie zu einem innovativen Forschungsgebiet mit unterschiedlichen Anwendungsmöglichkeiten entwickelt. Kaltes Plasma (KAP) kann bei akuten und chronischen Wunden gewebeschonend aber auch in der Dermato-Onkologie zur Destruktion von malignem Gewebe eingesetzt werden.



Abbildung 1: Anwendung des Plasmajets kINPen® MED (neoplas med GmbH, Greifswald) bei tieferen Wunden und Wundtaschen.

Einleitung

KAP besteht aus einer komplexen Mischung verschiedener biologisch aktiver Agenzien, welche zum Teil synergistisch auf das zu behandelnde Material oder Gewebe wirken. Mit einer KAP-Behandlung können beispielsweise antimikrobielle, gewebestimulierende, durchblutungsfördernde aber auch pro-apoptische Effekte erreicht werden. Unter Ausnutzung dieser Effekte kommt KAP in der Dermatologie erfolgreich zur Desinfektion und Wundheilung zum Einsatz. Des Weiteren zeigen Untersuchungen zur Anwendung von KAP bei der Behandlung von Tumoren, Narben, Ichthyose, atopischem Ekzem sowie zur Linderung von Schmerz und Juckreiz positive Effekte. Während die Anwendung von KAP zur Desinfektion und zur Wundbehandlung bereits den Einzug in die klinische Praxis gefunden hat, befindet sich die Anwendung in weiteren Bereichen beispielsweise zur Tumorthherapie noch im Forschungskontext.

Kaltes Plasma (KAP)

Physikalisches Plasma kann als der vierte Aggregatzustand von Materie mit der höchsten Energiedichte nach Feststoffen, Flüssigkeiten und Gasen beschrieben werden. Durch die Zufuhr von Energie zu einem neutralen Gas wird der Plasmazustand erzeugt. Physikalische Plasmen lassen sich in thermische (heiße) oder nicht-thermische (kalte) Plasmen einteilen.

Thermische Plasmen werden in der Medizin seit mehr als 20 Jahren eingesetzt. Sie sind die gängigste Methode der endoskopischen Gewebs-Koagulation und dienen der Blutstillung bei operativen Eingriffen. Thermische Plasmen werden auch zur Devitalisierung und Ablation von Gewebe (z. B. Entfernung von Tumoren in der Blase, Behandlung von Warzen, Hämangiomen oder Behandlung von vergrößerten Nasenmuscheln) eingesetzt. Da thermische Plasmen sehr hohe Temperaturen erreichen können, sind sie nicht für die schonende Anwendung auf lebenden Zellen, Geweben oder tempera-

tursensitiven medizinischen Instrumenten geeignet.

Für derartige biomedizinische Anwendungen sind nur biokompatible nicht-thermische, kalte Plasmen vorgesehen. Kalte Plasmen enthalten eine komplexe Mischung aus unterschiedlichen biologisch aktiven Agenzien. Dazu zählen verschiedene reaktive Sauerstoff- (ROS) und Stickstoffspezies (RNS), aber auch geladene Atome und Moleküle (Ionen) und Elektronen, UV-Strahlung, sichtbares Licht und elektrische Felder. Diese Komponenten wirken synergistisch auf das zu behandelnde Material oder Gewebe und entfalten so gleichzeitig eine Reihe unterschiedlicher biologischer Wirkungen. Durch die Plasma-Applikation können antientzündliche, juckreizstillende, antimikrobielle, gewebestimulierende und durchblutungsfördernde, aber auch pro-apoptische, Tumorzell-abtötende Effekte mit einer einzigen Behandlung erreicht werden.

Grundsätzlich können zwei Arten der Generierung von kaltem Plasma unterschieden werden:

1. Jet-Plasmen
2. Geräte, die auf Barrierenentladungen basieren (DBE Quellen).

Bei Jetplasmaquellen sind die zur Plasmaerzeugung nötigen Elektroden in oder an einer Düse angeordnet. Durch die Düse wird ein Gas geleitet, welches durch das Anlegen einer hohen Spannung an die Elektroden ionisiert wird. Mit dem Gasfluss wird das Plasma als sogenannter „Effluent“ aus der Düse herausgeblasen. Bei derartigen Geräten können verschiedene Gase verwendet werden (z. B. Helium, Argon oder Luft), was wiederum in gewissen Grenzen eine Variabilität der Komposition der Plasmabestandteile ermöglicht. Weiterhin können Plasmajets aufgrund ihrer Spaltgängigkeit präzise in kleinste Lücken und Poren geleitet werden. Der Kaltplasma-Jet kINPen® MED (neoplas med GmbH Greifswald, Abbildung 1) verwendet Argon als Arbeitsgas.



Prof. Dr. med.
Steffen Emmert



Dr. med. Alexander Thiem



Dr. rer. nat. Lars Böckmann

Die Barrierentladung oder auch dielektrisch behinderte Entladung (DBE) besteht generell aus zwei flächigen Elektroden, wobei die eine Elektrode durch eine isolierende Schicht (Dielektrikum) abgeschirmt ist. Dadurch fließt trotz hoher Spannungen nur ein sehr geringer Leitungsstrom und das entstehende Plasma heizt sich thermisch kaum auf.

Auf der Basis umfangreicher Anwendungsbeobachtungen und klinischer Studien konnte im Jahr 2013 in Deutschland der kINPen® MED als weltweit erstes CE-zertifiziertes Kalt-Plasmagerät zur Behandlung von chronischen Wunden und erregerbedingten Erkrankungen der Haut zugelassen werden.

Mit Kalten Plasmen können antimikrobielle, gewebestimulierende und durchblutungsfördernde Effekte mit einer einzigen Behandlung erreicht werden. In Bezug auf die Anwendungsmöglichkeiten von KAP in der Dermatologie wurden insbesondere auf dem Gebiet der Desinfektion und Wundheilung bereits zahlreiche Studien durchgeführt, aber auch zur Linderung von Schmerz und Juckreiz, zur Behandlung von atopischen Ekzemen, Ichthyosis/Hautbarrierestörungen und Narben liegen positive Plasmaeffekte vor. Ein besonderer Fokus liegt derzeit in der Forschung zur Behandlung von Hauttumoren mit KAP – auch in Kombination mit weiteren Behandlungsansätzen. Die biologischen Effekte von Kaltplasma sind zu einem großen Teil von den in der Gasphase Plasma-generierten reaktiven Spe-

ohne dass bisher Resistenzen in relevantem Umfang gesehen wurden. So erwies sich zum Beispiel eine zweiminütige KAP-Behandlung als ausreichend, um eine Reihe von Bakterien inklusive wichtiger bekannter Haut- und Wund-Pathogene wie Escherichia coli, A-Streptokokken, Methicillin-Resistenter Staphylococcus Aureus (MRSA) und Pseudomonas aeruginosa abzutöten. Insgesamt konnten vielversprechende Effekte bezüglich der antimikrobiellen Wirkung nachgewiesen werden. Insbesondere klinische Studien zeigten dann eine signifikante Keimreduktionen auf behandelten Wunden als direkte Folge einer Plasmabehandlung. Folglich stellt KAP eine effektive Methode zur Desinfektion der Haut und mit dem Plasmajet kINPen® MED von Wunden dar.

KAP zur Förderung der Wundheilung mit dem Plasmajet kINPen® MED

In einer Reihe von Studien und Fallberichten wurden Sicherheit und Wirkung einer KAP-Behandlung bei chronischen und akuten Wunden untersucht. Unsere Arbeitsgruppe hat die erste monozentrische, zweiarmige, offene, prospektive und kontrollierte Studie zur Behandlung chronischer Bein-Ulzera mit kaltem Plasma durchgeführt. In diese Pilotstudie wurden 14 Patienten eingeschlossen und in zwei vergleichbare Gruppen geteilt. Eine Gruppe erhielt die übliche Standard-Wundversorgung, während die Patienten der anderen Gruppe zusätzlich mit KAP behandelt wurden. In beiden Gruppen zeigte sich eine Reduktion der Wundgröße um etwa 50 % nach 12 Wochen, wobei nach drei Wochen eine schnellere und stärkere Reduktion der Wundgröße in der mit Plasma behandelten Gruppe beobachtet wurde. Bei einem Patienten in der mit Plasma behandelten Gruppe kam es zur kompletten Heilung der Wunde. Weitere prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien mit Kaltplasma bei 36 bzw. 24 Patienten zeigten eine signifikante Reduktion der bakteriellen Last in mit Kaltplasma behandelten chronischen Wunden. Eine folgende retrospektive Betrachtung der Patienten aus diesen beiden Studien deutet auf eine verbesserte Wundheilung durch KAP insbesondere bei chronisch venösen Ulzera hin. In einer Fall-Kontroll-Studie wurde die Wirkung des Plasmajets kINPen® MED mit der einer Octenidin-Behandlung verglichen. Es zeigte sich ein ähnlicher antibakterieller Effekt mit KAP wie in der Octenidin-Gruppe. In den oben genannten Studien wurde die Wundheilung entweder als sekundärer Endpunkt oder retrospektiv betrachtet. In einer 50 Patienten umfassenden, prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie hingegen wurde gezielt die Größe von Druck-induzierten Ulzera betrachtet, wobei eine signifikant verbesserte Heilung in der KAP-behandelten Gruppe gegenüber der mit Standardtherapie behandelten Kontrollgruppe gezeigt werden konnte. Einzelne Fallbeispiele (unter anderem aus unserer Klinik – Abbildungen 2 und 3) ergaben beeindruckende Er-



Abbildung 2: Tiefe bis auf das Schienbein reichende seit 1,5 Jahren bestehende chronische Wunde vor (links) und nach (rechts) 2-monatiger Kaltplasmatherapie mit dem kINPen® MED zusätzlich unter Fortführung einer modernen konservativen komplexen Wundtherapie. Kurz nach der rechten Aufnahme kam es zu einer kompletten Abheilung der Wunde.

zies abhängig, die auf die Zellen einwirken und dort mit Proteinen und Lipiden reagieren können. Reaktive Sauerstoffspezies wie Ozon-Hydroxylradikale, Superoxid und Singulett-Sauerstoff sowie reaktive Stickstoffspezies wie Stickstoffoxide und Peroxynitrit scheinen im Wesentlichen die aktiven Wirkvermittler zu stellen.

Antimikrobielle Eigenschaften von KAP

Die antimikrobiellen Eigenschaften waren die ersten biomedizinischen Effekte, die im Rahmen des plasmamedizinischen Einsatzes von Kaltplasma in verschiedenen Arbeitsgruppen weltweit untersucht wurden. Dabei zeigte sich das Potential von KAP als effektives Mittel zur Desinfektion. Kaltplasma wirkt vor allem auf Bakterien – auch auf Antibiotika-resistente Stämme – und auf Dermatophyten letal,

gebnisse bei der Heilung chronischer Wunden nach Behandlung mit KAP.

Ein Manko bestand bis vor kurzem darin, dass bisher nur eine prospektive Studie den Effekt einer Kaltplasmabehandlung auf eine schnellere Wundheilung statistisch nachweisen konnte. Diese Studie wurde für die KAP-Behandlung von chronischen Wunden durch eine im Jahre 2020 erschienene prospektive, randomisierte, Placebo-kontrollierte, verblindete Multizenterstudien eindrucksvoll ergänzt. Stratmann et al. behandelten insgesamt 65 chronische Wunden bei 45 Patienten mit diabetischem Fußulkus mit einer modernen Standard-Wundversorgung. 33 Wunden wurden zusätzlich mit KAP therapiert, die anderen 32 Wunden erhielten eine KAP-Placebo-Behandlung (kinPen® MED mit Gasfluss ohne Plasmazündung). Die Autoren fanden sowohl eine stärkere Wundflächenverkleinerung als auch eine kürzere Zeit bis zur Wundverkleinerung mit der Plasmabehandlung. Plasma behandelte Wunden zeigten eine signifikante Verbesserung des Heilungsprozesses – gemessen daran, dass sie früher eine signifikante Reduktion der Wundfläche sowohl von 10 % als auch 20 % erreichten. Dies war unabhängig von der Verringerung der Bakterienlast und vom Infektionsstatus. Diese Studien bestätigen damit klar den regenerativen, wundheilungsfördernden Effekt einer KAP-Behandlung. In einer weiteren kürzlich erschienenen Metaanalyse zur Kaltplasmaanwendung in der Dermatologie von Gan et al., die 166 Studien analysierte, ergab sich folgerichtig, dass KAP heilungsfördernd vor allem bei der Wundheilung ist. Die Metaanalyse ergab auch Hinweise auf eine zunehmende KAP-Anwendung beim Melanom. Interessanterweise nutzen 67,5 % aller Studien einen Plasmajet als Behandlungsoption.

KAP in der Tumortherapie

Das Interesse an einer möglichen Anwendung von Kaltplasma in der Tumortherapie hat in den vergangenen Jahren stark zugenommen, was sich auch in einer steigenden kumulativen Anzahl an Publikation zu diesem Thema widerspiegelt. Sowohl in in-vitro-Studien als auch in vivo konnte eine spezifische Wirkung von KAP gegenüber Krebszellen gezeigt werden. Unter Verwendung eines B16 Melanom-Mausmodells wurde nach KAP-Behandlung in 66 % der Fälle ein kompletter Rückgang der induzierten Tumore beobachtet, während die Tumoren in allen unbehandelten Mäusen kontinuierlich wuchsen. Die Wirkung von KAP in der Tumortherapie wurde auch schon in ersten klinischen Studien untersucht. In einer Studie mit sechs Patienten mit lokal fortgeschrittenen Kopf- und Halstumoren zeigten zwei Patienten ein starkes Ansprechen auf die Behandlung mit einem klaren Rückgang der Tumormasse. Neben KAP als Monotherapie haben sich verschiedene Studien auch mit KAP als Kombinationstherapie befasst.



Abbildung 3: Plasmajet kinPen® MED (neoplas med GmbH, Greifswald).

Das zertifizierte klinische Studienzentrum der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie ist an verschiedenen klinischen und Beobachtungsstudien beteiligt. Hinzu kommen wissenschaftliche Untersuchungen zur Entwicklung neuer Technologien im Bereich der Wundheilung und zum genetischen Hintergrund verschiedener Hauterkrankungen.

Weitere dermatologische Anwendungsgebiete für KAP

Neben den oben beschriebenen Anwendungsmöglichkeiten von KAP, wurden weitere dermatologische Anwendungsbereiche in verschiedenen Studien untersucht. Positive Effekte von KAP wurden für die Linderung von Schmerz und Juckreiz sowie bei der Behandlung von Narben, Ichthyosen und atopischen Ekzemen beschrieben. Allerdings ist die Studienlage für diese Anwendungsbereiche noch recht spärlich, so dass weitere experimentelle und klinische Analysen erforderlich sind.

Fazit

Abschließend bleibt festzuhalten, dass nach derzeitiger Datenlage KAP zur Behandlung jeglicher akuter oder chronischer Wunden eingesetzt werden kann. Die Behandlung ist einfach durchführbar und nebenwirkungsfrei. Dies zeigen auch die Anwendungsdaten mehrerer zehntausend Behandlungen seit 2013. Leider gibt es weltweit zahlreiche KAP-Anbieter bzw. Unternehmen, die keinerlei Forschung und Entwicklung zur Kaltplasma-Therapie betreiben. Um dem entgegenzuwirken, haben wir bereits 2014 eine sog. DIN-SPEC für Plasmageräte veröffentlicht und beginnen gerade, eine DIN-Norm für Plasmageräte zu entwickeln. Darüber hinaus wird eine AWMF-Leitlinie „Plasma Medizin“ erstellt, um noch genauer den Stand des Wissens zur Anwendung und Behandlungsfrequenz zusammenzufassen. Nicht zuletzt bemüht sich das Nationale Zentrum für Plasmamedizin e. V. mit diesen und anderen Maßnahmen, die KAP Behandlung in die ambulante Vergütungsstruktur der Krankenkassen zu integrieren.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Univ.-Prof. Dr. med.
Steffen Emmert
Klinikdirektor
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Venerologie

Dr. med. Alexander Thiem
Oberarzt
Leitung Poliklinik, stellv. Leitung
Hautkrebszentrum

Dr. rer. nat. Lars Böckmann
Laborleitung
AG Dermato-Onkologie und Plasma-
medizin
Universitätsmedizin Rostock
Stempelstraße 13
18057 Rostock

www.dermatologie.med.uni-rostock.de

Die Forschungsgruppe um Klinikdirektor Univ.-Prof. Dr. med. Steffen Emmert und Laborleiter Dr. rer. nat. Lars Böckmann bearbeitet grundlagenorientierte und translationale Fragestellungen im Bereich der Dermato-Onkologie und der Plasmamedizin.

■ Weitere Informationen
neoplas med GmbH
Medizinischer Informationsdienst
Kaltplasma / kinPen® MED
Walther-Rathenau-Strasse 49 a
17489 Greifswald
www.neoplas-med.eu



Dr. med. Jens Czyborra-Brinkmann, Chefarzt der Klinik für Nuklearmedizin und Dr. med. Alexander Petrovitch, Chefarzt der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie am Klinikum Herford.

Lokale Strahlentherapie zur Behandlung von Lebermetastasen

Radioembolisation mit der Holmium-166-SIRT

Nach einer Schätzung des Robert Koch-Instituts wurden im Jahr 2020 allein in Deutschland 510.000 Menschen mit einer Krebserkrankung diagnostiziert. Dabei ist der Darmkrebs (das kolorektale Karzinom) die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Im Verlauf kommt es häufig auch zur Entstehung von Metastasen in der Leber. Primäre Tumore der Leber sind seltener. Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) ist eine vielversprechende Option bei der Behandlung von disseminierten Lebermetastasen oder lebereigenen Tumoren, für die keine andere gleichwertige Therapieoption in Frage kommt oder die nicht mehr ausreichend auf eine Chemotherapie ansprechen. Bei der SIRT handelt es sich um ein innovatives, lokoregionär wirksames Verfahren zur Behandlung von Lebertumoren.

Einleitung

Im Verlauf einer Darmkrebs-Erkrankung kommt es trotz Operation und weiterer Therapiemaßnahmen häufig zu einer Metastasierung des Tumors in andere Organe, z. B. der Leber. Lokal ablativ Verfahren können dann eingesetzt werden, wenn inoperable Metastasen vorliegen oder der Allgemeinzustand des Patienten eine Resektion nicht zulässt, insbesondere auch nach vorangegangener Lebermetastasenresektion. Dabei ist die SIRT ein Verfahren, das lokal in der Leber wirksam ist. Es sollten also zuvor mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie weitere Metastasen außerhalb der Leber ausgeschlossen werden. Wenn verfügbar auch mit Unterstützung der Positronenemissionstomographie (PET). In der Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums Herford kann in enger Zusammenarbeit mit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie die SIRT mit Quirem-Sphären® durchgeführt werden.

Die selektive interne Radiotherapie

Die selektive interne Radiotherapie (SIRT) wurde in Australien entwickelt und ist seit 2002 ein in Euro-

pa zugelassenes Verfahren zur radiologisch-nuklearmedizinischen Therapie fortgeschrittener Lebertumoren oder Lebermetastasen. Bei der SIRT handelt es sich um ein Verfahren, bei dem radioaktive Kügelchen, sogenannte Mikrosphären, über einen Katheter in der Leiste des Patienten in die Lebertumoren oder in Lebermetastasen eingebracht werden. (Quirem Mikrosphären bestehen aus biokompatibler Poly-L-Milchsäure (PLLA)). Es handelt sich um eine minimal-invasive Therapie, bei der das interventionelle Risiko für die Patienten im Vergleich zu einem operativen Vorgehen deutlich geringer ist. Bei der SIRT werden mehrere Millionen dieser radioaktiven Kügelchen verwendet. Die Mikrosphären, werden bei der Herstellung mit dem radioaktiven Therapeutikum Holmium-166 verbunden. Die Entwicklung erfolgte in der Universitätsklinik Utrecht, Niederlande. Vertrieben werden die Mikrosphären von der Firma TERUMO unter dem Markennamen „QuiremSpheres®“.

Diese winzigen Kügelchen mit einem Durchmesser von 20 bis 30 Mikrometern werden über einen Katheter direkt in die Arterien der Leber eingeschleust. Aufgrund ihrer Größe passieren die radioaktiven Mikrosphären gesundes Gewebe, verschließen kleinere Blutgefäße der Tumoren oder Metas-



*Dr. med.
Jens Czyborra-Brinkmann*

tasen und verringern so deren Durchblutung. Durch diesen Embolisierungseffekt wird gleichzeitig der Abfluss des radioaktiven Wirkstoffs in andere Organe wirksam unterbunden, so dass gesundes Gewebe bestmöglich geschont werden. Am Ort ihrer Ablagerung wird Beta-Strahlung abgegeben. Dadurch wird nur das erkrankte Gewebe radioaktiv behandelt. In Deutschland wird die SIRT insgesamt nur in wenigen hochspezialisierten Zentren durchgeführt. Hierbei ist eine gute, interdisziplinäre Zusammenarbeit von Nuklearmedizin und Radiologie von großer Bedeutung.

Die Indikation zur Durchführung der Holmium-SIRT wird im Tumorboard des Klinikums Herford interdisziplinär gestellt. Betroffene Patienten werden den Fachärzten aller beteiligten Fachdisziplinen vorgestellt; anschließend wird das individuell bestmögliche Verfahren ausgewählt. Im Vordergrund steht hierbei das Votum der Hämatologen, der Chirurgen, der Strahlentherapeuten und der Radiologen. Dabei wird jeweils das Risiko des Eingriffs mit dem Fortschreiten der Krebserkrankung und dem Vorhandensein alternativer Therapiekonzepte besprochen, bevor eine Entscheidung für die Durchführung einer Holmium-SIRT erfolgt. Die Behandlung mit Quirem-Sphären® ist um so effektiver, je stärker Tumorgewebe in der Leber aus der Leberarterie mit Blut versorgt wird. Anhand wissenschaftlicher Studien sind Therapierfolge der SIRT insbesondere für folgende Tumorarten in der Leber belegt:

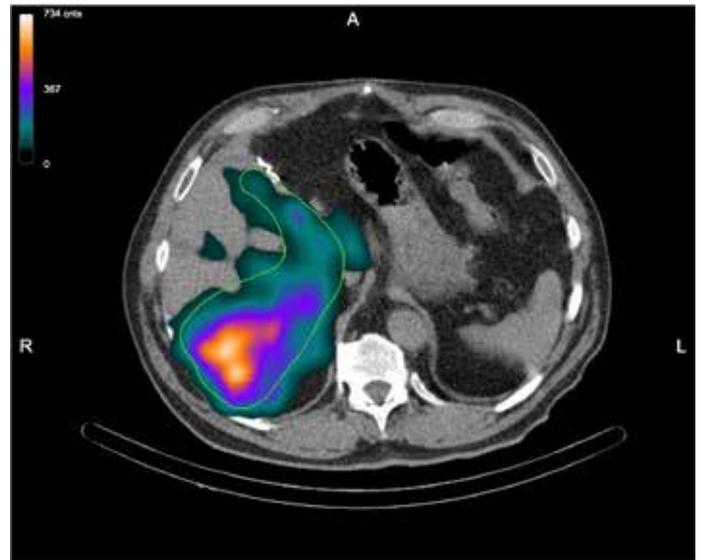
- Hepatozelluläres Karzinom
- Lebermetastasen beim Kolorektalen Karzinom
- Lebermetastasen beim Mammakarzinom
- Lebermetastasen bei neuroendokrinen Tumoren
- Erfolgversprechende Ergebnisse bei Lebermetastasen des Gallengangskarzinoms, Pankreaskarzinoms und Aderhautmelanoms

Voraussetzungen für die selektive interne Radiotherapie

- Komplikationslos ist die SIRT nur dann möglich, wenn die Holmium-Sphären nach der Verabreichung in der Leber verbleiben und nicht mit dem Blut über Kurzschlussverbindungen in die Lunge oder über kleine Seitengefäße in andere Organe wie z. B. die Gallenblase, den Dünndarm, den Magen oder die Bauchspeicheldrüse gelangen können.
- Die Leberfunktion muss zudem bestmöglich erhalten sein. Dies wird über Laborbestimmungen geprüft (z. B. Bilirubin, Leberenzyme, Eiweiß und Gerinnungsfaktoren) und über einen „LiMAX-Test“. Dabei handelt es sich um einen dynamischen Leberfunktionstest, der die Leberfunktion im aktuellen Stadium der Messung darstellt.
- Das normale Lebergewebe darf nicht durch eine vorangegangene Strahlentherapie vorgeschädigt sein.
- Auch die aktuelle Gabe bestimmter Chemotherapeutika (Capecitabine) macht eine SIRT unmöglich.
- Bei Aszites ist eine SIRT häufig nicht möglich. Bei Aszites sammelt sich Flüssigkeit im Bauchraum an, was grundsätzlich auf eine schwere Erkrankung hinweist. Ein mit Flüssigkeit aufgetriebener Bauch ist z. B. ein typisches Symptom für eine fortgeschrittene Leberzirrhose.

Holmium-166-Mikrosphären

Biokompatible mit HO-166 radioaktiv markierte QuiremSpheres® sind seit 2015 CE zertifiziert, Bestandteil der TERUMO Quirem Plattform und seit 2016 kommerziell verfügbar. Es handelt sich dabei um einen sogenannten Beta-Strahler. Beta-Strahler haben eine enorm hohe Energie, so dass sie malignes Gewebe zerstören können. Aufgrund der geringen Reichweite der Strahlung kann umgebendes gesundes Gewebe geschont werden. Holmium gehört zu den Metallen der seltenen Erden und hat besondere paramagnetische Eigenschaften



Gefäßdarstellung der Leber.

ten und Gammastrahlung. Diese bietet erweiterte und quantitative Abbildungsmöglichkeiten mittels SPECT und Magnetresonanztomographie (MRT) in Echtzeit und ermöglicht eine personalisierte Behandlungsplanung (Dosimetrie). Die MRT-Bilder dokumentieren Größe, Anzahl und Lage von Metastasen und Tumoren. In der ggf. zusätzlich durchgeführten PET-CT-Untersuchung lässt sich die Vitalität der Tumore bzw. Metastasen beurteilen. Holmium-166 ist – anders als Yttrium-90 – zudem auch zur nuklearmedizinischen Bildgebung mittels Gammakameras (SPECT) geeignet. Diese Eigenschaft schließt eine große Lücke in der Planung und Behandlung von Tumorerkrankungen der Leber. In der bisherigen Behandlung mit Yttrium-90-Sphären wurde für die Planung der Therapie ein anderes Isotop eingesetzt als für die anschließende Therapie. Dabei waren aufgrund unterschiedlicher pharmakologischer und physikalischer Eigenschaften der eingesetzten Wirkstoffe Planung und Therapie nicht identisch, sondern nur ähnlich. Scout Dose Holmium-166 (QuiremScout®) verwendet im Gegensatz die gleichen Quirem Mikrosphären mit deutlich geringerer Dosis und verhält sich in physikalischer, biochemischer und physiologischer Hinsicht gleich der therapeutischen verwendeten QuiremSpheres®. Dadurch verbessert sich die Genauigkeit der SIRT Therapieplanung. Therapeutische Holmium-166 markierte Mikrosphären geben eine höhere Strahlendosis ab als Yttrium-90 Sphären, was aus radiobiologischer Sicht klinische Vorteile bieten kann.

Zwischen der Klinik für Nuklearmedizin und der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie am Klinikum Herford besteht eine langjährige und vertrauensvolle Zusammenarbeit. Beide Abteilungen sind im Rahmen der interdisziplinären Tumorkonferenz sowie der einzelnen Tumorkompetenzzentren in die Diagnostik und Therapie von Tumorerkrankungen eingebunden. Nach langjährigen Erfahrungen in der Durchführung der selektiven internen Strahlentherapie zur Behandlung der sowohl lebereigenen Tumoren als auch von Metastasen anderer Tumorarten in der Leber kann nun die Holmium-166-SIRT mit QuiremSpheres® durchgeführt werden.

Durchführung einer personalisierten Dosimetrie Behandlung

In der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie wird über einen Zugang in der Leiste des Patienten ein Katheter in der Leberarterie positioniert. Im Rahmen einer Angiographie erfolgt die Gefäßdarstellung der Leber und insbesondere der Arterien, die die Metastasen oder den Tumor mit Blut versorgen. Dabei sind Tumore



häufig sehr stark durchblutet und weisen eine eigene Gefäßversorgung auf. Falls erforderlich kann mit Hilfe von Coils, kleinen Metallspiralen, ein Verschluss von Lebergefäßen herbeigeführt werden, wenn diese das radioaktive Material ansonsten aus der Leber abtransportieren würden. Der QuiremScout® ist die Test-Dosis des Wirkstoffs, mit der im Vorfeld die Therapie simuliert wird. Diese Prozedur wird im Regelfall eine Woche vor der endgültigen Behandlung eingeplant. Nach Gabe der radioaktiven Sphären wird mittels modernster

Gammakameras, sogenannter SPECT-CTs, die Verteilung der Mikrosphären in der Leber dargestellt. Der Nuklearmediziner legt die erforderliche Menge an radioaktiven Mikrosphären fest, die zu einer sicheren Therapie der jeweiligen Lebertumoren erforderlich sind. Dies geschieht mit Unterstützung einer speziellen Software (Q-Suite®) mit der die Leber, die Tumore, die Lunge und weitere Organe ausgemessen werden können. Da zur Planung der identische Wirkstoff genutzt wird wie zur anschließenden Therapie kann eine sehr genaue Vorhersage der möglichen Dosis in den Lebertumoren, der gesunden Restleber und weiteren Organen wie der Lunge getroffen werden. Dabei ist es das Ziel, eine möglichst hohe Dosis in den Tumoren unter bestmöglicher Schonung der gesunden Leber und anderer Organe zu erreichen. Nachdem die erforderliche Menge an Mikrosphären für den Patienten individuell berechnet worden ist, kann ein paar Tage später die Therapie durchgeführt werden.

Durch den Radiologen wird der Katheter über die Leiste in exakt die gleiche Position gebracht, die zur vorausgegangenen Planung mit dem Quirem-Scout® verwendet wurde. In der Zwischenzeit wird das radioaktive Material in der Klinik für Nuklearmedizin vorbereitet. Aus Strahlenschutzgründen in einer allseits geschützten, durchsichtigen Plexiglas-Box. Unter minimaler Strahlenbelastung für die beteiligten Ärzte lässt sich diese Box von außen bedienen.

Der Nuklearmediziner injiziert den Wirkstoff vorsichtig, so dass die radioaktiven Mikrosphären mit dem Blutstrom transportiert werden und die Tumore erreichen. Die Verteilung der Mikrosphären in Tumor und Metastasen kann durch Gabe von Röntgen-Kontrastmittel in der Angiographie beobachtet und beurteilt werden. Die Durchführung der Prozedur dauert circa 30 Minuten und ist für den Patienten weitgehend schmerzfrei. Die Therapie kann bei Bedarf sequenziell durchgeführt werden, um unterschiedliche Tumoranteile zu erreichen.

Während der Behandlung ist der Patient bei vollem Bewusstsein; eine Narkose ist nicht erforderlich. Bei Schmerzen erfolgt eine adäquate Analgesie.

Damit es an der Einstichstelle des Katheters nicht zu Nachblutungen kommt, erhält der Patient

einen Druckverband in der Leiste. Auf der Komfort-Station der Nuklearmedizin erholt sich der Patient von dem Eingriff. Um mögliche Nebenwirkungen zu kontrollieren und aus Gründen des Strahlenschutzes bleibt der Patient für 48 Stunden im Krankenhaus.

Bildgebung

Vor Indikationsstellung zur SIRT ist eine gründliche Anamnese und Befunderhebung erforderlich. Im Regelfall erfolgt eine ausführliche Diagnostik mittels CT oder MRT. In bestimmten Fällen kann zur Bildgebung auch das moderne Verfahren der PET-CT eingesetzt werden. Damit lassen sich weitere Metastasen außerhalb der Leber ausschließen. Nach dem Quirem-Scout wird der Patient in der Nuklearmedizin mit Hilfe modernster Kameras, sogenannter SPECT-CTs, untersucht. Die Verteilung in den Metastasen und im Restkörper wird so beurteilt. Die anschließende, personalisierte Therapie wird anschaulich simuliert, die erforderliche, individuelle Therapie-Dosis wird ermittelt und dokumentiert. Am Entlassungstag des Patienten erfolgt erneut eine Bildgebung mittels SPECT-CT, um zu erkennen, ob der Plan in der Therapie auch erreicht werden konnte.

Zusammenfassung

Bei fortgeschrittenen Tumoren mit Lebermetastasen und bei lebereigenen Tumoren ist die Behandlung komplex. Im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz werden komplexe Erkrankungen besprochen und für den Patienten das bestmögliche Therapieregime ausgewählt.

Im Klinikum Herford besteht in Fällen, in denen eine Operation nicht möglich oder nicht erfolgversprechend ist, nun die Möglichkeit zur Durchführung einer lokalen Strahlentherapie der Leber, der sogenannten SIRT mit Holmium-166-Sphären. Dieses besondere Verfahren wird derzeit nur in wenigen deutschen Kliniken eingesetzt. SIRT stellt für betroffene Patienten eine gute und zuverlässige, minimal-invasive Behandlungsoption dar, welche mit einem nur relativ kurzen Krankenhausaufenthalt und geringen Nebenwirkungen verbunden ist.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften der hier erläuterten Quirem Plattform (Quirem Scout, Quirem Spheres) sowie der Planungs- und Auswertungs-Software Q-Suite™ kann für die Patienten ein bestmögliches Ergebnis herbeigeführt werden. Im Klinikum Herford wird das Verfahren in der Klinik für Nuklearmedizin in Zusammenarbeit mit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie routinemäßig allen Patienten angeboten, die diese Behandlung dringend benötigen. SIRT mit der Holmium-Plattform erweitert die zur Verfügung stehenden therapeutischen Einsatzmöglichkeiten am Klinikum Herford um ein neues und innovatives Verfahren.

Informationen

■ **Dr. med. Jens Czyborra-Brinkmann**
Chefarzt Klinik für Nuklearmedizin
MVZ am Klinikum Herford

Dr. med. Alexander Petrovitch
Chefarzt Klinik für Diagnostische und
Interventionelle Radiologie und
Neuroradiologie

Klinikum Herford
Schwarzenmoorstrasse 70
32049 Herford
www.klinikum-herford.de

■ Weitere Informationen

TERUMO DEUTSCHLAND GMBH
Interventional Systems
Ludwig-Erhard-Straße 6
65760 Eschborn
www.terumo-europe.com

Medizinisch-physikalische Grundlagen der Radioembolisation mit Ho-166

Die Radioembolisation (RE), auch als Selektive Interne Radiotherapie (SIRT) bezeichnet, ist ein Verfahren zur Behandlung von malignen Lebertumoren oder Metastasen, die bei Erkrankungen wie dem Hepatozellulären Karzinom (HCC) oder dem Kolorektalen Karzinom auftreten können. Hierbei kommt es zur intraarteriellen Einbringung radioaktiv markierter Partikel in den Tumor, wodurch eine definierte Anreicherung innerhalb des erkrankten Gewebes möglich ist, und so eine regionale Embolisation verursacht wird. Infolge der emittierten Strahlung kommt es zur lokalen Zerstörung des Gewebes und damit einhergehend zu einer Reduktion der Tumorgröße und/oder zu einer Verzögerung des Tumorwachstums.

Physikalische Grundlagen

Radioaktive Isotope sind dadurch gekennzeichnet, dass bei der Umwandlung in ein anderes Nuklid Strahlung emittiert wird (α -, β -, γ -Strahlung). Für die Radioembolisation kommen β -Strahler zum Einsatz, welche Elektronen aussenden. Diese haben im menschlichen Körper eine maximale Reichweite von ca. 1 cm, so dass innerhalb eines sehr begrenzten Umfeldes eine Schädigung verursacht wird und angrenzendes gesundes Gewebe verschont bleibt. Etabliert haben sich die Isotope Yttrium-90 (Y-90) und Holmium-166 (Ho-166) mit einer Halbwertszeit von 64 h bzw. 26,8 h. Im Gegensatz zu Y-90 bietet Ho-166 den Vorteil, dass es zusätzlich γ -Strahlung emittiert und ein paramagnetisches Moment besitzt, so dass die Verteilung innerhalb des Körpers mit nuklearmedizinischen Untersuchungsverfahren (Szintigrafie, SPECT) oder mittels MRT-Bildgebung dreidimensional visualisiert werden kann. Daraus kann die lokale Dosisverteilung bestimmt werden, welche ein Parameter für die Wirksamkeit der RE darstellt.

Therapieplanung (Personalisierte Dosimetrie)

Neben der Erhebung verschiedener klinischer Parameter zum Ausschluss möglicher Kontraindikationen einer RE ist die wesentliche Aufgabe der Therapieplanung die Bestimmung der zu applizierenden Aktivität. Als Ziel wird eine möglichst hohe Dosis innerhalb der zu behandelnden Läsion angestrebt - unter Berücksichtigung der Toleranzdosis innerhalb des gesunden Lebergewebes. Folgende drei Parameter sind im Rahmen der individuellen Therapieplanung zu bestimmen:

- Lebergröße
- Tumorvolumen
- Leber-Lungen-Shunt

Die Gesamtgröße der Leber lässt sich aus morphologischen Bildinformationen wie dem CT oder MRT bestimmen. Hierzu erfolgt eine schichtweise oder mittels entsprechender Software automatische Segmentierung der gesamten Leber. Anhand der Lebermasse erfolgt die Berechnung der zu applizierenden Aktivität nach der einfachen Formel: $A [MBq] = D [Gy] \cdot m [kg] \cdot 63 [MBq/J]$, wobei D der Zieldosis von 60 Gy entspricht. Im Falle der Behandlung nur eines Leberlappens kann die Aktivität entsprechend des Massenanteils reduziert werden.

Die anderen beiden Parameter werden im Rahmen einer prätherapeutischen Therapiesimulation erhoben. Hierzu erfolgt die intraarterielle Platzierung des Katheters in der späteren Therapieposition mit Applikation einer Testdosis. Dabei kann es sich um Tc-99m markierte Mikrosphären handeln oder um die zur Therapie eingesetzten Ho-166-Partikel mit reduzierter Aktivität (QuiremScout®). Der Vorteil der Verwendung identischer Substanzen liegt in der besseren Übereinstimmung des intraarteriellen Verteilungsstromes bei der Planung und

der späteren Therapie. Nach erfolgreicher Applikation der Testdosis lässt sich die Aktivitätsverteilung mittels einer dreidimensionalen SPECT-CT-Bildgebung visualisieren und quantifizieren. Dies dient in erster Linie dem Ausschluss möglicher extrahepatischer Anreicherungen sowie der Bestimmung des Tumolvolumens und des Leber-Lungen-Shunts, worunter der Abstrom von Partikeln aus dem Tumor und die Anreicherung in der Lunge zu verstehen sind.

Für die Radioembolisation mit Ho-166 existiert eine komplette Plattform (Holmium Plattform) bestehend aus Testdosis (QuiremScout®), Therapiepräparat, Applikationssystem und Planungssoftware (Q-Suite™), so dass alle im Rahmen der Planung zu erhebenden Parameter bestimmt, die Aktivitätsberechnung durchgeführt und die posttherapeutische Dosisverteilung simuliert, verifiziert sowie dokumentiert werden kann.

Therapiedurchführung

Etwa zwei Wochen nach Therapieplanung erfolgt die Durchführung der RE. Seitens des Medizinphysikers werden die gelieferten Ho-166 Mikrosphären (QuiremSpheres®) hinsichtlich ihrer Aktivitätsmenge kontrolliert und das Applikationssystem vorbereitet. Die Applikation der Sphären erfolgt anschließend unter angiographischer Kontrolle der korrekten Katheterposition in enger Kooperation zwischen Nuklearmedizinern, Interventionsradiologen und Medizinphysikern.

Posttherapeutische Verifikation

Die Kontrolle der Therapie erfolgt ein bis zwei Tage nach der Behandlung sowohl mittels MR-Bildgebung als auch mittels SPECT-CT. Beide Bildgebungsmodalitäten ermöglichen neben der visuellen Kontrolle eine Quantifizierung der Aktivitätsverteilung, woraus sich mittels entsprechender Dosimetrie-Software die Dosisverteilung innerhalb der behandelten Läsionen sowie des gesunden Lebergewebes bestimmen lässt. Diese posttherapeutische Verifikation ist Voraussetzung für die Prädiktion der Wirksamkeit sowie für die Entwicklung zukünftiger Dosisskalationsstrategien.



PD Dr. rer. nat. habil.
Robert Freudenberg

Informationen

■ PD Dr. rer. nat. habil.
Robert Freudenberg
Leitender Medizinphysiker (DGMP)
Leitung Arbeitsgruppe Naturwissenschaft
Klinik und Poliklinik für
Nuklearmedizin
Universitätsklinikum Carl Gustav
Carus an der TU Dresden
Fetscherstraße 74
01307 Dresden
www.uniklinikum-dresden.de



Multiple Sklerose

Therapieoption B-Zell depletierende Antikörper

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche neurologische Autoimmunerkrankung des Zentralnervensystems.

Erkenntnisse der zugrundeliegenden inflammatorischen und degenerativen Prozesse haben zur Entwicklung von mittlerweile 16 Medikamenten für unterschiedliche Verlaufsformen und Schweregrade der Erkrankung geführt. Diese Therapeutika ermöglichen es Patienten langfristig, ein völlig normales Leben zu führen.

Einleitung

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische inflammatorische Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), bei der es zu einer Demyelinisierung mit assoziiertem axonalen Schaden sowie Neurodegeneration kommt. Etwa 85 % der Patienten erkranken initial an einer schubförmig-remittierenden Verlaufsform mit mindestens dreifachem Überwiegen junger Frauen. In den letzten Jahrzehnten konnten durch ein besseres Verständnis Therapieansätze entwickelt werden, die immer gezielter die zugrundeliegenden inflammatorischen und neurodegenerativen Pathomechanismen angreifen. Einen entscheidenden Anteil an der Pathogenese der MS hat die Expansion und Aktivierung von B-Zellen durch Antikörperproduktion, Antigenpräsentation sowie Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine. Dies zeigten erste translationale Studien im letzten Jahrzehnt. Diese B-Zellen sind hochkompetente Antigen-präsentierende Zellen, die zytotoxische T-Lymphozyten aktivieren. B-Zellen bilden zudem follikelartige Strukturen in den Meningen, die mit kortikaler Neurodegeneration assoziiert sind. Aus diesen Gründen sind B-Zellen in den letzten Jahren zunehmend in den Fokus therapeutischer Ansätze gerückt. Erste vielversprechende Ansätze betrafen den Einsatz des B-Zell depletierenden Medikamentes Rituximab gefolgt von der Entwicklung des weitgehend humanisierten monoklonalen Antikörpers Ocrelizumab, der für die RRMS als auch die primär progrediente MS (PPMS) zugelassen ist. Mittlerweile gibt es positive Daten zu dem humanen monoklonalen Antikörper Ofatumumab, der anders als die bisherigen B-Zell depletierenden Antikörper, nicht intravenös sondern subcutan (s.c.) in deutlich niedrigeren Dosierungen appliziert wird. Dadurch bleibt ein geringer B-Zellanteil von ca. 0,5% erhalten.

Pathomechanismus

Ofatumumab ist ein gegen CD20-gerichteter humaner monoklonaler Immunglobulin-1-k (IgG1k-) Antikörper. Ofatumumab bindet an die kleine extrazelluläre Schleife von CD20 und verursacht eine Antikörper-vermittelte Lyse der Zielzelle. Dies wird über einen Komplement-abhängigen Effekt vermittelt, bei dem es zu einer Aktivierung des klassischen Signalwegs der Komplementaktivierung durch C1q Bindung kommt. Dieser Effekt ist stärker ausgeprägt als bei dem chimären Antikörper Rituximab, mutmaßlich, weil Ofatumumab an der kleinen extrazellulären CD20 Schleife und damit näher an der Zellmembran bindet. Eine mechanistische Besonderheit bietet die subcutane Applikation der Substanz. Durch Transzytose kommt es im Tiermodell zu einer schnellen Anflutung von subcutan applizierten Antikörpern in drainierende Lymphknoten. Für Ofatumumab zeigen tierexperimentelle Daten, dass die subcutane Gabe zu einer Akkumulation in axillären und inguinalen Lymphknoten führt, was zu einer besseren Beeinflussung von Antigen-präsentierenden B-Zellen führen könnte.

Dosisabhängige B-Zelldepletion durch intravenöse Applikation

Ofatumumab wurde zunächst in einer Phase II Studie bei Patienten mit einer RRMS untersucht. In der kleinen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden n=38 Patienten eingeschlossen, die in einem Abstand von zwei Wochen Ofatumumab in einer Dosis von 100 mg, 300 mg oder 700 mg oder Placebo als Infusion erhielten. Nach 24 Wochen wurden die Behandlungsgruppen getauscht. Somit erhielten n=26 Patienten zunächst Placebo gefolgt von Ofatumumab und n=12 Patienten zunächst Ofatumumab gefolgt von Placebo. Beim ersten Infusionstag wurden häufig Infusionsreaktionen beobachtet, die jedoch beim zweiten Infusionstag nicht mehr auftraten. Es wurden keine unerwarteten Sicherheitssignale detektiert. Keiner der Patienten entwickelte neutralisierende Antikörper gegen Ofatumumab. Die Behandlung mit Ofatumumab führte zu einer vollständi-



Prof. Dr. med. Simon Faissner



Prof. Dr. med. Ralf Gold

gen Suppression von CD19+ B-Zellen innerhalb von einer Woche nach der Behandlung. Die Erholung CD19+ B-Zellen verlief dosisabhängig und dauerte in der 100 mg Gruppe 12-16 Wochen, in der 300 mg Gruppe 20 Wochen wohingegen in der 700 mg Gruppe keine Repopulierung während der Studiendauer gemessen werden konnte. Die kernspintomographische Aktivität war um >99 % reduziert. So waren neue Gadolinium-aufnehmender T1 Läsionen, die Gesamtzahl Gadolinium-aufnehmender T1 Läsionen als auch die Zahl neuer und/oder vergrößerter T2 Läsionen verringert.

Etablierung der subcutanen Applikation

Um die Art der Medikamentenapplikation zu verbessern, wurde die subcutane Gabe von Ofatumumab implementiert. Das Konzept war bereits bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis in einer kleinen kombinierten Phase I/II Studie umgesetzt worden, bei der die Applikation von 30-100 mg s.c. zu einer deutlichen und anhaltenden B-Zelldepletion bei guter Verträglichkeit geführt hatte.

Basierend auf diesen Daten erfolgte die Übertragung des Konzeptes auf die MS und wurde in Form der Phase II MIRROR Studie umgesetzt, bei der der Dosis-Wirkungseffekt von Ofatumumab untersucht wurde. Ofatumumab wurde in einer Dosis von 3, 30 oder 60 mg alle 12 Wochen, 60 mg alle vier Wochen sowie Placebo untersucht. In die Studie wurden n=232 Patienten mit einer schubförmigen MS mit einem EDSS von 0 bis 5,5 eingeschlossen, die entsprechend üblicher Kriterien randomisiert wurden. Der primäre Endpunkt lautete Anzahl der kumulativen Anzahl neuer oder neuer Kontrastmittel-aufnehmender Läsionen nach 12 Wochen. Die Analyse dokumentierte eine deutliche, mindestens 65 %-ige Reduktion neuer Läsionen für alle Ofatumumab-Dosierungen gegenüber Placebo (p<0,001). Nach Ausschluss der Wochen 1-4 konnte für alle Dosierungen ab 30 mg sogar eine Reduktion von mindestens 90 % festgestellt werden. Die Untersuchung der CD19+ B-Zellen zeigte eine dosisabhängige Reduktion derselben. Interessanterweise war eine vollständige Suppression der B-Zellen nicht vonnöten, um einen starken Behandlungseffekt zu erzielen. Die Nebenwirkungen bestanden aus Irritationen an den Injektionsstellen (52 % Ofatumumab vs. 15 % Placebo), die jedoch bei 97 % der Patienten milder oder moderater Ausprägung waren und meist nur bei der ersten Gabe auftraten.

Phase III Zulassungsstudien

Darauf wurde Ofatumumab in den beiden identisch aufgebauten Phase III Studien ASCLEPIOS I und II bei Patienten mit einer RRMS gegenüber dem aktiven Komparator Teriflunomid verglichen. Insgesamt wurden n=946 Patienten in die Ofatumumab-Arme eingeschlossen, n=936 Patienten erhielten Teriflunomid. Die Patienten wurden im Mittel 1,6 Jahre nachverfolgt. Die Patienten erhielten Ofatumumab zunächst in einer Initialdosis von 20 mg an den Tagen 1, 7 und 14, gefolgt von 20 mg alle vier Wochen s.c.. Der primäre Endpunkt war die Reduktion der jährlichen Schubrate. Sekundäre Endpunkte waren Behinderungszunahme nach drei respektive sechs Monaten, die Anzahl von Gadolinium-aufnehmenden Läsionen, die Zunahme von T2-Läsionen, die Freisetzung von Neurofilament im Serum nach drei Monaten sowie Veränderungen des Hirnvolumens. Es wurden Patienten mit einem Alter von 18-55 Jahren eingeschlossen, die nach den McDonald Kriterien von 2010 mit einer RRMS oder SPMS mit Krankheitsaktivität diagnostiziert worden waren. Die Patienten mussten mindestens einen Schub im Jahr vor dem Screening gehabt haben, mindestens zwei Schübe in den letzten zwei Jahren vor dem Screening oder mindestens eine Läsion mit Kontrastmittelaufnahme. Die Studienpopulation entsprach somit einer üblichen RMS-Population.

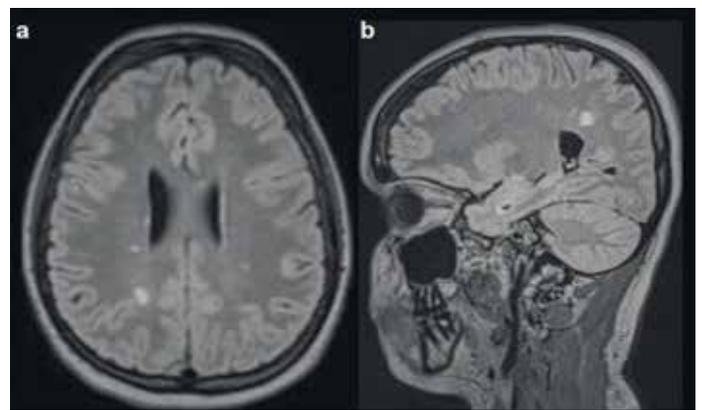


Abbildung 1: Kernspintomogramm des Gehirns einer 29-jährigen Patientin mit einer MS vom schubförmig-remittierenden Verlaufstyp und etwa 10-jähriger Erkrankungsdauer. Die FLAIR-Sequenz zeigt einzelne supratentorielle, hyperintense Läsionen in a) transversaler und b) sagittaler Schnittführung.

Die jährliche Schubrate lag in der Ofatumumab-Gruppe bei 0,11 (0,09-0,14 95 % Konfidenzintervall) gegenüber 0,22 (0,18-0,26) in der Teriflunomid-Gruppe (ASCLEPIOS I) respektive 0,10 (0,08-0,13) gegenüber 0,25 (0,21-0,30) (ASCLEPIOS II), und fiel damit bei Ofatumumab behandelten Patienten um 51 % bzw. 59 % geringer aus als bei Patienten, die mit Teriflunomid behandelt worden waren. Auch die Behinderungszunahme war deutlich reduziert. In der gepoolten Analyse beider Studien konnte bei Ofatumumab behandelten Patienten eine um 34 % (HR 0,66 (0,50-0,92); p=0,002) verringerte Behinderungszunahme nach drei Monaten dokumentiert werden. Dieser Effekt war nach sechs Monaten stabil (HR 0,68 (0,5-0,92); p=0,01). Der Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der Behinderung nach sechs Monaten unterschied sich hingegen nicht (11,0 % und 8,1 % (HR 1,35; p=0,09)).

Neben den klinischen Parametern konnte auch eine Besserung von kernspintomographischen Parametern dokumentiert werden. Der Anteil von Kontrastmittel-aufnehmenden Läsionen war in der Ofatumumab-Gruppe um 97 % bzw. 94 % gegenüber Teriflunomid reduziert (p<0,001). Auch neue oder vergrößerte T2-Läsionen waren um 82 % bzw. 85 % reduziert (p<0,001). Die Änderung des globalen Hirnvolumens unterschied sich jedoch nicht zwischen beiden Gruppen.

Um potentiell protektive Effekte auf Neurodegeneration zu evaluieren, erfolgten zudem Untersuchungen der Serum Neurofilament Konzentration (sNFL). sNFL gilt zunehmend als guter Marker, um entzündliche Aktivität, Progression und Therapieansprechen bei MS zu moni-

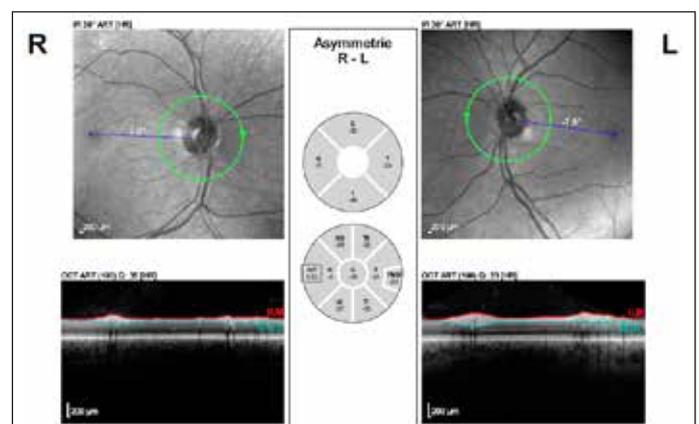


Abbildung 2: Optische Kohärenztomographie eines 47-jährigen Patienten mit einer schubförmig-progredienten Multiplen Sklerose und Zustand nach Retrobulbärneuritis rechtsseitig. Rechtsseitig ubiquitäre Atrophie der retinalen Nervenfaserschichtdicke, linksseitig nasale Atrophie.

Abbildung 3: Visuell evozierbare Potentiale einer 33-jährigen Patientin mit der Erstmanifestation einer schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose. Beidseitige Verzögerungen der P100, links betont, verplumpte Reizantwort, Amplitudenminderung.



torieren. Tatsächlich waren die sNFL Konzentrationen bei Ofatumumab behandelten Patienten sowohl nach 3, 12 als auch 24 Monaten signifikant niedriger als bei Teriflunomid behandelten Patienten ($p < 0,001$).

Berichtete, meist leichte Nebenwirkungen traten bei Ofatumumab als auch bei Teriflunomid behandelten Patienten in gleichem Maße auf (Ofatumumab: 83,6 %; Teriflunomid: 84,2 %). Mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % traten in der mit Ofatumumab behandelten Gruppe Injektions-assoziierte Reaktionen, Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Irritationen an der Einstichstelle sowie obere Atemwegsinfektionen oder Harnwegsinfekte auf. Schwere Nebenwirkungen (SAEs) traten in beiden Gruppen ebenso mit gleicher Häufigkeit auf (Ofatumumab: 9,1 %; Teriflunomid: 7,9 %).

Diskussion

Der monoklonale Antikörper Ofatumumab erweitert das therapeutische Spektrum der spezifisch B-Zell gerichteten Therapie durch die selbstständig durchgeführte subcutane Applikation niedriger Dosierungen. Da Ofatumumab in einer geringen Dosis von 20 mg pro Monat appliziert wird und somit lediglich 240 mg Jahresdosis erreicht werden, könnte dieses Behandlungsregime langfristig einen Behandlungsvorteil hinsichtlich einer potentiell verringerten Immunkompromittierung bei langer Behandlungsdauer bedeuten. Insbesondere sollte erwähnt werden, dass die Studienpatienten weiterhin normale IgG und IgM Spiegel in der Extension behalten haben. Dies unterscheidet sich deutlich von depletierenden anti-CD20 Antikörpern. Die Bedeutung hinsichtlich der Infektneigung ist jedoch gegenwärtig spekulativ und muss in Langzeit-Verlaufsbeobachtungen untersucht werden. Die Daten der MIRROR-Studie zeigten eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung hinsichtlich der Depletion von CD19+ B-Zellen; ein Konzept, das auch an unserer Universitätsklinik für den Einsatz von

Rituximab beschrieben worden ist. Der robuste Effekt auf neue Läsionen auch bei inkompletter B-Zelldepletion, der in der MIRROR Studie gezeigt werden konnte, war aufsehenerregend und unerwartet und könnte ein Hinweis darauf sein, wie langfristig die Abwägung von Nutzen und Risiko beim Einsatz von monoklonalen Antikörpern optimiert werden könnte. Ein Vorteil des vollständig humanen Antikörpers könnte die verminderte Immunogenität mit konsekutiv geringerer Ausbildung neutralisierender Antikörper sein. So wurden nach 48 Wochen nach einer Rituximab-Infusion bei 24,6 % der Patienten humane,

antichimere Antikörper detektiert, bei Ofatumumab behandelten Patienten in der Phase II Studie hingegen 0 %.

Ein Thema, das gegenwärtig bei der Behandlung von MS-Patienten im Fokus der Diskussion steht, ist die Frage, wann eine Impfung gegen SARS-CoV-2 unter einer B-Zelldepletion durchgeführt werden sollte. Anti-CD20 gerichtete B-Zell depletierende Antikörper führen zu einer Depletion von prä-B-Zellen, reifen B-Zellen und Gedächtnis-B-Zellen, sparen jedoch langlebende Plasmazellen, Plasmablasten und lymphoide Stammzellen aus, sodass entscheidende B-Zell Funktionen wie Antigenpräsentation, Antikörperbildung und Antikörperklassenwechsel gestört sind. Die im Jahre 2020 publizierte VELOCE Studie untersuchte, ob Patienten unter einer Behandlung mit Ocrelizumab einen Antikörpertiter nach einer Impfung gegen Tetanus, Pneumokokken oder Influenza aufbauen können. Tatsächlich war es gegenüber der Kontrollgruppe halb so wahrscheinlich eine Antikörperantwort gegen Tetanus auszubilden (23,9 % Ocrelizumab gegenüber 54,5 % Kontrollgruppe). Die Antikörperbildung nach einer Impfung gegen Pneumokokken fiel ebenso geringer aus (71,6 % Ocrelizumab gegenüber 100 % Kontrollgruppe), die Impfantwort auf eine Influenza-Impfung lag bei 55,6 - 80 % (Ocrelizumab) gegenüber 75,0 - 97,0 % (Kontrollgruppe). Ein Grund hierfür ist die verlangsamte Repopulierung von B-Zellen, die auch bei Ofatumumab-behandelten Patienten in einer Dosis von 20 mg etwa 40 Wochen dauern wird. Ein Fallbericht von einer 51-jährigen Patientin aus der ASCLEPIOS-Extensions Studie, die eine COVID-19 Infektion unter einer seit 42 Monaten laufenden Ofatumumab-Therapie entwickelte, zeigte eine effektive IgM und IgG Antwort gegen das Spike Protein trotz vollständiger B-Zelldepletion und Fortführung der Therapie. Ob dies ein Einzelfall ist, bleibt abzuwarten. Zumindest theoretisch sollte das Ansprechen einer Immunisierung bei einem erhaltenen B-Zellanteil deutlich besser sein. Zudem ist neben der Entwicklung neutralisierender Antikörper die Ausbildung einer Th1 Antwort entscheidend für die Virusabwehr nach einer Impfung gegen SARS-CoV-2. Die subtotale B-Zelldepletion könnte hier jedoch einen Vorteil gegenüber einem üblicherweise höher dosierten B-Zell gerichteten Therapieregime bedeuten.

Neben den spannenden und vielversprechenden Daten bei Patienten mit einem schubförmigen-remittierenden Erkrankungsverlauf könnte man sich pathomechanistisch als auch aufgrund des Therapieeffektes von Ocrelizumab bei PPMS gut einen Einsatz bei progredienten MS-Verlaufsformen vorstellen; gerade vor dem Hintergrund des positiven Effektes auf Behinderungsprogression in den Zulassungsstudien. Aktuell ist hierzu jedoch nach unserem Kenntnisstand keine Studie in Planung. Letztlich werden vermutlich besonders RRMS Patienten mit einer aktiven Erkrankung von der Behandlung profitieren, die voll im Leben stehen und vor den regelmäßigen Infusionsterminen in Praxen oder universitären Zentren bei etablierten intravenösen B-Zell depletierenden Therapien zurückschrecken. Die Therapieadhärenz sollte jedoch hoch sein, damit der Vorteil der selbst durchgeführten Applikation nicht zu einem Nachteil wird, da die Spritze nicht regelmäßig verabreicht wird.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Simon Faissner
 Prof. Dr. med. Ralf Gold
 Klinik für Neurologie
 Universitätsklinikum der
 Ruhr-Universität Bochum
 St. Josef-Hospital
 Gudrunstr. 56, 44791 Bochum
 www.klinikum-bochum.de

■ Weitere Informationen

Novartis Pharma GmbH
 BU Neuroscience RMS
 Roonstrasse 25
 90429 Nürnberg
 www.novartis.de

C-reaktives Protein: Neue Erkenntnisse zu der dunklen Seite dieses prähistorischen Antikörpers

COVID-19: Therapieoption Apherese?

Das C-reaktive Protein (CRP) ist das bekannteste Akute-Phase-Protein. Es nimmt in der täglichen Klinikroutine eine wichtige Rolle als Biomarker für Inflammation und Infektion ein. Beim Menschen geht eine Entzündung typischerweise mit einem Anstieg der CRP-Konzentration im Blut einher. Das 1930 von Tillet und Francis entdeckte CRP hat sich als einer der zuverlässigsten Marker für Entzündungsprozesse erwiesen und steigt bei jeder Art von Entzündung (schlimmstenfalls dramatisch) an.

Die einzige bekannte physiologische Funktion von CRP ist die Markierung von Zellen, um deren Phagozytose einzuleiten.

Durch Aktivierung des klassischen Komplementweges werden sterbende, körpereigene Zellen und Pathogene phagozytiert. Allerdings werden auch potentiell überlebensfähige Zellen mit reduzierter Energieversorgung markiert und phagozytiert. Die Entfernung von lebensfähigen Zellen führt zu einer Funktionseinschränkung von Organen. So korreliert die Höhe des CRP nach einem Myokardinfarkt mit einer ungünstigen Prognose und einem häufigeren Auftreten von Herzinsuffizienz. In der kontrollierten Studie (CAMI1) zur Anwendung von CRP-Apherese nach einem Myokardinfarkt konnten wir zeigen, dass die CRP-Kinetik mit der Infarktgröße und der kardialen linksventrikulären Funktion korreliert. Die Entfernung von CRP mittels Apherese bewirkte ein kleineres Infarktareal (bestimmt im Kardio-MRT) und eine bessere Herzfunktion. Entgegen der weitverbreiteten Annahme, ist CRP nicht nur ein unspezifischer Biomarker, sondern nachgewiesenermaßen ein Mediator der Gewebsschädigung.

Inflammation ist eine körpereigene Schutzreaktion vor Pathogenen und Gewebsschädigungen. Das CRP ist ein archaisches Protein des angeborenen Immunsystems und beeinflusst als Akute-Phase-Mediator direkt diese pro-inflammatorischen Prozesse. Inflammation ist mit einem höheren Risiko für die Entwicklung von Atherosklerose und Diabetes verbunden. Nach einem Myokardinfarkt führt der akute Verschluss einer Koronararterie zu einem Abbruch der Versorgung der Kardiomyozyten. Es kommt zu einer Umstellung des Energiestoffwechsels in die anaerobe Glykolyse, was zu einem deutlichen Energiemangel der einzelnen Kardiomyozyten führt. Danach gehen die Kardiomyozyten in einen Ruhezustand über. Wird die Durchblutung

wieder hergestellt, können die Kardiomyozyten überleben, sofern sie nicht durch CRP für die Phagozytose markiert wurden. Bleibt die Durchblutungsstörung bestehen, so sterben die Kardiomyozyten ab. Diese Zellen werden durch Phagozytose beseitigt.

Durch Remodeling entsteht eine Infarkt Narbe. Die Schwere des Infarktes wird bestimmt durch die Größe des Infarktareals, die Wandspannung des linken Ventrikels und die Ausheilung des Infarktes. Die Größe des Infarktareals kann durch frühzeitige Revaskularisierung mittels perkutaner coronarer Intervention (PCI) verkleinert werden. Die Wandspannung wird durch β -Blocker positiv beeinflusst. Schwieriger ist die Beeinflussung der Infarktheilung. Oft kommt es zur überschießenden Inflammation mit erhöhter Freisetzung von IL-6 und dadurch auch vermehrter Synthese von CRP in der Leber. Es folgt eine Vergrößerung des Gewebeschadens und bringt schwere Kollateralschäden mit sich.

Auch wenn CRP und seine Korrelation mit dem Verlauf bestimmter Krankheiten offensichtlich ist, fehlte lange der Nachweis, dass CRP bei der jeweiligen Erkrankung im Menschen kausal aktiv ist, während es für verschiedene Tierspezies eindeutige Beweise dafür gibt.

Die beschriebene physiologische Wirkung von CRP tritt offenbar auch bei anderen Erkrankungen wie z. B. COVID-19 auf. Ein rascher Anstieg des CRP erlaubt eine Vorhersage über Beatmungspflichtigkeit und damit eine schlechtere Prognose. Bei der COVID-19-Pneumonie entsteht zum einen eine massive Schädigung der Alveolen als auch eine Thrombenbildung in der Mikrozirkulation. Die Komplettbindung an CRP führt zu einer Einwanderung von Makrophagen und über die vermehrte Expression von tissue factor zur Thrombenbildung.



Dr. med. Wolfgang Ries



*Prof. Dr. med.
Christoph Garlich*

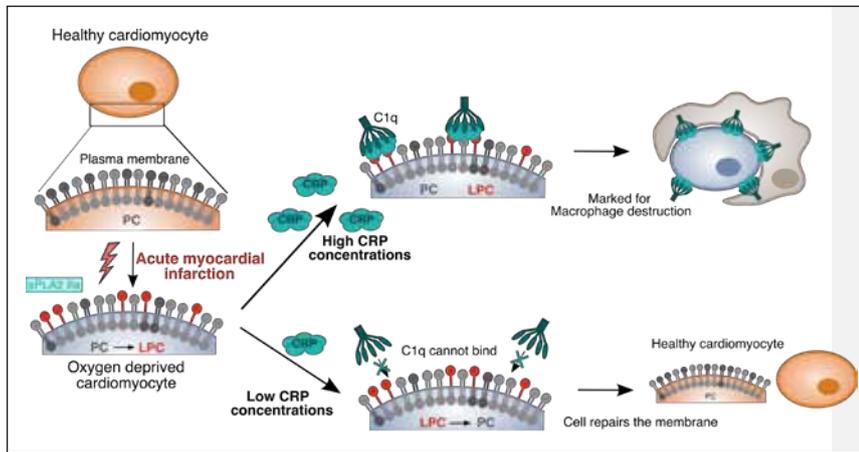


Abbildung 1: Molekularer Pathomechanismus der CRP-vermittelten Schädigung im ischämischen oder hypoxämischen Gewebe. Hier wird exemplarisch der Myokardinfarkt abgebildet. Der Infarkt führt in dem nachgeschalteten Versorgungsgebiet zu energiearmem, hypoxischem oder sogar ischämischem Gewebe und bewirkt eine Entzündungsreaktion. Die Zellen innerhalb dieses Gewebes weisen eine veränderte äußere Zellmembran auf: Phosphatidylcholin (PC) wird durch eine Phospholipase (sPLA2 IIa) in Lyso-Phosphatidylcholin (LPC) umgewandelt. Aufgrund des Energiemangels kann diese Umwandlung nicht rückgängig gemacht werden. CRP bindet daraufhin an LPC auf anaeroben Zellen und rekrutiert Komplementfaktoren (C1q-C4), wodurch der klassische Komplementweg aktiviert wird. Diese opsonierten Zellen werden von Phagozyten entsorgt, die ihrerseits die CRP-Synthese durch Sekretion von IL-6 induzieren. Hier ist stellvertretend nur C1q gezeigt.

Abbildung adaptiert aus (Kayser et al., 2020a). AMI Akuter Myokardinfarkt; CRP C-reaktives Protein; C1q Komplementkomponente 1q; IL-6 Interleukin 6; LPC Lyso-Phosphatidylcholin; PC Phosphatidylcholin; sPLA2 IIa sekretorische Phospholipase A2 Typ IIa.

Beides wird durch hohe CRP-Werte verstärkt, daher liegt die Annahme nahe, dass CRP auch hier einen großen Teil der Kollateralschäden bei COVID-19-Patienten verursacht.

CRP ist ein aktives Entzündungsprotein

CRP wird von der Leber in den Blutkreislauf sezerniert, wo es Bakterien bei deren Infiltration effizient erkennt und opsoniert. Durch die Markierung von Erregern leitet es über die Aktivierung von Komplement deren Phagozytose ein. Dieser Mechanismus wird hauptsächlich durch die Bindung von CRP an Phosphocholingupe in der Membran der Bakterien verursacht. Diese Gruppen sind auch in allen menschlichen Zellen vorhanden, wenn auch auf gesunden Zellen nicht zugänglich. Zellen, die apoptotisch, nekrotisch, energiearm sind oder die sich in einer entzündlichen Umgebung befinden, die oft sauer und hypoxisch ist, erfahren Konformations- und biochemische Veränderungen in ihrer Membran. Eine davon ist die teilweise Hydrolyse des Lipids Phosphatidylcholin (PC) zu Lyso-Phosphatidylcholin (LPC) durch ein anderes Akute-Phase-Protein, nämlich der sekretorischen Phospholipase A2 Typ IIa (sPLA2 IIa). Dadurch wird die Phosphocholingupe für die Bindung von CRP zugänglich. Somit werden sterbende, tote, geschädigte oder hypoxische/ischämische Zellen irreversibel von CRP markiert. Anschließend wird der klassische Komplementweg aktiviert und die CRP-markierten Zellen werden durch Phagozytose beseitigt.

Im Rahmen eines Infarktes kommt es im nachgeschalteten Versorgungsgebiet zu einer Ischämie und zum anaeroben Stoffwechsel und damit zu einer Entzündung. IL-6 vermittelt bei einer größeren Schädigung einen deutlichen Anstieg des CRP.

Eine hohe CRP-Konzentration führt dazu, dass sehr viele Zellen markiert werden. Anders ist die Situation, wenn der Blutfluss durch eine Intervention oder durch eine Autolyse wieder hergestellt wird. Es befinden sich im Infarktgebiet dann mehr überlebende Zellen, die nach Wiederherstellung des Sauerstoffflusses und Umschaltung auf aeroben Stoffwechsel (16x mehr Energie) ihre Membran regeneriert hätten. Bei der Phagozytose

dieser Zellen wird wiederum IL-6 produziert, welches die Synthese von zusätzlichem CRP induziert und somit die Immunantwort verstärkt. Dadurch trägt CRP kausal zur Gewebeschädigung und Narbenbildung nach einem ischämischen Ereignis bei (Abbildung 1).

CRP als therapeutisches Zielmolekül am Beispiel Myokardinfarkt

Tierexperimentelle Studien konnten durch Blockade von CRP zeigen, dass CRP kausal zur verstärkten Gewebeschädigung beiträgt. Beim Menschen war der Einsatz von CRP-senkenden Medikamenten nach einem Myokardinfarkt bisher nicht erfolgreich, da CRP als Akute-Phase-Protein innerhalb von Stunden drastisch ansteigt und in einer akuten Situation schnell gesenkt werden muss. Dies kann nicht erreicht werden, indem man auf eine Synthese abzielt oder Ansätze verwendet, die mehrere Tage benötigen, um den CRP-Spiegel zu beeinflussen.

Die selektive Immunadsorption von CRP aus dem Serum überwindet diese Hürden und senkt die CRP-Konzentration nachweislich effizient um ~60 % – innerhalb von nur wenigen Stunden. Dadurch ist es erstmals möglich geworden diese Hypothese im klinischen Alltag zu überprüfen. Die Eliminierung von unterschiedlichen pathogenen Substanzen aus dem Blut mittels extrakorporaler Apherese ist eine effektive etablierte Therapieoption bei zahlreichen Erkrankungen.

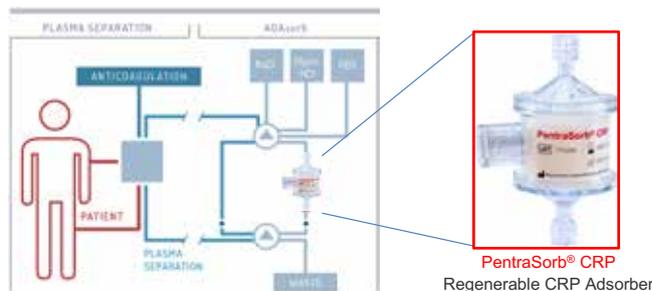
Die CRP-Apherese zielt darauf ab, CRP aus dem Blutplasma nach z. B. einem Infarkt zu entfernen, um akute Gewebeschäden und ischämische Reperfusionsschäden zu reduzieren. Am häufigsten wird diese Form der therapeutischen Blutwäsche nach dem akuten Myokardinfarkt (AMI) eingesetzt.

Patienten, die sich von einem Herzinfarkt erholen, leiden oft unter einer verminderten Lebensqualität und einem sehr hohen Risiko für nachfolgende schwerwiegende Komplikationen: Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Herzinfarkt, Tod. Dies stellt eine enorme Belastung für das Gesundheitssystem dar. Es wurde beobachtet, dass dieses Risiko signifikant mit der Größe der Myokardschädigung und der Vernarbung korreliert.

Ein hoher CRP-Spitzenwert in den ersten 72 h nach AMI korreliert mit einer großen Infarkt Narbe und einer hohen Sterblichkeit sowie der Inzidenz zusätzlicher unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse.

Bisher gab es keine wirksame Therapie um CRP nach einem Myokardinfarkt therapeutisch zu senken. Dies änderte sich, als gezeigt werden konnte, dass die gezielte extrakorporale Entfernung von CRP durch Apherese in einer präklinischen Studie an Schweinen zu einer signifikanten Reduktion der Infarktfläche und zu einer Stabilisierung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) führte. Weiterhin wurde beobachtet, dass sich die Narbenmorphologie der Tiere nach der CRP-Apherese positiv entwickelt hatte und völlig anders aussah als bei

Therapeutic CRP Apheresis – An Innovative Treatment



- Therapeutic apheresis is clinically established
- All required equipment and disposables are commercially available

Untersuchungen mit einem hochspezifischen Adsorber in einer klinischen Studie an Patienten mit einem schweren Herzinfarkt (STEMI) zeigen eine signifikante und relevante Reduktion der Narbengröße sowie eine bessere Herzleistung nach CRP-Reduktion. Bei der extrakorporalen Anwendung wird zunächst das Blutplasma abgetrennt und durch den PentraSorb® CRP- Adsorber geleitet. Das von dem pathogenen Protein gereinigte Plasma wird dann wieder an den Patienten zurückgegeben. Der PentraSorb® CRP kann regeneriert werden, so dass mehrere Zyklen der CRP-Abreicherung möglich sind.

den vorausgegangenen Untersuchungen. Dies unterstützt die Hypothese, dass CRP direkt an der Gewebedestruktion und der Narbenbildung beteiligt ist.

In der CAMI1-Studie wurde untersucht, ob eine spezifische Abreicherung von CRP die Größe des Myokardinfarkts beim Menschen reduzieren kann. 83 Patienten wurden eingeschlossen und alle Behandlungen waren sicher und gut verträglich. Das Ausmaß des Anstiegs der CRP-Konzentration während der ersten 32 h nach STEMI korrelierte signifikant mit der Infarktgröße bei Kontrollpatienten. Patienten mit ähnlichem initialen CRP-Anstieg, die sich anschließend einer CRP-Apherese unterzogen, hatten im Vergleich zu den Kontrollpatienten kleinere Infarktgrößen und eine bessere LVEF sowie Herzwandbeweglichkeit. Überraschenderweise hatten einige mit CRP-Apherese behandelte Patienten keine nachweisbaren Infarktfolgen und eine normale LVEF.

CRP und Gewebeerstörung bei COVID-19

Bei knapp 20% der an COVID-19 erkrankten Patienten kommt es zu einem schweren Verlauf. Im Extremfall kann dieses zur Beatmungspflichtigkeit mit ernster Prognose führen. Ein wichtiger therapeutischer Ansatz konzentriert sich dabei auf die Behandlung des akuten Lungenversagens – eine Hauptursache für Mortalität, gefolgt von kardialen und septischen Komplikationen. Im schweren Verlauf der Erkrankung kommt es zu einem massiven Anstieg der CRP-Konzentration, begleitet von einem initialen Zytokinsturm, gefolgt von einer pulmonalen Fibrose. Intraalveoläre Ödeme und Blutungen sind eine häufige Beobachtung in der Lunge von COVID-19-Patienten, was zu ischämischen Alveolargewebe führt. Es ist zu vermuten, dass CRP selbst Gewebeschäden auslöst, indem es an diese ischämischen Zellen bindet und somit auch kausal an der Vergrößerung des zerstörten Gewebes beteiligt ist und somit zur irreversiblen Gewebeerstörung beiträgt. Sowohl IL-6 als auch CRP steigen im Verlauf der klinischen Manifestation von COVID-19 dramatisch an und es konnte gezeigt werden, dass steigende CRP-Werte den respiratorischen Verfall

der Patienten signifikant vorhersagen. CRP-Werte korrelieren des Weiteren mit CT-Befunden von COVID-19-Patienten. Diese Befunde unterstützen die Hypothese, dass ein signifikanter Anstieg von CRP ein Signal für eine Verschlechterung der Lunge und ein Fortschreiten der Erkrankung ist.

In den Lungen verstorbener COVID-19-Patienten wurden Komplementablagerungen gefunden. Darunter befand sich vor allem C1q. Es ist bekannt, dass C1q CRP bindet, nachdem CRP an LPC auf den ischämischen Zellen gebunden hat.

Die CRP-Apherese bietet einen therapeutischen Ansatz, um die hohen CRP-Werte bei COVID-19-Patienten schnell zu senken, bevor sich der Zustand der Lunge dramatisch verschlechtern kann. Bisher wurde die therapeutische Option, den extrem hohen CRP-Wert zu senken, siebenmal in der Frühphase von COVID-19 und viermal bei Patienten im Endstadium eingesetzt, wobei über zwei Fälle berichtet wurde. Eine klinische Studie in dieser Indikation wäre vorteilhaft und ist derzeit in Planung.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Charakterisierung von CRP nicht nur als Biomarker, sondern auch als Mediator oder sogar Auslöser von Gewebedestruktionen beim Menschen, konnte in der CAMI1-Studie eindrucksvoll gezeigt werden. Zunächst wurde CRP als allgemeiner Biomarker für Entzündungen und Infektionen in der klinischen Praxis etabliert. Dann wurde seine Rolle als stabiler und äußerst nützlicher prognostischer Faktor für kardiovaskuläre und zerebrale Erkrankungen bei gesunden Personen anerkannt und genutzt. Die Absenkung des CRP im Plasma mittels CRP-Apherese zeigte nach einem akuten Myokardinfarkt ein kleineres Infarktareal und eine bessere Herzfunktion.

Die Erkenntnis, dass CRP ein aktives Entzündungsprotein ist, bietet die vielversprechende Option, CRP therapeutisch bei einer überschießenden Entzündungsreaktion zu senken, um die Prognose zu verbessern. Laufende und zukünftige klinische Studien (Pankreatitis, Schlaganfall und COVID-19) werden diesen therapeutischen Ansatz im Sinne betroffener Patienten weiterverfolgen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Wolfgang Ries
Ltd. Oberarzt Medizinische Klinik
Prof. Dr. med. Christoph Garlichs
Chefarzt der Medizinischen Klinik
Ev.-Luth. Diakonissenkrankenhaus
zu Flensburg
Knuthstr. 1
24939 Flensburg
www.diako-krankenhaus.de

■ Selective Apheresis of C-Reactive Protein for Treatment of Indications with Elevated CRP Concentrations
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32932587/>
Ries, W., Torzewski, J., Heigl, F., Pfluecke, C., Kelle, S., Darius, H., et al. (2021). C-Reactive Protein Apheresis as Anti-inflammatory Therapy in Acute Myocardial Infarction: Results of the CAMI-1 Study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 8(155). doi: 10.3389/fcvm.2021.591714.
Sheriff A, Kayser S, Brunner P, Vogt B. C-reactive protein triggers cell death in ischemic cells. *Front Immunol.* (2021) 12:e630430. doi: 10.3389/fimmu.2021.630430

■ Weitere Informationen

Pentracor GmbH
CRP-Apherese
PentraSorb®
Neuendorfstr. 23 b/d
16761 Hennigsdorf
www.pentracor.de

Sepsis



Händedesinfektion eine wichtige Sepsisprävention

Einleitung

Die Sepsis ist eine der schwersten Komplikationen von Infektionskrankheiten. Mögliche Auslöser können Infektionen der Lunge, des Magen-Darm- und des Urogenitaltrakts, aber auch unscheinbare Infektionen von Haut- und Weichteilgewebe sein. Die Folgen einer überstandenen Sepsis bzw. eines septischen Schocks sind für die Betroffenen oft schwerwiegend und reichen von posttraumatischen Belastungsstörungen über körperliche Behinderungen bis hin zu dauerhafter schwerer Pflegebedürftigkeit mit der Notwendigkeit einer Heimbeatmung. Dennoch ist die Sepsis ein Krankheitsbild, das als medizinischer Notfall längst nicht so akzeptiert ist wie der Herzinfarkt oder der Schlaganfall. Von entscheidender Bedeutung für den Verlauf der Erkrankung ist eine frühzeitig gestellte Diagnose und Diagnostik (Erregerspektrum und Resistenzbestimmung) sowie die zügig eingeleitete adäquate Therapie.

Epidemiologie

Anhand deutscher Abrechnungsdaten ist die Sepsis mit einer Inzidenz von 280–370 Fällen pro 100.000 Einwohner (In Deutschland ca. 320.000 Fälle im Jahr 2015) eine sehr häufige Erkrankung. Die Krankenhaussterblichkeit betrug 2015 ca. 41,7 %. Damit ist die Sepsis mit ca. 75.000 dokumentierten Todesfällen die dritthäufigste Todesursache in deutschen Krankenhäusern (Fleischmann-Struzek C, et al. Intensive Care Med. 2018; 44:1826–1835).

Sowohl nationale als auch internationale Daten zeigen eine Zunahme septischer Krankheitsbilder in den letzten Dekaden. Eine im Januar 2020 erschienene Studie zur globalen Sepsisinzidenz kam zu dem Ergebnis, dass jährlich weltweit ca. 48,9 Millionen neue Sepsisfälle auftreten und ca. 11 Millionen Todesfälle auf eine Sepsis zurückzuführen sind (Rudd KE et al. The Lancet 2020; 395 :200–211)



PD Dr. med. habil.
Matthias Gründling

Pathophysiologie

Bei einer Sepsis kommt es zu einer inadäquaten Wirtsantwort auf eine

Als Sepsis wird die lebensbedrohliche Organdysfunktion auf der Basis einer Infektion definiert, die durch eine inadäquate Wirtsantwort bedingt ist (Sepsis 3). Die Erkrankung hat bedingt durch die Häufigkeit und die hohe Sterblichkeit, eine erhebliche medizinische und gesundheitsökonomische Relevanz.

Infektion. Als Auslöser der Infektion kommen neben Bakterien auch Pilze und Viren in Betracht. Es folgt eine infektionsbedingte Aktivierung immunkompetenter Zellen des angeborenen oder unspezifischen Immunsystems. Eine Vielzahl von Mediatorsystemen wird aktiviert und interagiert in einem komplizierten Netzwerk. In der Folge kommt es u.a. durch Aktivierung des Endothels, Perfusionsstörungen, kapillärem Leck, interstitiellem Ödem sowie einer Gerinnungsaktivierung zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch mit nachfolgender Gewebhypoxie. Dieses kann letztlich einen septischen Schock mit Multiorganversagen bedingen.

Langzeitfolgen

Zahlreiche Patienten berichten nach überlebter Sepsis über motorisch-funktionelle, psychische und kognitive Beschwerden. In einer Studie bei zuvor gesunden Patienten waren nach überlebter Sepsis ein Drittel nach 6 Monaten weiterhin in stationärer Behandlung oder pflegebedürftig (Yende S et al. Crit Care Med 2016; 44: 1461–1467). Eine lange Beatmungs- oder Dialysetherapie ist ein besonderer Risikofaktor für die oben genannten Beschwerden. Patienten mit Sepsis müssen im Vergleich zu anderen Patienten häufiger erneut stationär aufgenommen werden. Nach einem Jahr sind nur ca. 43 % der zuvor Berufstätigen nach überlebtem septischem Schock wieder arbeitsfähig (Poulsen JB et al. Acta Anaesthesiol Scand 2009; 53: 724–730).

BIOFIRE® Multiplex PCR Panel ermöglichen eine umfassende syndromische Diagnostik von Krankheitserregern, die für das Gesundheitswesen ein großes Problem darstellen. Die schnellen Ergebnisse unterstützen Ärzte in der Primärvorsorge, um zeitnah die richtige Therapie festlegen zu können, was bei einer Sepsis lebensrettend sein kann. BIOFIRE® Assays weisen innerhalb einer Stunde gleichzeitig Bakterien, Viren, Hefen und Parasiten sowie Antibiotika-Resistenzgene nach.



Sepsis-Kosten

Die direkten Kosten für das deutsche Gesundheitssystem werden pro Sepsis-Fall auf 25.000 - 36.000 Euro geschätzt. Damit verursachen die Kosten der Krankenhausbehandlung mit mehr als 9 Milliarden Euro jährlich bereits 3 % der Gesamtkosten des Gesundheitssystems (Fleischmann C et al. *Intens Care Med Exp* 2015; 3 (Suppl 1): A50). Hinzu kommen indirekte Kosten z. B. durch Langzeitheimbeatmung (in Deutschland Kosten von ca. 250.000 Euro/Jahr/Patient) und Produktivitätsausfall (Karagiannidis C et al. *Dtsch Med Wochenschr* 2019; 144: e58-e63).

Vergleich mit anderen Notfällen

Für die Notfälle Herzinfarkt, Schlaganfall und Polytrauma existieren sehr hohe Standards in allen Bereichen der medizinischen Versorgungskette. Hingegen herrscht beim Notfall „Sepsis“ noch erheblicher Nachholbedarf. Auch wenn keine vergleichenden Daten vorliegen, so ist die Dimension des Problems dennoch klar erkennbar (Abb.1). Während die Inzidenz der Sepsis zwischen der des Herzinfarktes und dem Schlaganfall liegt, sterben in Deutschland mehr Patienten an einer Sepsis als an einem Schlaganfall oder einem Herzinfarkt. Und das, obwohl die bei einer Sepsis zugrundeliegende Infektion im Gegensatz zu Schlaganfall und Herzinfarkt eine prinzipiell heilbare und nicht chronisch verlaufende Krankheit ist.

Abb. 1: Vergleich der Notfälle Herzinfarkt, Schlaganfall und Sepsis

	Herzinfarkt	Schlaganfall	Sepsis
Inzidenz / 100.000	188 *	506 *	288 §
Verstorben / 100.000	64 *	64 *	122 §
Erkrankungen / Jahr	153.000 ***	411.400 ***	232.700 §
Todesfälle / Jahr	51.200 ***	57.100 ***	98.700 §
28-Tage Sterblichkeit in %	24,1 (männlich) 28,3 (weiblich) *	13,6 #	32,7 §

* stat. Bundesamt 2015; ** stat. Bundesamt 2016; *** Eurostat 2015; § INSEP-Studie 2013 (MV); # Ludwigshafener Schlaganfallstudie 2006-2007; §§ Kolditz, M et al. *Respir Med.* 2016

Prophylaxe

Die Einhaltung allgemeiner Hygienemaßnahmen im Alltag und in allen medizinischen Einrichtungen sind die wichtigste Maßnahme zur Prävention einer Sepsis. Zudem sind die Impfungen gegen Viren wie SARS-CoV-2 und Influenza eine wirksame Prophylaxe der Sepsis in der breiten Bevölkerung. In der Altersgruppe der über 60-Jährigen und Patienten ohne Milz sollten Impfungen gegen Pneumokokken, Meningokokken und Haemophilus influenzae erfolgen.

Erkennen: Symptome, Screening

Das frühzeitige Erkennen einer Sepsis ist die Basis für eine schnelle Diagnostik und Therapie und somit auch für das Überleben des Patienten.

Die ersten Symptome einer Sepsis sind oftmals sehr unspezifisch und treten häufig auch bei anderen Krankheiten auf, wie z. B. bei einfachen viralen Infektionen, neurologischen und Herz- Kreislauf- Erkrankungen oder einer Dehydratation. Gerade deshalb ist es so wichtig bei Vorhandensein derartiger Symptome auch den Notfall „Sepsis“ zu bedenken. Die Frage „Könnte es eine Sepsis sein“ sollte ein Standard bei unklaren Zuständen sein. Die Sepsis ist analog zu „Time is brain“ beim Schlaganfall, „Zeit ist Myokard“ beim akuten Koronarsyndrom und der „Golden hour“ bei polytraumatisierten Patienten zeitkritisch und verlangt in der Praxis ein ähnliches Vorgehen.

Bei den nachfolgend aufgeführten unspezifischen Symptomen gilt bis zum Beweis des Gegenteils jeder akut erkrankte Patient als potentiell septisch:

Symptome der Sepsis

- Krankheitsgefühl, verschlechterter Allgemeinzustand
- Todesangst, sich so krank wie noch nie zuvor fühlen
- Desorientiertheit, Verwirrtheit, Delirium, Apathie, Somnolenz
- Durstgefühl, konzentrierter Urin, verminderte oder keine Urinausscheidung
- erhöhte Atemfrequenz, Atemnot
- Tachykardie, flacher Puls, Hypotonie
- Fieber oder Schüttelfrost
- lokale Infektionszeichen, Schmerzen, Schwellungen, Rötung, Überwärmung
- Appetitlosigkeit, Schläppheit, Unwohlsein
- kalte und marmorierte Extremitäten

Das Screening von Patienten mit einem hohen Risiko auf eine Sepsis führt zu einer schnelleren Behandlung und einer reduzierten Sterblichkeit. Dieses Vorgehen ist bisher im Rettungsdienst und in den Notaufnahmen kein etablierter Standard. Nach welchen Kriterien gescreent werden sollte, ist derzeit noch nicht ausreichend geklärt.

Ein möglicher Ansatz für die klinische Routine wäre, bei Zutreffen von zwei der folgenden Kriterien weiter nach einer Infektion und nach Organversagen zu suchen:

- Bewusstseinsstörung oder neu aufgetretene Verwirrtheit
- Fieber > 38°C oder Hypothermie < 36 °C
- Atemfrequenz > 20 / Min
- Leukozytose (> 12.000/mm³) oder Leukopenie (< 4.000/mm³) oder > 10% unreife Neutrophile Granulozyten
- Herzfrequenz > 90 / Min
- Systolischer Blutdruck < 100 mmHg
- Periphere Sauerstoffsättigung < 95%

Diagnostik

Nachdem eine Sepsis erkannt oder der Verdacht auf eine Sepsis gestellt wurde, muss schnellstmöglich eine Diagnostik erfolgen. Zur Diagnostik der Sepsis zählen Anamnese, klinische Untersuchung, Bildgebung, Laboruntersuchungen und Erregerdiagnostik. In diesem Kontext spielt die Blutkulturdiagnostik eine zentrale Rolle. Sie ermöglicht eine zielgerichtete antiinfektive Therapie. Beim Verdacht auf eine Sepsis sollten mindesten 2-3 Blutkultursets (aerobe / anaerobe) abgenommen werden. In der Praxis haben sich Abnahmekits bewährt, die sehr einfach sicherstellen, dass ausreichend Blutkulturen abgenommen werden (Sixbac / Sepsisdialog). Zusätzlich macht es Sinn, den Prozess der Blutkulturabnahme zu standardisieren und zu schulen. So ist es extrem wichtig, die Blutkulturen vor Beginn der antiinfektiven Therapie und ohne Zeitverzug abzunehmen (Abnahme aller Blutkulturen über eine venöse Punktion bzw. einen neu gelegten venösen oder arteriellen Zugang). Die eigentliche Blutkulturdiagnos-



Screening aller Patienten auf Sepsis

tik ist in den meisten Krankenhäusern aktuell nicht 24 Stunden an 7 Tagen der Woche verfügbar. Analysen werden häufig in bis zu 100 km entfernten mikrobiologischen Laboren durchgeführt.

Seit einigen Jahren existieren Verfahren, die eine sofortige automatisierte Diagnostik der Erreger aus positiven Blutkulturen ermöglichen, so dass therapeutisch verwertbare Ergebnisse schon kurze Zeit nach dem positiven Befund vorliegen. Das bedeutet einen Zeitgewinn von bis zu 3 Tagen im Vergleich zur konventionellen mikrobiologischen Diagnostik. Die Techniken zur schnellen Blutkulturdiagnostik werden bisher kaum angewendet, obwohl sie eine beschleunigte Diagnostik

vor Ort ohne mikrobiologisches Labor ermöglichen und als point-of-care-Gerät patientennah eingesetzt werden können. Neben wachstumsbasierten Methoden stehen Multiplex PCR Testsysteme zur Verfügung, die den Nachweis einer Vielzahl von Pathogenen sowie den Nachweis von Resistenzmarkern aus positiven Blutkulturen ermöglichen. Somit ist eine unmittelbare Optimierung der eingeleiteten kalkulierten antiinfektiven Therapie möglich. Weitere Ansätze, die Zeit bis zur Verfügbarkeit des mikrobiologischen Ergebnisses zu verkürzen, sind die Optimierung der präanalytischen Prozesse (Transportzeiten, Transportwege, Standzeiten), die Anwendung neuer Methoden zur Keimidentifizierung und zur beschleunigten Bestimmung von Antibiotikaresistenzen. Der tatsächliche klinische Nutzen solcher Ansätze ist jedoch nur bei einer täglichen 24 Stunden – Verfügbarkeit relevant.

Die schnelle mikrobiologische Diagnostik ist entscheidend für die Identifikation von Therapielücken (inadäquate Therapie) und für die frühestmögliche Einengung des Spektrums der kalkulierten Therapie. Die Deeskalation dient dem Schutz des Mikrobioms der Patienten und kann zur Reduktion von Resistenzentwicklungen beitragen.

Therapie der Sepsis

Kernelement einer schnellen Sepsistherapie sind die Sepsisbundles der Surviving Sepsis Campaign:

- Laktat-Messung
Wiederholte Messung, wenn die initiale Laktatkonzentration >2 mmol/l beträgt.
- Blutentnahme und Diagnostik vor der Gabe von Antibiotika.
- Gabe von Breitspektrum-Antibiotika / Herdsanierung ohne Zeitverzug.
- Schnelle intravenöse Gabe kristalloider Flüssigkeit (30 ml/kgKG) bei Hypotension oder Laktatkonzentration ≥ 4 mmol/l.
- Vasopressorgabe wenn der Patient trotz Flüssigkeitsgabe hypotensiv bleibt und ein MAP von ≥ 65 mmHg nicht erreicht.

Diese Primärversorgung wird durch klassische Techniken des Organerhalts (z. B. Beatmung, Nierenersatzverfahren) und sepsisspezifische Therapieansätze flankiert.

Qualitätsmanagement Sepsisdialog „Sepsis erkennen – ich bin dabei“

Der Sepsisdialog der Universitätsmedizin Greifswald ist eine Initiative, die über eine 12-jährige Erfahrung im Qualitätsmanagement bei Sepsis verfügt. Der Prozess wurde durch den Einsatz eines Change-Management-Teams bestehend aus Intensivmedizinern, Pflegenden, Hygienikern und Mikrobiologen in Abstimmung und mit Unterstützung des Vorstandes und den Direktoren der Klinik begonnen. Eine vom Vorstand finanzierte ‚Sepsisschwester‘ übernimmt neben organisatorischen Aufgaben das Screening der Patienten und Dokumentationsaufgaben zur Qualitätssicherung durch Erfassung einfacher Qualitätsparameter. Neben regelmäßigen Weiterbildungen für Pflegekräfte und ärztliches Personal auf Stationsebene werden 2 x im Jahr Symposien für alle Mitarbeiter des Klinikums organisiert. Zudem findet seit 2020 monatlich eine Online-Fortbildung der **SepsisAkademie** statt. Schwerpunkte sind hierbei Prophylaxe, Definition, Screening und Diagnostik der Sepsis sowie die Einleitung der schnellen fokussierten Primärbehandlung. Weitere Schulungsinhalte sind Epidemiologie und Pathophysiologie der Sepsis. Es wurden zusätzlich Plakate und Kitteltaschenkarten zur Diagnose und Primärtherapie entwickelt. Auf der Seite www.sepsisdialog.de und auf YouTube-Kanal des Sepsisdialog werden ebenfalls Informationen bereitgestellt.

Als Qualitätsparameter wurden z. B. die Anzahl von Blutkulturen, die Zeit bis zur Antibiotikatherapie und die Sterblichkeit der Patienten erfasst. Seit 2008 konnte die 90-Tage-Sterblichkeit dauerhaft von 65 % auf 45 % reduziert werden (Scheer CS et al. Crit Care Med 2017; 45: 241–252).

Gemeinsam mit den beteiligten Partnern (Aktionsbündnis Patientensicherheit, Sepsis-Stiftung, Deutsche Sepsis-Hilfe) wurde im Februar 2021 die Kampagne #DeutschlandErkenntSepsis initiiert. Ziel der deutschlandweiten Kampagne ist es, über die Gefahren der Sepsis aufzuklären und die Aufmerksamkeit für die typischen Warnzeichen sowohl in der Bevölkerung als auch bei medizinischem Personal zu erhöhen.

Nachsorge

Viele Patienten berichten nach überlebter Sepsis über kognitive, psychische und motorisch-funktionelle Defizite. Die Patienten sind nach einer Sepsis oftmals länger pflegebedürftig. Patienten mit Sepsis müssen im Vergleich zu anderen Patienten häufiger erneut stationär aufgenommen werden. Eine spezielle Nachsorge und Rehabilitation nach überlebter Sepsis sind bisher nicht etabliert. Diese aktuell existierenden, erheblichen Defizite im Bereich der Sepsisnachsorge sind nur durch gemeinsame Anstrengungen von Medizinern, Politik, Kostenträgern, Leistungserbringern und Patientenvertretungen lösbar.

Informationen

■ PD Dr. med. habil.

Matthias Gründling

Qualitätsmanagementprojekt
Sepsisdialog

Dr. med. Hannes Fürstenberg

Anja Kühn

Universitätsmedizin Greifswald

Klinik für Anästhesiologie

Anästhesie, Intensiv-, Notfall- und

Schmerzmedizin

Sauerbruchstrasse

17475 Greifswald

www.sepsisdialog.de

www2.medizin.uni-greifswald.de

■ Weitere Informationen

www.deutschland-erkennt-sepsis.de

www.vdek.com

Die Kampagne des Aktionsbündnisses Patientensicherheit (APS), des Sepsisdialog der Universitätsmedizin Greifswald, der Sepsis-Stiftung und der Deutschen Sepsis-Hilfe informiert über Symptome und Handlungsmöglichkeiten.

Schirmherrschaft:

Prof. Dr. Claudia Schmidtke,

Patientenbeauftragte der Bundesregierung.

#DeutschlandErkenntSepsis

www.deutschland-erkennt-sepsis.de

bioMérieux Deutschland GmbH

Weberstrasse 8

72622 Nürtingen

www.biomerieux.de

info.de@biomerieux.com

Die Narkolepsie – eine chronische immunvermittelte neurologische Erkrankung

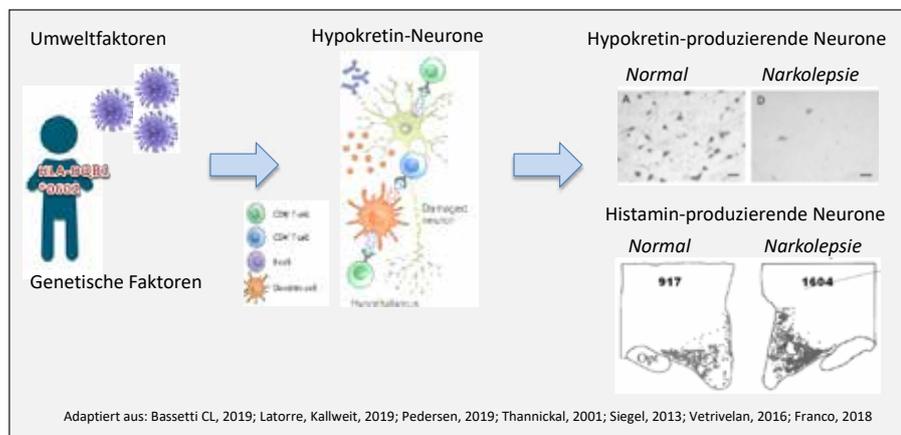


Abbildung 1: Model der Pathogenese der Narkolepsie

Exzessive Tagesschläfrigkeit, Kataplexien, nächtliche Schlafstörungen, Schlafhlähmungen, schlafbezogene Halluzinationen und Konzentrationsstörungen stellen die Hauptsymptome der Erkrankung dar. Häufig wird die Diagnose erst mit einer mehrjährigen Verzögerung gestellt, da die Krankheit nicht ausreichend bekannt ist und Symptome nicht richtig erkannt werden. Die Behandlung beinhaltet verhaltenstherapeutische Maßnahmen und eine medikamentöse Therapie, die vor allem auf die Symptome Tagesschläfrigkeit und Kataplexien abzielt.

Einleitung

Narkolepsie ist eine chronische Erkrankung des Gehirns und gehört zu den Hypersomnolenz-Erkrankungen. Sie ist eine seltene Erkrankung und betrifft ca. 26-50/100.000 Personen. Geschätzt sind in Deutschland aber nur ca. 5000 Menschen mit Narkolepsie diagnostiziert. Die Inzidenz liegt bei ca. 0,6-1/100.000/Jahr. Frauen und Männer sind in etwa gleich häufig betroffen.

Der typische Beginn der Narkolepsie ist die Pubertät oder das frühe Erwachsenenalter; die Erkrankung kann aber in jedem Alter auftreten.

Leitsymptome dieser Krankheit sind eine chronische und übermäßige Tagesschläfrigkeit (engl. excessive daytime sleepiness, EDS) und Kataplexien. Zur weiteren Narkolepsie „Pentade“ gehören noch ein gestörter Nachtschlaf, Schlafhlähmungen, hypnagogische Halluzinationen (Halluzinationen beim Einschlafen) und hypnopompe Halluzinationen (Halluzinationen beim Aufwachen).

Symptomatik

Das Spektrum der Wachstörungen bei Narkolepsie beinhaltet neben der Tagesschläfrigkeit auch Einschlafattacken, automatische Handlungen/Mikroschlaf-Episoden, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen und oftmals auch eine erhöhte Müdigkeit bzw. Fatigue. Bei jüngeren Patienten kann auch ein erhöhtes Schlafbedürfnis mit z. T. langen nächt-

lichen Schlafzeiten vorhanden sein. Bei vielen Erkrankten besteht Übergewicht, wobei es insbesondere zu Krankheitsbeginn oft zu einer raschen Gewichtszunahme kommt. Auch treten oftmals reaktiv bzw. in Folge der Einschränkungen psychische Störungen, vor allem Depressionen auf.

Bei einer Kataplexie kommt es zu einem teilweisen oder kompletten, bilateralen Verlust der Haltemuskulatur. Diese Episoden beginnen oftmals mit einer Schwäche im Bereich der Gesichts- und Nackenmuskulatur, die sich dann zum Teil ausbreitet und die Glieder und Rumpfmuskulatur involviert. Eine Kataplexie wird durch Emotionen wie Freude, Überraschung, Lachen oder auch Wut und Ärger ausgelöst. Sie dauert in der Regel nur wenige Sekunden oder Minuten. Das Bewusstsein bleibt während der Kataplexie erhalten. Die glatte Muskulatur und die Atemmuskulatur sind nicht betroffen. Kataplexien sind ein spezifisches Symptom für die Narkolepsie.

Narkolepsie ist eine chronische und schwere neurologische Erkrankung, die oftmals mit einer Minderung der Leistungsfähigkeit, Erwerbsfähigkeit und Lebensqualität einhergeht.

Pathophysiologie

Narkolepsie wird wesentlich durch den Verlust von einer sehr kleinen Gruppe von Nervenzellen verursacht, die das Neuropeptid Hypokretin produzieren. Die Ursache dafür ist komplex. Die zunehmende Anzahl an Studien zeigt, dass es sich bei Narkolep-



Prof. Dr. med. Ulf Kallweit



Dr. rer. nat. Annika Triller

sie um eine immunvermittelte Krankheit handelt, die durch ein Zusammenspiel von genetischen und Umwelt-Faktoren entsteht. Am Ende einer fehlgeleiteten Immunreaktion steht die Zerstörung von Hypokretin-produzierenden Neuronen im posterolateralen Hypothalamus des Gehirns.

Genetische Faktoren

Narkolepsie Patienten mit Kataplexien bzw. Typ 1 (siehe unten) sind zu ca. 98 % positiv für den Haplotyp HLA DQB1*0602, ein HLA Klasse II Allel. Das Vorliegen von HLA DQB1*0602 erhöht das Risiko an Narkolepsie zu erkranken um einen Faktor von ca. 250 (Odds-Ratio). Da allerdings auch 20-30 % der Allgemeinbevölkerung das HLA DQB1*0602 Allel tragen, ohne jemals an Narkolepsie zu erkranken, ist Narkolepsie somit nicht alleine auf einzelne genetische Dispositionen zurückzuführen.

Umwelteinflüsse

Vor allem Infektionserreger gehören zu den Faktoren, die als modifizierend bei der Entstehung der Krankheit angesehen werden. Dazu gehören Infektionen mit dem H1N1-Virus oder mit Streptokokken. Einige Daten weisen darauf hin, dass der Ausbruch der Narkolepsie eng mit dem saisonalen und jährlichen Muster von Atemwegsinfektionen verbunden ist. Nach der H1N1-Influenza Pandemie im Jahr 2009/2010 kam es zu einem deutlich erhöhten Aufkommen von Narkolepsie-Neuerkrankungen. Dies wurde auch nach der H1N1-Impfung mittels Pandemrix® beobachtet. Die Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen H1N1-Virus und dem Auftreten einer Narkolepsie auf.

Immunsystem

Das HLA-System ist ein wichtiger Teil des Immunsystems. Die primäre Rolle von HLA ist die Antigenpräsentation für T-Lymphozyten und die anschließende Koordination von humoralen und zellulären adaptiven Immunantworten. Mehrere Studien konnten subtile Veränderungen im Immunsystem von Erkrankten feststellen. In 2018 konnten erstmalig autoreaktive CD4+ und CD8+ Zellen gegen Hypokretin in Narkolepsie-Patienten nachgewiesen werden, welches als Beleg für einen Autoimmunmechanismus gewertet wurde.

Hypokretin und Histamin

Durch den o.g. Mechanismus kommt es zu einem Untergang von Hypokretin-produzierenden Neuronen. Bei Narkolepsie mit Kataplexie besteht bei >85 % der Erkrankten ein Hypokretinmangel (gemessen im Nervenwasser). Dieser selektive Verlust wird als Hauptursache für die Symptome der Narkolepsie angesehen. Dies gilt vor allem für die Narkolepsie mit Kataplexien (Typ 1). Die lateralen hypothalamischen Neurone, Hypokretin-1 und -2, auch bekannt als Orexin A und B, halten den Wachzustand aufrecht, indem sie wachmachende Neurone in anderen hypothalamischen Regionen aktivieren. Somit wird ein inadäquater Übergang von Wach in REM und Non-REM-Schlaf verhindert. Der Verlust der Hypokretin-produzierenden Neurone führt nun dazu, dass immer ein Gefühl der Schläfrigkeit vorliegt und plötzlich Schlaf (inkl. REM Schlaf) auftreten kann. Auch die anderen Symptome der Narkolepsie sind durch den Hypokretinmangel und seine Interaktionen mit anderen Botenstoffen bedingt.

Immunzytochemische Untersuchungen zeigen, dass Histamin- und Hypokretin-Neurone sehr nahe beieinander liegen und Hypokretin-Neurone von histaminergen Neuronen innerviert werden.

Auch das histaminerge System, welches wie das Hypokretin-System eine zentrale Komponente des wachfördernden Systems im Gehirn ist, ist bei der Narkolepsie betroffen. Bei Narkolepsie finden sich mehr Histamin-produzierende Neurone als bei Gesunden - die Histaminspiegel im Nervenwasser sind allerdings erniedrigt. Der genaue Mechanismus dieser Dysregulation ist noch unklar. Histamin wird vorwiegend im Hypothalamus, in sog. histaminergen Neuronen produziert und projiziert in mehrere Hirnregionen vom Hirnstamm bis zum Kortex. Es gibt vier verschiedene Histaminrezeptor-Subtypen (H1-H4). Die wachmachende Wirkung von Histamin wird durch H1-Rezeptoren (H1R) vermittelt. Diese H1R werden durch die klassischen Antihistaminika blockiert, was zu deren sedierender Wirkung führt. Der präsynaptische H3-Rezeptor (H3R) hat aufgrund seiner hemmenden Wirkung auf die Histaminfreisetzung und -bildung eine besondere Rolle als Autorezeptor. Auch hat er eine hemmende Wirkung auf die Freisetzung anderer Neurotransmitter, insbesondere von Norad-

Tabelle 1: Narkolepsie Medikamente und Indikation (Erwachsene)

Wirkstoff / Handelsname (z.B.)	Indikation	Zulassung zur Behandlung der Narkolepsie
Modafinil z.B. Vigil®	Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie	Ja
Pitolisant Wakix®	Narkolepsie mit und ohne Kataplexien	Ja
Solriamfetol Sunosi®	Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie	Ja
Natrium-Oxybat z.B. Xyrem® (BTM)	Narkolepsie mit Kataplexien	Ja
Clomipramin	Kataplexien, Schlaflähmungen, Halluzinationen	Ja
Venlafaxin	Kataplexien	Nein
Fluoxetin	Kataplexien	Nein
Methylphenidat (BTM)	Tagesschläfrigkeit bei Narkolepsie	Ja (nur Ritalin®)

BTM = Betäubungsmittel

renalin, γ -Aminobuttersäure (GABA), Dopamin, Serotonin, Acetylcholin und Glutamat. Die Blockierung des H3R führt zu einer verstärkten Histaminfreisetzung im ZNS. Histamin im ZNS führt zu Wachheit. Therapeutisch kann inzwischen ein innovativer und hochselektiver inverser Histamin-H3-Rezeptor-Agonist/Antagonist (Pitolisant, siehe Kasten rechts) eingesetzt werden, der somit zu einer Verstärkung der Wachheit führt.

Klassifikation

Narkolepsie wird nach der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-3) in Narkolepsie Typ 1 (NT1), Typ 2 (NT2) und eine symptomatische Narkolepsie klassifiziert.

Bei Typ 1 besteht eine „klassische“ Narkolepsie mit Kataplexien. Als Biomarker liegen hier bei >85 % eine Hypokretindefizienz vor. Ein positiver Nachweis von HLA-DQB1*0602 findet sich bei >98 % der Erkrankten. Bei Narkolepsie Typ 2 (NT2) ist das Vorliegen von chronischer Tagesschläfrigkeit allerdings ohne Kataplexien charakteristisch. Ein messbarer Hypokretinmangel liegt in der Regel nicht vor und auch findet sich die HLA DQB1*0602-Assoziation nur bei 40-50 % der Fälle. Es ist möglich, dass Kataplexien erst nach vielen Jahren auftreten können und somit eine NT2 in eine NT1 übergeht. Auch bei einem Teil der Patienten mit NT2 wurden autoreaktive T-Zellen gegen Hypokretin-produzierende Neurone gefunden.

Diagnose

Die Diagnose von Narkolepsie setzt sich aus einer umfangreichen Schlaf-Wach-Anamnese und Zusatzdiagnostischen Untersuchungen zusammen. Die Zusatzdiagnostischen Untersuchungen beinhalten eine Polysomnographie (PSG), den Multiplen Schlaflatenz Test (MSLT) sowie die Hypokretin-Bestimmung im Liquor. Für die Einteilung in Typ 1 bzw. 2 ist das Vorliegen von Kataplexien bzw. eines Hypokretinmangels entscheidend.

Therapie

Narkolepsie wird mit einer Kombination aus nicht-pharmakologischen und medikamentösen Maßnahmen behandelt. Das wirksamste verhaltenstherapeutische Mittel bei EDS ist die Einplanung von kurzen Tagesschlafzeiten. Weitere Maßnahmen beinhalten regelmäßige Schlaf- und Aufwachzeiten, regelmäßige sportliche Betätigung und ggfs. eine sozialmedizinische Beratung. Oftmals ist auch eine psychologische Behandlung zur Unterstützung bei der Krankheitsbewältigung, Tagesstrukturierung und/oder Therapie einer psychiatrischen Komorbidität notwendig.

Medikamentöse Therapie (bei Erwachsenen)

Die Behandlung ist rein symptomatisch und orientiert sich an den Hauptsymptomen der Erkrankung.

Tagesschläfrigkeit

Die aktuellen Therapieleitlinien sehen als Therapien der ersten Wahl den Einsatz von Modafinil, Pitolisant, Solriamfetol oder Natriumoxybat vor. Methylphenidat und Amphetaminderivate sollten als zweite Wahl eingesetzt werden. Die Therapien haben verschiedene Wirkmechanismen: Modafinil (sowie Methylphenidat und Amphetaminderivate) wirken vor allem dopaminerg, Pitolisant führt zu einer Erhöhung des ZNS Histamins (siehe oben), Solriamfetol stimulierend über eine Wiederaufnahmehemmung von Dopamin und Noradrenalin und Natriumoxybat wirkt GABAerg.

Medikamentöse Therapie von Tagesschläfrigkeit und Kataplexien:

Einige wenige Medikamente behandeln sowohl Tagesschläfrigkeit als auch Kataplexien erfolgreich. Dazu gehören Pitolisant (Wakix®) und Natriumoxybat. Bei beiden Präparaten wurde in mehreren Studien eine gute Wirksamkeit sowohl auf die Tagesschläfrigkeit als auch auf die Kataplexien dokumentiert.

Medikamentöse Therapie der Kataplexien

Hier kann ein Einsatz mittels Natriumoxybat, Pitolisant oder anhand (häufig niedrig dosiert) verschiedener Antidepressiva erfolgen. Dazu gehören vor allem Venlafaxin, Fluoxetin und Clomipramin. Allerdings sind diese Antidepressiva bis auf Clomipramin keine zugelassenen Narkolepsie-Therapien.

Fazit

- Erste Symptome der Narkolepsie treten häufig im Jugendalter bzw. im frühen Erwachsenenalter auf.
- Exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexie sind die Hauptsymptome.
- Es gibt zwei verschiedene Typen: Narkolepsie mit und ohne Kataplexie (Typ 1 bzw. 2).
- Für Narkolepsie (Typ 1) besteht ein Hypokretinmangel, eine Histamindysregulation und eine starke Assoziation mit dem HLA-DQB1*0602 Haplotyp.
- Umweltfaktoren, die bei der Pathogenese eine Rolle spielen, sind vor allem Infektionen (H1N1-Influenza und Streptokokken).
- Ein immunvermittelter Mechanismus ist vermutlich für den Untergang der Hypokretin-produzierenden Zellen verantwortlich.
- Die Diagnose erfolgt klinisch-anamnestisch, sowie mit Schlaflabor-Untersuchungen, gegebenenfalls erfolgt eine Hypokretin-Messung.
- Verhaltensmaßnahmen und pharmakologische Therapie können die Erkrankung positiv beeinflussen.
- Zur medikamentösen Behandlung stehen unterschiedliche Therapien zur Verfügung, wobei nur wenige Medikamente auch eine Wirkung auf mehrere Hauptsymptome der Erkrankung haben.

Pitolisant (WAKIX®) ist ein Antagonist des hochselektiven Histamin-H3-Rezeptors, der Erwachsenen bei der Behandlung von Narkolepsie mit und ohne Kataplexie verabreicht wird. Durch Wirkung auf präsynaptische H3-Rezeptoren steigert Pitolisant die Histamin-Freisetzung im Gehirn. Dies führt zu erhöhter Wachheit sowie Aufmerksamkeit und verminderten Kataplexie-Attacken und Halluzinationen. Wirksamkeit und Sicherheit bei erwachsenen Patienten mit Narkolepsie wurden in fünf Phase III-Studien untersucht.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Ulf Kallweit
Dr. rer. nat. Annika Triller
Zentrum für Narkolepsie, Institut für Immunologie
Universität Witten/Herdecke
www.uni-wh.de

■ Prof. Dr. med. Ulf Kallweit
Stanford Sleep Epidemiology
Research Center
Stanford University, USA

■ Weitere Informationen

Bioprojet Deutschland GmbH
Bismarckstr. 63
12169 Berlin
www.bioprojet.de

Saisonale und perinneale Allergie



Priv. Doz. Dr. Franziska Roth-Walter, Leitung AG Angewandte Immunologie Comparative Medizin des interuniversitären Messerli Forschungsinstitut

Therapieoption Beta-Lactoglobulin mit Mikronährstoffen

In Industrieländern leidet etwa ein Viertel der Bevölkerung an einer allergischen Rhinitis, die häufig durch eine überschießende Immunantwort gegen an sich gut verträgliche Stoffe gekennzeichnet ist. Diese überschießende Immunantwort wird durch einen Mangel an Mikronährstoffen, unter dem viele Atopiker leiden, noch zusätzlich verstärkt.

Es ist wissenschaftlich nachgewiesen, dass ein Leben in unmittelbarer Nähe eines Bauernhofs mit Rinderhaltung sowie der Konsum von Rohmilch vor Allergien schützt. Wir haben in aktuellen Studien den gemeinsamen Schutzfaktor in Bauernhof-Luft und Rohmilch als Träger von Mikronährstoffen identifiziert, das sog. Molkenprotein „Beta-Lactoglobulin“ und haben daraus einen therapeutischen Ansatz entwickelt. Als Lutschtablette für eine ergänzende bilanzierte Ernährung wurde das mit Mikronährstoffen ergänzte Beta-Lactoglobulin in klinischen Studien Hausstaubmilben- und Pollen-Allergikern verabreicht. Mit dieser neuen Strategie kann der erhöhte Mikronährstoffbedarf der Immunzellen ausgeglichen werden. Parallel konnte in einer Allergen-unabhängigen Weise auch über eine Minderung der allergischen Symptomatik berichtet werden.

Verarmtes Mikrobiom und Nährstoffmangel am Beispiel Allergie

Bestimmte molekulare Eigenschaften von Allergenen können das Allergierisiko erhöhen. Studien belegen, dass Kinder, die früh Kontakt mit anderen Kindern und Tieren hatten seltener an Allergien leiden. So sinkt das Risiko eine Allergie zu entwickeln mit der Anzahl der Geschwister und dem Besitz von Haustieren. Zudem ist bekannt, dass der regelmäßige Aufenthalt in unmittelbarer Nähe eines Bauernhofs vor einer Allergie-Entwicklung schützt. Auch die Ernährung von Kindern nimmt Einfluss auf das Allergierisiko. Vor allem ein Mangel an den Mikronährstoffen Vitamin D, Vitamin E und beta-Carotinoiden (Vorstufen von Vitamin A) sowie Folsäure und Eisen wurde in Verbindung mit der Entstehung einer Atopie gebracht.

Eisen hat in dem Zusammenhang eine besondere Bedeutung: Gerade in den letzten Jahren zeigten

große epidemiologische Studien, dass Kinder mit Allergien ein bis zu achtmal höheres Risiko haben an einer Eisenmangel-Anämie zu erkranken, als Kindern ohne allergische Disposition. Interessanterweise nimmt schon der Eisenstatus der werdenden Mutter Einfluss auf das spätere Allergierisiko des Kindes. So zeigten mehreren Studien, dass das individuelle Risiko der Kinder an atopischer Dermatitis oder Asthma zu erkranken deutlich mit dem Eisenstatus der Mutter korrelierte. In diesem Zusammenhang konnte eine inverse Assoziation mit dem Eisengehalt im Nabelschnurblut mit der Entwicklung von atopischer Urtikaria, kindlicher Eosinophilie und Asthma beschrieben werden. Auch bei Erwachsenen ist das Risiko eine Eisenmangelanämie zu erleiden bei Allergikern größer.

Allergiedisponierte Männer haben eine 3.5fach höhere Wahrscheinlichkeit anämisch zu sein als Männer ohne Allergien, während bei allergischen Frauen das Anämie-Risiko „nur“ etwa um 66 % erhöht ist.

Alle epidemiologischen und klinischen Studien zeigen auf, dass ein Mangel an Eisen und anderen Mikronährstoffen ein beständiger Begleiter von Atopikern ist und zusätzlich zur Erhöhung des Allergierisiko beiträgt.

Die moderne Wissenschaft geht davon aus, dass das Fehlen von physikalischen Kontakten mit anderen Menschen und Tieren und die damit einhergehende mangelhafte Konfrontation und Auseinandersetzung des Immunsystems mit unterschiedlichen Keimen dieses in seiner Entwicklung und Ausbildung schwächt. Die daraus resultierende reduzierte Diversität des Mikrobioms beeinträchtigt die Fähigkeit wertvolle Mikronährstoffe aus der Nahrung verfügbar zu machen. Typischerweise haben gerade Atopiker eine Dysbiose mit geringer Artendiversität und daher auch häufiger einen Man-

gel an Mikronährstoffen wie Vitamin A, Vitamin D, Eisen und Folsäure. Gerade dieser Mangel signalisiert den Abwehrzellen „Gefahr“ und begünstigt die überschießende Immunantwort, die häufig bei Allergikern anzutreffen ist.

Bauernhofschutz

Das bäuerliche Umfeld hingegen trainiert das Immunsystem. Dieser „Bauernhof-Effekt“ schützt Kinder, die im bäuerlichen Umfeld aufwachsen um bis zu 80 Prozent mehr als Stadtkinder vor Asthma und Heuschnupfen. Es ist wichtig zu wissen, dass dieser Schutz ausschließlich bei Viehbauern mit Rinder-Haltung nachgewiesen wurde. Die beiden wesentlichen Faktoren für den „Bauernhofschutz“ gegen Allergien, Asthma und atopische Sensibilisierungen sind das Inhalieren von Bauernhofluft und das Trinken von unverarbeiteter Rohmilch.

Bauernhof-Schutzfaktor 1: Die Luft

Der Aufenthalt von Schwangeren sowie das Aufwachsen von Kindern auf oder in der unmittelbaren Nähe eines Bauernhofes schützt Kinder vor atopischer Sensibilisierung, Heuschnupfen und Asthma. Diese Schutzwirkung scheint über die Luft übertragen zu werden, (bis zu einem Umkreis von 100 bis 500 m) und ist für Bauernhöfe mit Kuhställen wissenschaftlich belegt worden, nicht aber für andere landwirtschaftliche Betriebe.

Dabei spielt auch die Art der Kuhhaltung eine wesentliche Rolle: So ergab eine Studie mit Amish und Hutterer-Kindern, zwei zurückgezogen lebenden Religionsgemeinschaften im ländlichen Amerika, dass die, mit traditioneller Landwirtschaft aufwachsenden Amish-Kinder bis zu sechsmal seltener an Asthma und Allergien erkranken, als die Kinder von Hutterern, die mit High-Tech Viehställen zu den größten industriellen Milchproduzenten in den USA gehören. Als wirksame Faktoren in der Kuhstallluft wurden bisher besonders bakterielle Komponenten wie *Acinetobacter lwoffii*, *Lactococcus lactis*, N-glycolylneuraminic acid oder Endotoxin in Verbindung gebracht.

Bauernhof-Schutzfaktor 2: Rohmilch

In etwa gleichem Maße wie ein Leben auf den Bauernhof verringert auch das Trinken von Milch das Allergierisiko.

Für diese Schutzwirkung wurden unterschiedlichste Faktoren diskutiert, wie z. B. der Gehalt von bovinem TGF-beta, IL-10, IgG, mikroRNS, ungesättigte Fettsäuren und Oligosaccharide.

Es konnte aufgezeigt werden, dass der Allergieschutz mit dem Molkenproteingehalt der Milch positiv korreliert.

Der Verzehr von Rohmilch kann aber nicht uneingeschränkt empfohlen werden, da die Milch direkt vom Tier pathogene Keime enthalten kann und daher ein nicht zu unterschätzendes gesundheitli-

ches Risiko birgt. Pasteurisierung hat zum Ziel, durch Hitze Proteinstrukturen von Bakterien zu zerstören, um diese unschädlich zu machen. Der wertvolle Schutz der Rohmilch-Proteine wird jedoch durch Abkochen und durch industrielle Milchprozessierung zunichte gemacht. Diese Überlegungen führten jüngst zur Entwicklung einer sogenannten „minimal prozessierten Milch“, die aktuell in der sogenannten MARTHA Studie („Milk Against Respiratory Tract Infections and Asthma“) die Schutzfunktion der minimal prozessierten Milch in Vergleich zur Rohmilch untersucht.

Mit diesen Erkenntnissen zum Bauernhof-Schutz und der damit verbundenen Allergie-Prophylaxe wurde die Jagd nach den verantwortlichen „guten“ Bakterien im Mikrobiom von Ställen eingeleitet. Diese Arbeiten haben bisher jedoch keine eindeutigen und anwendbaren Resultate erbracht. Zudem ist es wenig plausibel, dass unverarbeitete Rohmilch genügend dieser „guten“ Keime enthalten könnte. Somit verlagerte sich unser Forschungsinteresse vom Kuhstall-Mikrobiom kontinuierlich auf Proteine, die von der Kuh stammen. Tatsächlich sind in der Rohmilch hitzeempfindliche Eiweiße enthalten, die Mikronährstoffe transportieren können und die in der haltbar gemachten Milch nicht mehr in ihrer natürlichen Form enthalten sind. Konkret handelt es sich um das hitzeempfindliche Beta-Lactoglobulin/BLG, welches zur Familie der Lipokaline gehört. Ursprünglich dient BLG dem neugeborenen Kälbchen zur Ernährung und dem Immunschutz, indem seine Abwehrzellen mit Mikronährstoffen versorgt werden. Lipokaline gehören typischerweise zu natürlichen Abwehrproteinen und auch im Menschen kommen ähnliche Proteine vor, nämlich das Lipocalin-2 /LCN2.

Unsere aktuellen Studien zeigen nun, dass genau BLG nicht nur in der Milch vorkommt, sondern in erstaunlich großen Mengen auch im Bauernhofstaub vorhanden ist. Da sich Beta-Lactoglobulin gegen Austrocknung enorm stabil zeigt, konnte BLG auch als Hauptkomponente in altem Stallstaub einwandfrei und zwar komplexiert mit Mikronährstoffen identifiziert werden.

Das Geheimnis der BLG-Tasche

Doch was trägt BLG in seiner Tasche und wie hängen diese Liganden mit den Allergieschutz zusammen? Man kennt von BLG eine Unzahl von Liganden, die sich alle in der Milchmatrix befinden können wie Fettsäuren, Vitamin A und verschiedene Pflanzenpigmente, auch Polyphenole oder Flavonoide genannt. Letztere werden besonders stark von BLG gebunden, wenn sie im Komplex mit Eisen vorliegen. Typische Polyphenole sind Catechine oder auch das bekannte Quercetin, die wir beide als Liganden für BLG identifiziert haben. Durch Erhitzung/Pasteurisierung verliert aber Beta-Lactoglobulin seine Fähigkeit an Liganden zu binden, auch der Flavonoid- und Eisengehalt der Milch wird gesenkt, während gleichzeitig die Antigenität der Molkenproteine zunimmt.



*Univ.-Prof. Dr. med.
Erika Jensen-Jarolim*

In der Milch kann der Flavonoidgehalt stark variieren, wobei Weidehaltung den Gehalt an Polyphenolen und Eisen, als auch von BLG selbst erhöht. Der Molkenproteingehalt der Milch ist im Sommer bei Weidehaltung am höchsten und fällt im Winter niedriger aus. Flavonoiden werden antioxidative Eigenschaften zugesprochen, die sogar noch wirksamer zu sein scheinen als Vitamin C oder Vitamin E. Flavonoide können in Gramm pro Liter Konzentrationen in der Milch vorliegen. Untersuchungen zeigen, dass Milch die Hälfte ihrer antioxidativen Wirkung verliert, wenn man BLG entfernt. Bindung von Flavonoiden an BLG verbessert zudem die Aufnahme über den Darm. Es gibt zahlreiche Studien, die die eisenbindenden Fähigkeiten von BLG als Hauptkomponente in Molke belegen, die alle zu einer verbesserten Eisenresorption führen.

Wie sich die natürliche Beladung des Molkenproteins BLG in der Rohmilch zusammensetzt, ist aufgrund der Komplexität der Milchmatrix nur indirekt feststellbar. Es ist zu beachten, dass nur das native Protein mit einer intakten Tasche, wie eben in der Rohmilch vorhanden, Liganden überhaupt binden kann.

Entwicklung der „Kuhstallpille“

In unseren rezenten vorklinischen Studien konnten wir beweisen, dass BLG nur dann zum Allergen wurde, wenn die Beladung mit Mikronährstoffe wie Eisen oder auch Vitamin A fehlte. Sobald jedoch BLG mit Nährstoffen kombiniert wurde, schützte es vor Allergien. Der Eisenspiegel der Immunzellen verbesserte sich, und zeitgleich wurde eine Aktivierung dieser Immunzellen unterdrückt. Die Versorgung der Abwehrzellen mit Mikronährstoffe durch BLG ist so effizient, dass wir in einer weiteren Studie belegen konnten, dass die Verabreichung von BLG mit Mikronährstoffen die Tiere auch vor einer nachfolgenden Sensibilisierung mit unterschiedlichen Allergenen schützte.

Diese vorklinischen Studien bestätigten daher unsere Annahme, dass durch die gezielte Zuführung von Eisen zu den Immunzellen, Allergien verhindert und einer Linderung von allergischen Symptomen in einer antigen-unspezifischen Weise erzielt werden konnten.

Unsere Studien lieferten auch erstmals eine molekulare Erklärung für die Schutzwirkung von Rohmilch vor Allergien, nämlich mittels ihres mit Nährstoffen beladenen Molkeproteins BLG: BLG dockt über Rezeptoren an Immunzellen an und bringt so Mikronährstoffe direkt in die Zielzellen. Damit gelangt Vitamin A an den intrazellulären Retinoic acid-Rezeptor, Flavonoide schalten den Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor an und das daran gebundene Eisen erhöht das intrazelluläre Eisen, letztlich wirkt Zink anti-allergisch. Auch der Mangel an eigenem Lipokalin LCN2 im Allergiker könnte durch zielgerichtete Mikroernährung mittels Beta-Lactoglobulin kompensiert werden und Immun-Balance wiederhergestellt werden.

Rückgang der allergischen Symptome

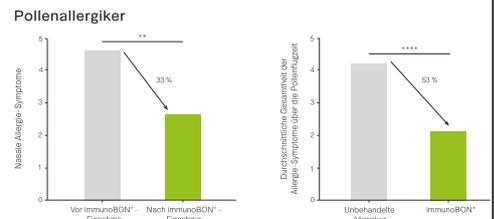


Abb. 1: Signifikanter Rückgang der nasalen Allergie-Symptome nach Provokation mit Birkenextrakt und der durchschnittlichen Gesamtheit der Allergie-Symptome über die Birkenpollenflugzeit durch Einnahme von immunoBON® (*¹ p<0,01; ****² p<0,0001).

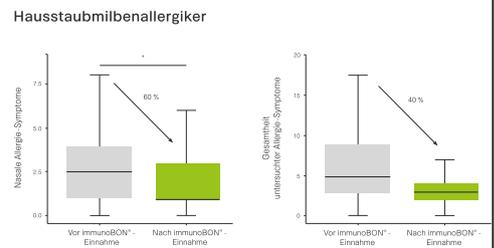


Abb. 2: Signifikanter Rückgang der nasalen Allergie-Symptome und deutliche Reduktion der Gesamtheit untersuchter Allergie-Symptome nach 3-monatiger Einnahme von immunoBON® (*¹ p<0,01).

Referenzen:
¹ adaptiert nach Bartosik T. et al., Poster DAK 2020 / EAACI 2020
² adaptiert nach Bergmann K.-C. et al., Allergo J Int 2021

Diese Erkenntnisse eröffneten die Entwicklung einer neuen Behandlungsform, die den Bauernhof-Effekt nutzt, und mit BLG als „Transporter“ für Mikronährstoffe den Nährstoffbedarf der Immunzellen von Allergiker deckt. Um Substitution mit beladenem Beta-Lactoglobulin praktikabel zu machen, haben wir eine Lutschtablette kombiniert auf BLG und den genannten Mikronährstoffen entwickelt, welche als ergänzende bilanzierte Diät (EBD) bei saisonaler und perinnealer Allergie seit 2021 unter dem Handelsnamen immunoBON® erhältlich ist. Der Unterschied zu herkömmlichen Vitamintabletten ist evident, da die Lutschtablette Mikronährstoffe direkt an und in die Immunzellen bringt, den spezifischen Nährstoffbedarf ausgleicht und somit positiv für das durch Nährstoffmangel angeschlagene Immunsystem der Allergiker wirkt. Für die Aufnahme in Immunzellen ist der Lutschvorgang über mehrere Minuten tatsächlich essentiell. Durch verschiedene Medien hat sich für unsere Lutschtablette landläufig die Bezeichnung „Kuhstallpille“ durchgesetzt.

Ausgehend von unseren Labor-Studien haben wir seit 2019 mehrere klinische Studien mit der „Kuhstallpille“ durchgeführt, die die Wirkung der BLG-Lutschtablette belegen. Bei Hausstaubmilben-Allergikern, deren Symptome vor und nach dreimonatiger Einnahme der Lutschtablette in einer Allergen-Expositions-kammer untersucht wurden, kam es zu einer deutlichen Verminderung der Symptomlast. Auch die ersten Ergebnisse von einer doppelblind, Placebo-kontrollierten Studie zeigen, dass die sechsmonatige Einnahme der BLG Lutschtablette in Pollen-Allergikern über die Korrektur des Eisenspiegels in den Antikörper-produzierenden B-Zellen zur Reduktion der täglichen Symptomlast während der Birkenpollen-Season führte.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Priv. Doz. Dr. Franziska Roth-Walter

Leitung AG Angewandte Immunologie Comparative Medizin des interuniversitären Messerli Forschungsinstituts Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Medizinische Universität Wien

■ Prof. Dr. med. Erika Jensen-Jarolim

Fachärztin für Klinische Immunologie Inst. für Pathophysiologie und Allergieforschung, Medizinische Universität Wien www.meduniwien.ac.at

Weitere Informationen

Bencard Allergie GmbH
 Deutschland
 Leopoldstraße 175
 80804 München

Bencard Allergie GmbH
 Österreich
 Stiftgasse 18
 1070 Wien
<https://immunobon.de>

Das trockene Auge

Chirurgische Therapie komplizierter Fälle der Keratoconjunctivitis sicca



Die Keratokonjunctivitis sicca ist eine der häufigsten Augenerkrankungen. Über die Inzidenz gibt es sehr differente Angaben, je nachdem welche Kriterien zur Beurteilung herangezogen werden. So wird in epidemiologischen Studien, abhängig von der betrachteten geographischen Region, von der untersuchten Altersgruppe und der Methodik der Erhebung eine Prävalenz von 5 bis 35% angegeben. Grundsätzlich ist das trockene Auge gekennzeichnet durch eine entzündliche Alteration der Augenoberfläche (Hornhaut, Bindehaut und akzessorische Tränendrüsen). Ursächlich können eine Vielzahl verschiedener Störungen an allen beteiligten Strukturen die Homöostase des Tränenfilms stören, entzündliche Vorgänge induzieren und Symptome des trockenen Auges verursachen.

Einleitung

Der Tränenfilm schützt die empfindliche Hornhaut, die Bindehaut und die Innenseite der Augenlider und versorgt die Hornhaut gleichzeitig mit Sauerstoff und anderen, für die Zellen lebenswichtigen Nährstoffen.

Darüber hinaus enthält die Träne Antikörper aus dem körpereigenen Immunsystem und hat somit die lokale Abwehrfunktion für eindringende Fremdstoffe (Bakterien, Viren oder spezifische Allergene) inne. Der Tränenfilm besteht aus drei unterschiedlichen Schichten (Lipidschicht, wässrige Schicht, Mucinschicht).

Diagnostik, Anamnese und augenärztliche Untersuchungsmethoden

Mit Hilfe einer detaillierten Anamnese, einer ophthalmologischen Untersuchung und weiterführenden Diagnostik wird das trockene Auge von Allergien und Infektionen abgegrenzt und in „hypovolämisch“ (trockene Augen mit verminderter Tränenproduktion) oder „hyperevaporativ“ (trockene

Augen mit vermehrter Verdunstung des Tränenfilms) eingeteilt.

Diagnostische Leitlinien wurden im Jahr 2007 vom „Dry Eye Workshop“ (DEWS I) erarbeitet sowie 2017 vom selbigen aktualisiert (DEWS II). Zu der Anamnese gehören Zeit, Ort und Tagesabhängigkeit der Symptome, Allgemeinerkrankungen (wie Kollagenosen, Morbus Basedow, HIV oder Hepatitis C) als mögliche Auslöser, sowie eine detaillierte Medikamentenanamnese.

Die ophthalmologische Untersuchung umfasst zunächst die Abklärung von chirurgisch beherrschbaren Ursachen, wie Lidfehlstellungen. Die Spaltlampeuntersuchung der Lidränder ermöglicht die Beurteilung der Meibomdrüsen, die ein öliges Sekret produzieren, welches für die Stabilität des Tränenfilms verantwortlich ist. Hyperevaporative Störungen, vor allem verursacht durch eine Dysfunktion der Meibomdrüsen, und hyperevaporativ/hypovolämische Mischformen sind bei den meisten Patienten zu diagnostizieren.

Die Augenoberfläche wird an der Spaltlampe mit Hilfe von Fluoreszein untersucht, um den Tränenfilm und Defekte des Epithels und der Bindehaut darzustellen. Typisch für das trockene Auge sind hier punktförmige Epitheldefekte (Keratitis punctata superficialis), die sich mit Fluoreszein anfärben. Lidkantenparallele konjunktivale Falten (LIPKOFs) als Folge erhöhter Reibungskräfte zwischen Augenlidern und Bindehaut weisen zusätzlich auf ein trockenes Auge hin. Der am unteren Lidrand stehende Tränensee (Tränenmeniskus) kann ein weiterer Hinweis auf eine reduzierte Tränensekretion sein.

Die weiterführende Diagnostik des Tränenfilms umfasst die Tränenfilmaufreißzeit („break up time“) und die Messung der Tränensekretion (Schirmer-Test). Die „break up time“ beschreibt die Stabilität des Tränenfilms: Die Zeit nach einem Lidschlag bis zum Aufreißen des Tränenfilms, nach Applikation



Prof. Dr. med. Peter Sieg



Dr. med. Maximilian Kurz

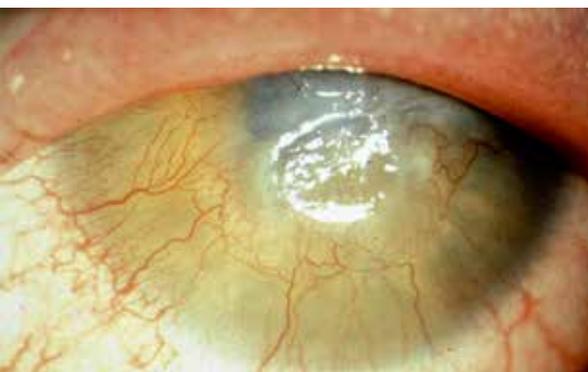


Abbildung 1: Keratopathie bei Keratoconjunctivitis sicca

Bewährte Substanzen wie die Hyaluronsäure ermöglichen eine gute lokale Behandlung des trockenen Auges. Die Kombination von Hyaluronat und HP Guar (natürliches Polysaccharid aus der Guarbohne) verbindet die wasserspeichernden und viskoelastischen Eigenschaften von HA mit den mukoadhäsiven Eigenschaften des HP Guar (viskoelastisches Netzwerk). Die Verweildauer des Präparats wird erhöht, die Feuchtigkeitbindung gesteigert und die Hornhautregeneration unterstützt. Die klinische Wirksamkeit des Wirkstoffes HP-Guar wurde in Studien nachgewiesen.

von Fluoreszeintropfen. Sicher pathologisch sind Werte unter 10 Sekunden. Der Schirmer-Test misst die Sekretionsleistung der Tränendrüse innerhalb von 5 Minuten. Werte ≤ 5 mm sind sicher pathologisch.

Das hypovolämische trockene Auge zeichnet sich durch einen reduzierten Tränenfilmmeniskus, LIPKOFs sowie eine reduzierte Tränensekretion (Schirmer-Test < 5) aus. Bei hyperevaporativem trockenen Auge liegt eine Meibomdrüsendysfunktion einhergehend mit einer reduzierten „break up time“ vor. Nach Symptomen und klinischen Zeichen hat der DEWS I eine Einteilung des trockenen Auges in vier Schweregraden vorgeschlagen.

Ophthalmologische Therapieoptionen

Der erste therapeutischer Ansatz nach gestellter Diagnose ist die Verordnung von Augenbefeuchtungsmitteln, die eine gleichmäßige, stabile und besonders langhaftende Befeuchtung der Augenoberfläche garantieren und die Symptomatik der Patienten lindern. Die Therapie des „Trockenen Auges“ richtet sich zunächst danach, welche Phase des Tränenfilms betroffen ist.

Wichtig bei der ophthalmologischen Therapie ist es, den Patienten über den chronischen Verlauf und die Langzeittherapie aufzuklären. Die Therapie wird anhand des Schweregrades individuell an den Patienten angepasst und berücksichtigt eine assoziierte Meibomdrüsendysfunktion, eine Entzündung der Augenoberfläche und eine assoziierte Systemerkrankung. Die Basistherapie des trockenen Auges bei allen Schweregraden beinhaltet Tränenersatztropfen. Diese verbessern die Tränenfilmstabilität, die optische Qualität der Augenoberfläche sowie die Lebensqualität. Es gibt ein breites Angebot an Tränenersatzmitteln. Hier sollte nach Schweregrad des trockenen Auges von niedrig-viskosen Augentropfen bei milder Keratokonjunktivitis sicca über hochviskosen Gelen bei moderaten Verläufen bis hin zu Salben bei schweren Verläufen gewählt werden. Ein Fokus bei häufiger Anwendung liegt zudem auf konservierungsmittelfreien Präparaten. Zur Behandlung des hyperevaporativen trockenen Auges stehen lipidhaltige Augentropfen – neuerdings auch mit Nano-Lipiden – zur Verfügung, welche den Tränenfilm stabilisieren. Nanoemulsionen ermöglichen eine erhöhte und verlängerte Abgabe von Phospholipiden an den Tränenfilm.

Zur Therapie des moderaten trockenen Auges kann zusätzlich eine Therapie mit topischen Entzündungshemmern sinnvoll sein, um die Oberflä-

chenschädigung und eine resultierende Entzündungsreaktion zu stoppen, .

Bei Meibomdrüsendysfunktion ist eine regelmäßige Lidrandhygiene, die Anwärmen und Massage der Lidränder umfasst, sinnvoll. Zur Therapie des hypovolämischen trockenen Auges kann man mit sogenannten „punctum plugs“ die ableitenden Tränenwege temporär verschließen. Hierdurch verbleibt das Tränensekret länger auf der Augenoberfläche und es werden die Symptome des trockenen Auges gelindert.

Problematisch bleibt die Erkrankung für einen kleinen Prozentsatz von Betroffenen, bei denen auch nach Ausschöpfen aller etablierten augenärztlichen Behandlungsmethoden keine adäquate Linderung der Symptome erreicht werden kann und bei denen eine progressive Keratopathie droht (Abb.1). Als Beispiel seien die Patienten genannt, bei denen nach einer allogenen Knochenmarkstransplantation im Rahmen der kurativen Therapie einer myeloproliferativen Erkrankung die Funktion der Tränendrüsen im Rahmen einer Graft-versus-host-Reaktion bleibend erlischt (siehe unten).

Tränensubstitution durch das Sekret einer Speicheldrüse?

Eine alternative Therapieoption könnte in diesen Fällen die Substitution der Tränenflüssigkeit durch das Sekret einer Speicheldrüse sein. Zu Recht bestehen Zweifel an der Eignung menschlichen Speichels als Tränenersatz. Die Zusammensetzung der Sekrete der verschiedenen Speicheldrüsen unterscheiden sich ebenso voneinander wie ihr Sekretionsmodus, d. h. sowohl Qualität als auch Quantität der Sekrete der verschiedenen Speicheldrüsen differieren erheblich. Das Sekret keiner Speicheldrüse entspricht der physiologischen Tränenzusammensetzung.

Klinische Ergebnisse der Tränensubstitution durch Speichel

Die klinischen Ergebnisse der ab 1950 praktizierten Methode der Nutzung des Sekretes der Ohrspeicheldrüse durch Verlagerung der Mündung des Drüsenausführungsganges aus der Wange in den unteren Konjunktivalforix (Sialodochokonjunktivale Anastomose) waren ernüchternd. Sowohl die Zusammensetzung des serösen Parotisspeichels als auch die innervationsabhängige, stark schwankende Sekretion disqualifizierten dieses Konzept für eine langfristig erfolgreiche Behandlung des komplizierten trockenen Auges. Allerdings konnte durch die Methode in ausgewählten Fällen trockener Augen zumindest die Progression der Keratopathie über Jahre verzögert werden.

Ebenso haben die Versuche, kleine Partikel der muzinösen kleinen Speicheldrüsen unter die Konjunktiva zu transplantieren, bislang zu keiner klinisch relevanten Verbesserung der Lubrikation führen können.

Klinisch etabliert hat sich hingegen die Methode des Transfers der Unterkieferspeicheldrüse in die



Abbildung 2:
Unterkiefer-
speicheldrüse
mit Ausführung-
sgang und
versorgenden
Gefäßen

Fossa temporalis mit Implantation des Drüsenausführungsganges in den lateralen oberen Konjunktivalforix. Die autolog transplantierte Drüse wird dabei unmittelbar nach dem Transfer aus ihrer Loge seitlich am Hals in die Schläfengrube an die superfiziellen Temporalisgefäße angeschlossen (Abb. 2). Eine Reinnervation erfolgt nicht, da das Ziel darin besteht, die Basalsekretion der serömuzinösen Drüse zur Lubrikation der Augenoberfläche zu nutzen.

Speicheldrüsentransplantation in Lübeck

In Europa ist diese Methode seit 1994 am Universitätsklinikum zu Lübeck etabliert.

Aufbauend auf Erfahrungen aus Melbourne wurden in Lübeck Patienten mit komplizierten Verläufen des trockenen Auges in der Augenklinik des Universitätsklinikums untersucht und im Hinblick auf noch bestehende augenärztliche Therapieoptionen beraten. Lediglich Patienten, bei denen alle etablierten Therapieverfahren ausgeschöpft waren und die unter einer progressiven Keratopathie litten, erhielten als ultima ratio die Empfehlung zu einer Speicheldrüsentransplantation. Insofern stellen die mit der Methode behandelten Patienten eine extrem selektionierte Gruppe von Keratoconjunctivitis sicca-Patienten dar.

Inzwischen verfügen wir über die Erfahrung der Behandlung von 58 trockenen Augen mit dieser Methode mit einer Verlaufsbeobachtung von bis zu 25 Jahren.

Klinische Ergebnisse nach Unterkiefer-speicheldrüsen-Transfer

Der unmittelbare postoperative Verlauf ist gekennzeichnet von einer für wenige Tage anhaltenden sogenannten paralytischen Sekretion, also einem klinisch spürbaren Sekretfluß. Es schließt sich eine mehrere Wochen dauernde Phase an, in der zunächst kaum, dann eine langsam zunehmende Befeuchtung der Augenoberfläche resultiert. Nach 6 bis 9 Monaten ist das endgültige Ergebnis erreicht. Entgegen der Annahme einer gleichmäßigen "Basalsekretion" resultiert regelmäßig eine Abhängigkeit der Sekretion von der Umgebungstemperatur und von körperlicher Aktivität, d.h. im warmen Klima und bei körperlicher Aktivität steigt die Sekretion an. Inwieweit eine adäquate Lubrikation resultiert und auf die Applikation von Tränenersatzstoffen ganz oder teilweise verzichtet werden kann oder phasenweise sogar eine störende Epiphora zu verzeichnen ist, hängt von unterschiedlichen Faktoren ab. Zu nennen sind neben der Ursache der Keratokonjunctivitis sicca die Lidfunktion, die Beschaffenheit der Konjunktiva und der Erhalt der abfließenden Tränenwege.

Klinische Parameter wie Schirmer-Test und break-up time dokumentieren die Sekretion und belegen die Bildung eines Tränenfilmes durch das serömuzinöse Sekret.

Allerdings beklagt ein Teil der Patienten, insbesondere in Phasen inadäquat starker Sekretion, ein

brennendes Gefühl bis hin zur Ausbildung eines mikrozystischen Hornhautödems. Ursächlich ist hierfür offensichtlich der Spüleffekt des im Vergleich zum physiologischen Tränenfilm hypotonen Speichels. Diese Symptomatik tritt unterschiedlich stark und nicht bei allen Patienten auf. Eine Reduktion der "Speichel-Tränenmenge" durch eine chirurgische Verkleinerung des Transplantates kann diese Symptomatik lindern. Wir haben bei ca. 1/3 der Patienten im Verlauf eine Transplantatverkleinerung zur Bedarfsadaptation durchführen müssen.

Graft-versus-host-Reaktion – Keratoconjunctivitis sicca

Eine besondere Gruppe von Patienten, die unter schweren häufig therapieresistenten Formen der Keratoconjunctivitis sicca leiden, sind Patienten, die sich im Rahmen der Behandlung einer myeloproliferativen Erkrankung einer allogenen Knochenmarkstransplantation unterziehen müssen. Von der onkologischen Erkrankung geheilt, erfahren diese Patienten häufig eine Atrophie der Tränendrüsen im Rahmen einer Graft-versus-Host-Reaktion. Eine progressive Keratopathie bis hin zum Visusverlust ist nicht selten die Folge. Da nur bei einem Teil dieser Patienten auch die Speicheldrüsen betroffen sind, kann der autologe Speicheldrüsentransfer eine den erheblichen Discomfort der Keratokonjunctivitis sicca reduzierende visuserhaltende Therapieoption sein.

Management komplizierter Fälle trockener Augen in Lübeck

Nehmen betroffene Patienten mit uns Kontakt auf, werden diese nach telefonischer Beratung zu einer Voruntersuchung im Rahmen eines zweitägigen stationären Aufenthaltes nach Lübeck eingeladen. Während des Aufenthaltes erfolgt in der Augenklinik eine Beurteilung des Schweregrades der Keratokonjunctivitis sicca sowie eine Beratung im Hinblick auf noch bestehende augenärztliche Therapieoptionen. In der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie erfolgt eine Diagnostik der Speicheldrüsen im Hinblick auf eine mögliche Speicheldrüsentransplantation sowie der Ausschluss einer chronisch-entzündlichen Speicheldrüsenaffektion (z. B. Sjögren-Syndrom). Ferner erfolgt eine ausführliche Beratung bezüglich des zu erwartenden Resultates einer Speicheldrüsentransplantation.

Besteht nach augenärztlicher Beurteilung die Indikation zu einem Speicheldrüsentransfer, erfolgt eine Terminabsprache zur Operation. Diese findet im Rahmen eines ca. 10-tägigen stationären Aufenthaltes in der Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie am Universitätsklinikum zu Lübeck statt. Alle Patienten werden zu Nachuntersuchungen 3 und 12 Monate nach erfolgter Operation eingeladen (Abb. 3).

Die gesamte Therapie, inklusive Vor- und Nachbetreuung, wird von gesetzlichen und privaten Krankenkassen getragen.

Literatur beim Verfasser

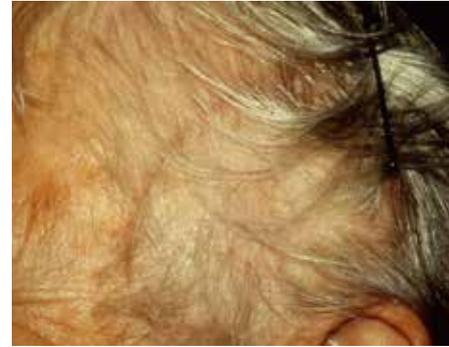


Abbildung 3: Narbe in der Schläfenregion nach Speicheldrüsentransplantation

Informationen

■ Prof. Dr. med. Peter Sieg
Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie, Universität zu Lübeck
www.kieferchirurgie.uni-luebeck.de

■ Dr. med. Maximilian Kurz
Oberarzt der Augenklinik,
Universität zu Lübeck
www.uksh.de/augenklinik-luebeck

■ Kontaktadresse für Patienten:
Sekretariat Prof. P. Sieg
tel: 0451 50042501
Email: annetteursula.mueller@uksh.de

■ Weitere Informationen

ALCON Deutschland GmbH
Heinrich-von-Stephan-Straße 17
79100 Freiburg
www.de.alcon.com

Trockene Augen Selbsttest
<http://systeme-de.myalcon.com/systeme-de-dry-eye-test/p/1>



Die Therapie solider Tumoren mit Elektroporation und intra-arterieller Chemotherapie

Ansprechverhalten steigern – Nebenwirkungen gering halten

Einleitung

Im Sinne des erkrankten Patienten sollten der Einsatz und die Indikation zu stark belastenden Therapien möglichst vermieden werden, denn "der Patient sollte unter einer Tumorthherapie nicht mehr leiden als sein Tumor". Um ungewünschte Nebenwirkungen zu reduzieren und damit auch die Lebensqualität des Patienten im Blick zu haben, sollte eine möglichst geringe Dosis des jeweiligen Zytostatikums gewählt werden. Die Landschaft der therapeutischen Optionen hat sich in den letzten Jahrzehnten zunehmend zu minimal-invasiven, interventionell-radiologischen und lokal-therapeutischen Verfahren wie der Elektrochemotherapie (ECT) hin entwickelt. Das kombinierte Verfahren der Elektrochemotherapie nutzt die lokale Wirkung eines Chemotherapeutikums, welche durch elektrische Impulse vermittelt wird.

Die ETC ist etabliert bei Tumorarten im Haut- und Subkutanbereich, beim Plattenepithelkarzinom und Melanom, Mammakarzinom und Merkelzellkarzinom, als auch in jüngster Zeit bei Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms und dem primären Pankreaskarzinom. Die Ansprechraten liegen vor allem im kutanen Bereich zwischen 80 – 90 % mit einem sehr hohen Anteil kompletter Remissionen.

Die Voraussetzung und das Ziel jeglicher Tumorbehandlung sollte die größtmögliche Wirkung vor Ort bei gleichzeitig bestmöglicher Lebensqualität sein. Bei Einsatz einer Chemotherapie gelingt eine Steigerung der Effektivität nur durch Erhöhung der lokalen Zytostatikaexposition durch Steigerung der Dosis des intravenös zu applizierenden Chemotherapeutikums. Diese ist jedoch limitiert aufgrund der damit einhergehenden Zunahme der Toxizität

und der damit einhergehenden Belastung für den Patienten.

Lokale Therapiekonzepte

Ein sehr interessantes therapeutisches Konzept ist die Elektrochemotherapie, welche die Zielvorstellung einer hochwirksamen Chemotherapie und erhaltener Lebensqualität bei nahezu völlig fehlender Toxizität vereint. Das Prinzip zielt auf eine lokal gesteigerte Zytostatikaaufnahme in die Tumorzelle ab. Was bei der herkömmlichen systemischen Chemotherapie nur durch Erhöhung der Zytostatikakonzentration vor der Tumorzelle und damit der verabreichten Gesamtdosis bewerkstelligt werden kann, geschieht bei der Elektrochemotherapie durch Erleichterung der Passage der Wirksubstanz in die Tumorzelle mithilfe von elektrischen Impulsen, welche über einen Impulsgenerator (Abb. 1, Cliniporator VITAE, IGEA S.p.A. Deutschland) mit in den Tumor eingebrachten Nadelsonden erfolgt. Je nach Herznähe unter dem Eingriff werden die Stromimpulse EKG-gesteuert in der refraktären Phase abgegeben, um Herzrhythmusstörungen zu vermeiden. Da jedoch bei jedem Stromstoß auch Kontraktionen der Skelettmuskulatur auftreten, muss das Verfahren in jedem Fall unter Intubationsnarkose erfolgen.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der irreversiblen Elektroporation (IRE) und der reversiblen Elektroporation. Bei der IRE werden im Vergleich stärkere elektrische Impulse eingesetzt. Die am Tumor induzierten elektrischen Impulse verursachen Mikroporationen der Zellmembran. Diese sind im Falle der IRE nicht reversibel und verursachen direkt Apoptosen und Nekrosen des Gewebes.



Prof. Dr. med. Karl Aigner



OA Emir Selak

Besonders in sensiblen Bereichen (wie z. B. größeren Blutgefäßen), ist eher die reversible Elektroporation anzustreben. Bei der reversiblen Elektrochemotherapie werden die Tumorzellmembranen nur temporär elektroporiert und während eines kurzen Zeitfensters für Chemotherapeutika permeabel. Besonders großmolekulare Therapeutika, wie Bleomycin und Cisplatin, erreichen damit eine vielfach gesteigerte Wirksamkeit ausschließlich im Tumor. Das umgebende gesunde Gewebe wird geschont.

Aufgrund der gesteigerten Zellpermeabilität reicht eine relativ geringe, systemisch verabreichte Zytostatikadosis, welche unter Normalbedingungen kaum wirksam wäre, bereits für eine hohe Anreicherung in den Tumorzellen und entfaltet damit starke lokale Tumortoxizität. Der Faktor der Toxizitätssteigerung ist je nach Zytostatikum und Tumorentität unterschiedlich. Dazu sind verschiedene situationsadaptierte unterschiedliche Nadeln zur gezielten Applikation verfügbar (Abb. 1). Die Nadeln werden CT-gesteuert bei tieferliegenden Tumoren wie Lebermetastasen, primären Leber- oder Pankreastumoren perkutan in Abständen von Minimalabstand ist 0,5 cm und Maximalabstand ist 3 cm eingebracht. Beim Pankreaskarzinom erfolgt die ECT bevorzugt unter Laparotomie am offenen Abdomen. Dabei können maximal 6 Nadelsonden synchron bedient werden; die gewünschte Eindringtiefe wird vom Operateur manuell eingestellt. Für Tumore, die sich in oder direkt unter der Haut befinden, wird eine hexagonale Sonde mit 6 fix angeordneten Nadeln verwendet. Die venöse Applikation der systemisch verträglichen niedrig dosierten Chemotherapie erfolgt 8 bis 10 Minuten vor Einsetzen der Elektroporation. Das Chemotherapeutikum kann bei sehr kleinen und oberflächlich liegenden Läsionen auch intra-tumoral injiziert werden. Die Ansprechraten nach intra-tumoraler Injektion sind bei größeren Tumoren denen unter systemischer Applikation unterlegen. Dies mag mit einer homogenen Verteilung der Chemotherapie nach intravasculärer Verabreichung zusammenhängen. Ebenso wie unter konventioneller Chemotherapie sprechen Radiochemotherapie-naive Tumore besser an als mit Radiochemotherapie vorbehandelte. Dieses Phänomen ist sowohl bei konventioneller systemischer Chemotherapie als auch bei intra-arterieller Infusionschemotherapie bekannt. In den ersten Wochen nach Radiotherapie ist die Zytostatikazufuhr durch reaktive lokale Hyperämie verbessert, nach 6 bis 9 Monaten durch Bindegewebsfibrose im Bestrahlungsfeld stark vermindert. Das gleiche gilt nach bisherigen Erfahrungen wohl auch für die ECT.

Durchführung der intra-arteriellen Therapie

Die Elektroporation verstärkt die Wirkung der Chemotherapie am Tumorgeschehen durch lokales Anlegen kurzer elektrischer Impulse. Eine weitere Wirkverstärkung wird durch die lokale Applikation der Zytostatika erreicht. Die intra-arterielle Chemotherapie erzielt bei relativ geringer Dosierung

hohe Konzentrationen am Tumor. Grundbedingung einer starken Wirkung ist die gesteigerte Aufnahme von Chemotherapeutika in der Tumorzelle. Werden Chemotherapeutika in die tumorzuführende Arterie appliziert, wird der sogenannte "first-pass-effect" zur Steigerung der Wirkstoffaufnahme genutzt. Während einer kurzen Infusionszeit von ungefähr 10 Minuten werden dabei mit relativ geringen Gesamtdosierungen hohe Konzentrationen am Tumor erreicht, mit dem Ziel, während der Elektroporation durch höhere Zellpermeabilität, eine weiter gesteigerte Aufnahme der Chemotherapeutika zu erreichen. Für die intra-arterielle Chemotherapie sind als mögliche Zytostatika Cisplatin, Adriamycin und Mitomycin besonders geeignet. Patienten, für die Bleomycin als Standardmedikament der Elektrochemotherapie nicht in Frage kommt, profitieren also ebenfalls von dieser Kombinationsbehandlung aus Elektroporation und intra-arterieller Chemotherapie. Die intra-arterielle Therapie wird über angiographisch platzierte Katheter durchgeführt. Diese werden über die A. femoralis durch Punktion eingeführt und abhängig von der Tumorlokalisation in die entsprechende, die Tumorregion versorgende, Arterie platziert. Im Falle von Lebermetastasen liegt die Katheterspitze in der A. hepatica, bevorzugt hinter dem Abgang der A. gastroduodenalis. Beim primären Pankreaskarzinom im Pankreaskopf aber vor allem im Corpus- und Schwanzbereich, liegt die Spitze des Angiokatheters im Truncus coeliacus. Liegen variable arterielle Gefäßversorgungen der Tumorregion vor, so werden die Katheterlagen entsprechend adaptiert. Bei der Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms oder bei Thoraxwandrezidiven liegt die Katheterspitze zur arteriellen Infusion in der A. subclavia proximal des Abgangs der A. mammaria.

Die Dauer der arteriellen Infusion beträgt 10 bis maximal 15 Minuten je nach Volumen des zu therapierenden Tumors und damit Dauer der Elektroporationen, welche nach einer Vorlaufzeit der intra-arteriellen Infusion von 3 Minuten gestartet wird.

Eine Verlängerung und Verstärkung der lokalen Zytostatikaexposition kann bei großen Tumormassen im Thoraxbereich mit dem gleichzeitigen Einsatz der isolierten Thoraxperfusion (Abb.2) erreicht werden. Die Elektroporation wurde hier jeweils



Abb. 1 Cliniporator VITAE, Elektroporationsgerät, IGEA S.p.A. Deutschland; Lineare und hexagonale Nadelsonden

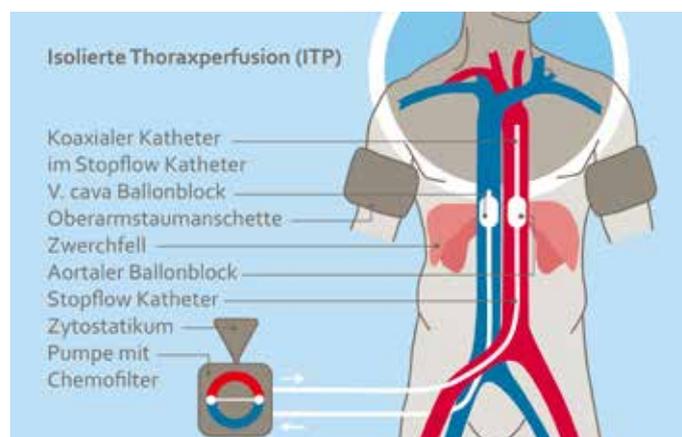


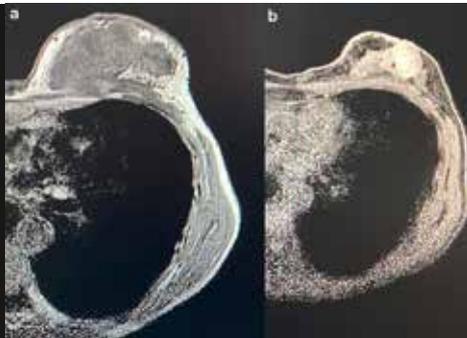
Abb. 2 Schema der Isolierten Thoraxperfusion mit Chemofiltration (ITP-F)

Fallbericht 1:

Eine 51-jährige Patientin mit progressivem duktalem Mammakarzinom des Malignitätsgrades G3, ER und PR positiv, HER2-positiv, Ki67: 28% wurde nach Abbruch systemischer Chemotherapie (ACE, Paclitaxel, Trastuzumab) wegen Unverträglichkeit mit Elektrochemotherapie unter simultaner A.-subclavia-Infusion mit Cisplatin, Adriamycin und Mitomycin (30 mg, 20 mg, 10 mg) behandelt. Die ECT wurde drei Minuten nach Beginn der A.-subclavia-Infusion gestartet. Gesamtinfusionsdauer: 15 Minuten. Die gesamte inflammatorisch stark aufgetriebene Brust wurde flächendeckend mit der hexagonalen Sonde therapiert. Zum zweiten Zyklus wurde bei deutlich rückläufigem Tumolvolumen dieselbe Therapie mit der hexagonalen Sonde (Abb. 3) und A.-subclavia-Infusion wiederholt. Nachdem unter weiterer Regression zu Beginn des dritten Zyklus immer noch ein relativ großes Tumolvolumen vorhanden war, wurde die Elektrochemotherapie zur Applikation einer höheren Zytostatikadosis (80 mg Cisplatin, 30 mg Adriamycin, 10 mg Mitomycin) mit isolierter Thoraxperfusion und Chemofiltration kombiniert. Sechs Monate nach dieser Therapie ist der Befund noch in Komplettremission ohne Hinweis für ein Rezidiv. Der Tumormarker CA 15-3 war von 917 U/ml vor Therapie auf zuletzt 25 U/ml abgefallen. Es ist anzunehmen, dass auch unter verstärkter Zellmembranpermeabilität eine Erhöhung der intra-arteriell infundierten Zytostatikadosierung das Ansprechverhalten steigern kann, wie nach isolierter Perfusion dokumentiert. Dies zu untermauern bedarf es einer vergleichenden Studie mit ausreichenden Fallzahlen.



Abb. 3
Mammakarzinom a) vor ECT, b) vor 2. ECT mit hexagonaler Sonde und c) nach 4. ECT



Fallbericht 2:

Eine 52-jährige Patientin mit gering differenziertem invasivem Mammakarzinom links, triple-negativ und dem Malignitätsgrad G3, kam zur Behandlung wegen zuletzt deutlich progredienten Primärtumors als auch größenprogredienter multipler Lymphknotenmetastasen links axillär Level 2 (Abb. 4a und 4b). Im CT des Thorax und Abdomens fand sich kein Hinweis für Fernmetastasierung. Innerhalb von vier Zyklen mit Elektrochemotherapie mit 15-minütiger A.-subclavia-Infusion von je 40 mg Cisplatin, 15 mg Adriamycin und 10 mg Mitomycin über 15 Minuten bei gleichzeitigem Oberarmblock links, konnte im CT eine eindrucksvolle Remission dokumentiert werden. Die Patientin befindet sich derzeit in klinischer Nachkontrolle und Diagnostik.

Abb. 4a und b

a) CT-Aufnahme, Mammakarzinom vor ECT mit intra-arterieller Infusion
b) CT-Aufnahme, Mammakarzinom nach 4 Zyklen ECT mit intra-arterieller Infusion

während der Perfusionsbehandlung durchgeführt. Nach ersten Ergebnissen bei Mammakarzinom-Patientinnen kann so eine weitere Steigerung des Responseverhaltens erreicht werden.

Der Eingriff selbst ist zeitintensiver und dauert insgesamt 1,5 Stunden, wobei über einen kurzstreckigen Zugang in einer Leiste über die A. und V. femoralis sogenannte dreilumige Stop-Flow-Balloonkatheter eingeführt und in der Aorta und Vena cava in Zwerchfellhöhe platziert werden. Beide Oberarme sind mit Blutdruckmanschetten geblockt. Es wird eine höhere Zytostatikadosierung als bei der arteriellen Infusion über einen koaxialen Kanal im aortalen Perfusions-Stop-Flow-Katheter oder einen gleichzeitig in die tumorversorgende A. subclavia platzierten Angiokatheter injiziert. Die Gesamtdauer der isolierten Thoraxperfusion beträgt 15 Minuten, währenddessen die Elektroporation großflächigerer Tumorherde an der Brust oder Thoraxwand erfolgt. Um die Lebensqualität weit möglichst nicht zu beeinflussen, wird unmittelbar nach Entblocken der Ballons und der Blutdruckmanschetten eine etwa 45-minütige Chemofiltration über beide entblockte Ballonkatheter angeschlossen. Anschließend werden die Katheter entfernt, die Gefäße und die kurzstreckige Wunde vernäht. Die Patienten werden noch am selben Tag, spätestens am Tag darauf, voll mobilisiert.

Die Fallberichte zeigen, dass vergleichsweise zu systemischen Chemotherapien mit minimalen Zytostatikadosierungen, welche ohne den Effekt der unter Elektroporation erhöhten Tumorzellpermeabilität wirkungslos wären, sehr gute Ansprechraten erzielt werden können.

Zusammenfassung

Das Ansprechverhalten solider Tumoren kann mit Elektrochemotherapie (ECT) bei allenfalls geringen Nebenwirkungen und erhaltener Lebensqualität deutlich gesteigert werden.

Die überlegene Wirksamkeit der Elektrochemotherapie wurde in europaweiten Studien kollaborierender Zentren, vor allem bei Hautmetastasen und Tumoren wie dem malignen Melanom, Tumoren in der Kopf-Hals-Region, Mammakarzinomen, Pankreaskarzinomen und nicht zuletzt in einer randomisierten Studie bei kolorektalen Lebermetastasen nachgewiesen.

Die intra-arterielle Zytostatikainfusion über 15 Minuten während der Elektroporation scheint den therapeutischen Effekt nochmals zu steigern. Dieser ist wiederum abhängig von der applizierten Gesamtdosis. Vergleichende Studien dazu sind in Vorbereitung.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Karl Aigner
Ärztlicher Direktor
OA Emir Selak
Medias Klinikum GmbH & Co. KG.
Krankenhausstraße 3a
84489 Burghausen
www.medias-klinikum.de

■ Weitere Informationen

IGEA S.p.A. Deutschland
Marcel-Breuer-Str. 15
80807 München
www.igeamedical.de

Tiefe Hirnstimulation

Die Grenzen der medikamentösen Therapie überwinden

Die Tiefe Hirnstimulation (THS) oder Deep Brain Stimulation (DBS) ist ein etabliertes Verfahren zur Behandlung definierter neurologischer Erkrankungen. Die stereotaktische Maßnahme gilt heutzutage als Standardbehandlung bei einem fortgeschrittenen Morbus Parkinson, wird aber auch bei Dystonien und essentiellen Tremor eingesetzt, wenn die Symptome nicht medikamentös kontrolliert werden können.



Bei korrekter Indikationsstellung und Durchführung können die Symptome der Erkrankung eindrucksvoll verbessert werden.

Die dopaminerge Therapie der Parkinson-Krankheit

Die Basistherapie der Parkinson-Krankheit besteht seit den 1970er Jahren in einem medikamentösen Ausgleich des zentralen Dopaminmangels. Hierzu stehen verschiedene Substanzen zur Verfügung, aber letztlich ist weiterhin die Gabe der Dopaminvorstufe Levodopa mit einem peripheren Decarboxylasehemmer das wichtigste Wirkprinzip und kein Parkinsonpatient kommt nach einigen Jahren Krankheitsdauer an diesem Medikament vorbei. Levodopa ist (auch mehr als ein halbes Jahrhundert nach seiner Einführung) das potenteste und nebenwirkungsärmste Medikament zur Behandlung aller motorischen Symptome der Parkinson-Krankheit. Levodopa wird in den verbliebenen Dopaminzellen, aber auch anderen Nervenzellen, die über das Enzym „aromatische Aminosäuredecarboxylase“ verfügen zu Dopamin metabolisiert und wirkt auf zentrale Dopaminrezeptoren. Hier liegt gleichzeitig auch das Problem dieser Therapie. In den ersten

Krankheitsjahren sind noch ausreichend dopaminerge Terminalen im Striatum (Teil der Basalganglien) vorhanden. Diese gleichen durch einen gesteigerten Dopaminmetabolismus das lokale Defizit aus und halten über die physiologischen Mechanismen den Dopaminspiegel im Striatum konstant. Levodopa wird dann durch andere Zellen metabolisiert, die keinerlei ausgleichende Funktion haben. Die kurze Halbwertszeit von Levodopa und intestinale Absorptionsprobleme befördern zusätzlich schwankende zentrale Dopaminspiegel, die zu einer abnormen Sensitivierung von Dopaminrezeptoren führen. Das ist ursächlich für motorische Wankungen und Dyskinesien. Der motorische Basalganglien-Thalamus-Cortex Regelkreis der Bewegungskontrolle, der unter dem regulierenden Einfluss von Dopamin steht, verliert dabei seine physiologische Funktion. Neurologen bezeichnen diese Phase im Krankheitsverlauf eines Parkinsonpatienten als Ende der „Honeymoon“-Phase. Die pharmakologische Behandlung, die ab diesem Zeitpunkt auf Maßnahmen abzielt, eine kontinuierliche dopaminerge Stimulation wiederherzustellen, wird zunehmend schwierig und kann die Alltagsfunktionen der Betroffenen nicht mehr vollständig erhalten, weil sich Phasen guter und unzureichender



Einrichtung des stereotaktischen Rahmens bei einer Tiefen Hirnstimulation.



Prof. Dr. med. Jens Volkmann

Symptomkontrolle abwechseln. Hinzu kommt, dass bei der Parkinson-Krankheit ein regional recht begrenzter Dopaminmangel im Striatum vorliegt, der Störungen in motorischen Regelkreisen bewirkt. Dopamin hat aber auch weitreichende Funktionen in anderen zerebralen Netzwerken z. B. im Belohnungssystem, die durch die auf das Gehirn wirkende dopaminerge Substitutionstherapie überstimuliert werden. Folgen sind bei mehr als 10 % der Betroffenen Wesensänderungen im Sinne eines Dopamindysregulationssyndroms und Impulskontrollstörungen.

Mechanismen, Wirkung und Risiken der Tiefen Hirnstimulation

Aus den zuvor genannten Gründen besteht ein dringender klinischer Bedarf an einer therapeutischen Alternative zu der oralen dopaminergen Substitutionstherapie, die idealerweise konstant das Gehirn stimuliert und möglichst selektiv die symptomgenerierenden motorischen Regelkreise in Ihrer Funktion wiederherstellt. Diese Anforderungen erfüllt derzeit nur die Tiefe Hirnstimulation des subthalamischen Kerns, die erstmalig 1993 in Grenoble durchgeführt wurde und mittlerweile zu den am besten evidenzbasierten Behandlungsformen der Parkinson-Krankheit zählt.

Weltweit wurden seit der Einführung der Therapie vor 30 Jahren etwa 200.000 Behandlungen durchgeführt. Dennoch ist diese Zahl gemessen an 400.000 geschätzten Parkinsonkranken allein in Deutschland gering. Experten gehen davon aus, dass etwa 10 - 20 % aller Parkinsonpatienten von einer Tiefen Hirnstimulation profitieren könnten, weil die medikamentöse Behandlung durch Komplikationen und/oder Nebenwirkungen eingeschränkt ist.

Bei diesem Verfahren werden dünne (etwa 1 mm messende) Sonden mit kleinen Stimulationskontakten mit Hilfe eines minimal-invasiven, stereotaktischen Eingriffs in den subthalamischen Kern eingebracht und mit einem Impulsgeber verbunden, der wie ein Herzschrittmacher unter dem Schlüsselbein subkutan implantiert wird. Der subthalamische Kern hat eine zentrale Regulationsfunktion im Basalgangliennetzwerk und eine

hochfrequente elektrische Stimulation kann die gestörte elektrochemische Signalübertragung im gesamten motorischen Regelkreis korrigieren. Vereinfacht gesprochen, ersetzt die Tiefe Hirnstimulation also auf elektrischem Wege die fehlende chemische Neurostimulation durch den Dopaminmangel bei Parkinsonpatienten. Eine optimal durchgeführte Tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus bewirkt eine Symptomlinderung, die der bestmöglichen Levodopa Wirkung analog ist.

Jedoch bleibt die Wirkung konstant und andere Regelkreise werden in ihrer Funktion nicht beeinträchtigt. In Folge kann die dopaminerge Medikation durchschnittlich 60 - 70 % reduziert werden. Bei etwa 10 % der Operierten kann Levodopa vollständig abgesetzt werden.

Dieses Grundprinzip der Tiefen Hirnstimulation hat in mittlerweile zahlreichen internationalen und multizentrischen Studien eine Überlegenheit gegenüber der medikamentösen Behandlung am Ende der „Honeymoon“-Phase bewiesen. Die Risiken des operativen Eingriffs sind gering und liegen bei Verwendung der modernen Operationstechniken unter einem Prozent, durch den Eingriff eine bleibende Zustandsverschlechterung zu erfahren. Schwere operative Komplikationen liegen weit unter 0,5 Prozent.

Interessanterweise war in der deutsch-französischen „EARLYSTIM“-Studie, bei der an knapp 300 Patienten eine Tiefe Hirnstimulation mit einer optimierten medikamentösen Behandlung über 24 Monate kontrolliert verglichen wurde, die Gesamtzahl aller Nebenwirkungen und auch der Anteil schwerer Nebenwirkungen in beiden Behandlungsarmen gleich. Das spricht dafür, dass im Allgemeinen die Risiken der medikamentösen Behandlung bei der Parkinson-Krankheit unterschätzt werden.

Die Notwendigkeit einer Qualitätssicherung bei der Tiefen Hirnstimulation

Die Sicherheit der Tiefen Hirnstimulation korreliert entscheidend mit der Qualität des Eingriffs, der Expertise des Operateurs und der korrekten Sondenlage. Weichen die Elektroden und das Stimulationsfeld nur um 1-2 mm vom optimalen Wirkort ab, bleibt die Wirkung hinter dem bestmöglichen Effekt von Levodopa im Einzelfall zurück und die Mitstimulation nahegelegener Faserverbindungen kann Nebenwirkungen auslösen, wie eine Dysarthrie, Gangstörungen oder unwillkürliche Muskelverkrampfungen. Größere Abweichungen (>2 mm) können auch emotional affektive oder kognitive Regelkreise mitstimulieren und entsprechende Nebenwirkungen verursachen. Letztlich handelt es sich hier aber um Auswirkungen einer suboptimal durchgeführten Operation und einer qualitativ unzureichenden neurologischen Nachbetreuung, weil diese Probleme durch eine Optimierung der Stimulationseinstellung oder in Extremfällen auch eine Revision der Elektrodenplatzierung korrigiert werden können und den Patienten nicht dauerhaft beeinträchtigen sollten. Die neurologischen und neu-

Visualisierung des elektrischen Stimulationsfeldes um eine segmentierte Hirnelektrode in der patientenindividuellen 3D Rekonstruktion des Nucleus subthalamicus (hellgrün) und angrenzender Strukturen mit Hilfe der Software Guide XT (Boston Scientific/BrainLab).



rochirurgischen Fachgesellschaften setzen sich in Deutschland seit Jahren für eine Begrenzung der Tiefen Hirnstimulation auf speziell ausgewiesene Zentren mit hinreichender Qualitätskontrolle ein und haben mit dem QualiPa-Netzwerk (<https://www.med.uni-wuerzburg.de/epidemiologie/projekte/versorgungsforschung/quali-pa/>) ein Instrument geschaffen, um die Versorgung von Patienten mit Tiefer Hirnstimulation zu kontrollieren und höchste Versorgungsstandards sicherzustellen.

Technologische Fortschritte

Noch in den 1990er Jahren herrschten indirekte stereotaktische Methoden (Ventrikulographie oder CT basiert) vor. Die Sondenlage musste durch Mikroelektroden und Stimulationsverfahren intraoperativ optimiert werden. Heute stehen kernspintomographische Sequenzen zur Verfügung, die das Zielgebiet zuverlässig und hochauflösend darstellen können, so dass eine direkte Zielpunktplanung mit hoher Genauigkeit möglich ist. Fasertraktdarstellungen ergänzen die Zielpunktplanung um die Visualisierung von Strukturen, die bei der Implantation und anschließender Neurostimulation geschont werden müssen. Auch die postoperative neurologische Betreuung und individuelle Einstellung wurde durch bildgebende Verfahren revolutioniert. Während noch vor wenigen Jahren die Schrittmachereinstellung ausschließlich auf klinischer Erfahrung und der Beobachtung von klinischen Stimulationseffekten beruhte, die zeitraubend und für den Patienten bisweilen belastend waren, stehen heute Computerprogramme zur Verfügung, die eine optimale Visualisierung der Elektrodenlage und des elektrischen Stimulationsfeldes in einer 3D-Darstellung ermöglichen. Hierzu werden die präoperativen MRT-Aufnahmen mit postoperativen CT-Bildern fusioniert, aus denen die exakte Sondenlage millimetergenau ermittelt werden kann. Diese innovativen Programme sind inzwischen bei einem ersten Hersteller (Boston Scientific/Vercise Genus™ System) in die Programmiersoftware integriert. Der Arzt kann per Bluetooth Verbindung Einstellungen am Schrittmachersystem vornehmen, während er dem Patienten gegenübersteht. Die klinischen Effekte am Patienten können so in Real-Time auf dem Tablett-Bildschirm kontrolliert werden. Eine erste vom Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützte klinische Studie (DIPS) untersucht aktuell an unserer Klinik, ob ein Assistenzsystem basierend auf den Bilddaten und Effektkarten, die aus der Analyse früherer Behandlungen gewonnen wurden, mittels künstlicher Intelligenz den Einstellungsprozess weiter optimieren kann. Auch die Steuerungsmöglichkeiten des elektrischen Feldes haben sich entscheidend verbessert. In den letzten drei Jahren wurden von allen Herstellern segmentierte Elektroden eingeführt, welche die bisherigen Sonden mit Ringkontakten um die Möglichkeit ergänzen, das elektrische Feld nicht nur vertikal sondern auch horizontal auszulenken. Durch diese Direktionalität

Fallbeispiel

Ein 43jähriger Patient stellt sich in Begleitung seiner Ehefrau in der Parkinson-Sprechstunde mit der Bitte um Therapieoptimierung vor. Die Erstdiagnose erfolgte im 37. Lebensjahr. Bis vor einem Jahr waren seine Symptome durch die Einnahme eines Dopaminagonisten und fraktionierter Levodopa-Gaben gut kontrolliert. Seit einem Jahr treten zunehmend End of Dose Fluktuationen auf, die von erheblichen lumbalen Schmerzzuständen begleitet sind. Eine spinale MRT Bildgebung hatte eine radikuläre Ursache ausgeschlossen und es war eine symptomatische Schmerztherapie begonnen worden, die mittlerweile auf transcutane Morphingaben eskaliert wurde. Da die Schmerzen sich auf Levodopa Einnahmen besserten, nahm der Patient regelmäßig Zusatzdosen bis zu 600 mg täglich ein. In den On-Phasen bestanden dann moderate, generalisierte Dyskinesien. Wegen der Schmerzzustände, einer allgemeinen Antriebslosigkeit und depressiven Verstimmtheit war der Patient seit drei Monaten krank geschrieben. Im Gespräch berichtet er über suizidale Gedanken, von denen er sich allerdings aus Sorge um die Familie und deren finanzielle Absicherung distanzieren kann. Wir diagnostizieren eine Parkinson-Krankheit im Stadium Hoehn und Yahr 3 mit motorischen und nicht-motorischen Wirkfluktuationen, ein Dopa-Dysregulationssyndrom und eine depressive Störung. Eine Optimierung der oralen Parkinsonmedikation erscheint nicht aussichtsreich. Eine dopaminerge Infusionstherapie wird von dem jungen Patienten abgelehnt, weil er eine größtmögliche Unabhängigkeit wünscht, um weiter berufstätig sein zu können. Nach einer stationären Abklärung der Operationsindikation erfolgt wenige Wochen später eine tiefe Hirnstimulation des Nucleus subthalamicus, da eine amtsärztliche Begutachtung mit Pensionierung wegen dauerhafter Dienstunfähigkeit drohte. Bereits sechs Wochen nach dem Eingriff kann der Patient seinen Dienst wieder aufnehmen. Die Parkinsonsymptomatik ist unter der Neurostimulation durchgehend kontrolliert und die Schmerzen sind trotz Absetzen der symptomatischen Schmerztherapie nicht mehr aufgetreten. Die Parkinsonmedikation konnte bis auf die Einnahme eines Dopaminagonisten in niedriger Dosierung abgesetzt werden.

kann das elektrische Feld um eine liegende Sonde herum durch die Kontakt- und Polaritätsauswahl dreidimensional geformt werden, um die unbeabsichtigte Mitstimulation von Nebenwirkungsarealen zu vermeiden und eine bessere Abdeckung der Wirkregionen zu erreichen. Wie flexibel das elektrische Feld räumlich zu gestalten ist, hängt nicht nur vom Elektrodendesign, sondern auch von der elektronischen Steuerung durch den Impulsgeber ab, worin sich die Produkte unterschiedlicher Hersteller unterscheiden. Alle neueren THS-Systeme sind inzwischen zumindest eingeschränkt MRT kompatibel, so dass die Patienten nicht mehr von dieser Diagnostik ausgeschlossen bleiben.

Fazit

Die Tiefe Hirnstimulation ist eine sichere und effektive Behandlungsalternative für Parkinsonpatienten, bei denen Wirkschwankungen, Dyskinesien oder psychiatrische Nebenwirkungen wie Impulskontrollstörungen eine optimale Symptomkontrolle verhindern.

Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf und mit beginnenden Problemen eines Dopamin-Langzeitsyndroms sollten sich an ein zertifiziertes Spezialzentrum wenden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Jens Volkmann
Direktor der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg
Josef-Schneider-Straße 11
97080 Würzburg
www.ukw.de/neurologie
www.med.uni-wuerzburg.de/epidemiologie/projekte/versorgungsforschung/quali-pa/

■ Weitere Informationen



Boston Scientific
Medizintechnik GmbH
Neuromodulation
Daniel-Goldbach-Str. 17-27
40880 Ratingen
<https://www.bostonscientific.com/DE-Deutsch/produkte/systeme-zur-tiefen-hirnstimulation/vercise-dbs-patientenressourcen.html>

Reduktionsplastik und Mastopexie



Operationsverfahren zur Verkleinerung und Straffung der Brust

Die Reduktionsplastik (Brustverkleinerung) und die Mastopexie (Hautstraffung oder Lifting der Brust) gehören sowohl in Deutschland als auch in den USA zu den 10 am häufigsten durchgeführten kosmetischen Operationen. Auch bei Männern finden diese Eingriffe zunehmend mehr Anwendung (Gynäkomastie).

Einleitung

Für die betroffenen Frauen bedeutet die Reduktionsplastik im Allgemeinen die lang erhoffte Lösung der funktionell bedingten (Rücken- und Nackenschmerzen, Druckstellen an der Schulter durch einschnürende BH-Träger) und ästhetischen (z. B. Asymmetrie, Fehlbildungen) Probleme, die aufgrund der großen Brüste bestehen. Grundsätzlich haben Versicherte keinen Anspruch auf Leistungen der Krankenkasse, wenn allein kosmetisch-ästhetische Überlegungen den Wunsch nach einer Operation begründen. Liegen aber ernsthafte Beschwerden, offensichtliche Fehlbildungen oder onkologische Indikationen vor, kann ein qualifiziertes Gutachten zur Vorlage bei der Krankenkasse zu einem Leistungsanspruch führen (SGB V). In den meisten Fällen werden die betroffenen Patienten durch den Medizinischen Dienst der Krankenkasse (MDK) einer weiteren Begutachtung unterzogen, bis dann eine definitive Aussage seitens der Krankenkasse erfolgt. Dem Wunsch nach operativer Korrektur ist zumeist ein langer Entscheidungsprozess vorausgegangen, sodass die Frauen für diese Operation hoch motiviert sind. Die daraus resultierende positive Einstellung zu der geplanten Operation verlangt vom Operateur eine ebenso wohl überlegte Planung wie Durchführung des Eingriffs, um ein optimales Ergebnis zu erreichen. Unverzichtbarer, integraler Bestandteil der Behandlungsplanung ist die ausführliche und individualisierte Aufklärung vor und nach der Operation (Risiko- und Sicherheitsaufklärung), die durch das Gesetz zur Verbesserung der Rechte von Patienten vom 20. Februar 2013 (Patientenrechtegesetz) erstmals im BGB verschriftlicht wurde. Die Aufklärung über das operative Vorgehen sollte nicht am Tag vor der Operation, sondern möglichst einige Tage oder wenige Wochen zuvor erfolgen, um den Frauen die notwendige Bedenkzeit einräumen zu können. Da es sich fast ausnahmslos um einen Wahleingriff handelt, muss in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch, unabhängig von der Häufigkeit des Auftretens, auf die typischen Komplikationen der Operationsmethode eingegangen werden (z. B. Durchblutungs- und Empfindungsstörungen der Brustwarze, Verlust der Stillfähigkeit, Korrekturoperation). Hilfreich sind dabei Erläuterungen zu der geplanten Operation anhand von Bildmaterial. Die Patientin muss nach der Aufklärung die Erfolgs- und Heilungschancen, die Behandlungsalternativen sowie Vor- und Nachteile der Operationsmethoden kennen und entscheiden können, welche Risiken, Folgen und Komplikationen sie auf sich nehmen will (Risikoaufklärung). Zur Sicherung eines optimalen Heilerfolgs sollten entsprechende Hinweise, Empfehlungen oder Warnungen für die Zeit nach der Operation besprochen werden (Sicherheitsaufklärung oder therapeutische Aufklärung). Das Aufklärungsgespräch und die Aufklärungsinhalte sollten z. B. in einem Aufklärungsvordruck schriftlich fixiert und mit Unterschriften von Arzt und Patient dokumentiert werden.

tungs- und Empfindungsstörungen der Brustwarze, Verlust der Stillfähigkeit, Korrekturoperation). Hilfreich sind dabei Erläuterungen zu der geplanten Operation anhand von Bildmaterial. Die Patientin muss nach der Aufklärung die Erfolgs- und Heilungschancen, die Behandlungsalternativen sowie Vor- und Nachteile der Operationsmethoden kennen und entscheiden können, welche Risiken, Folgen und Komplikationen sie auf sich nehmen will (Risikoaufklärung). Zur Sicherung eines optimalen Heilerfolgs sollten entsprechende Hinweise, Empfehlungen oder Warnungen für die Zeit nach der Operation besprochen werden (Sicherheitsaufklärung oder therapeutische Aufklärung). Das Aufklärungsgespräch und die Aufklärungsinhalte sollten z. B. in einem Aufklärungsvordruck schriftlich fixiert und mit Unterschriften von Arzt und Patient dokumentiert werden.

Historie

Die Geschichte der Reduktionsplastik wurde im Wesentlichen durch die grundlegenden Gedanken zur Operationstechnik in den 1920er und 1930er Jahren geprägt. Die heute hauptsächlich angewendeten Operationsmethoden sind vielfach Modifikationen und Weiterentwicklungen dieser Techniken. Die Vielzahl der oft nach den Erstbeschreibern benannten Methoden dokumentiert einerseits das Streben nach einer idealen Methode, um die ideale Brust zu formen, andererseits ist sie Ausdruck der Unzulänglichkeit der Methoden, dieses Ziel zu erreichen. Gemeinsam ist allen Methoden zur Brustverkleinerung, dass der Mamillen-Areola-Komplex (MAK, Brustwarze und Brustwarzenvorhof) nach oben verlagert und überschüssige Haut sowie Fett- und Brustdrüsengewebe entfernt werden, um eine Verkleinerung zu erreichen. Grundsätzlich lassen sich hierbei Techniken mit freier Transplantation des MAK und gestieltem MAK unterscheiden (Abb. 1).

Ausgehend von dem Gedanken, dass die gewünschte Brustform die operative Technik bestimmen sollte, entwickelten Arié und Pitanguy (1957) Operationstechniken mit vertikaler und inverser T-förmiger Narbe, die auf eine von Wise (1956) und



Prof. Dr. med. Andree Faridi

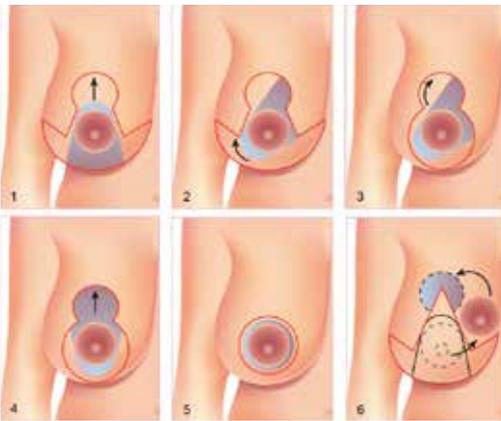


Abb. 1. Operationstechniken. Inverses T (ankerförmig), unterer Stiel (1), inverses T, oberer/innerer Stiel (2), vertical, oberer/innerer Stiel (3), vertikal, oberer Stiel (4), periareolär, zentraler Stiel (5), freie Transplantation des MAK (6). (Colohan et al., PRS 2020.)

später von Strömbeck (1960) und McKissock (1972) weiterentwickelten mathematisch berechneten Formgebung mittels Schablonen und exakter Maße verzichten und die individuelle modellierende Formgebung in den Vordergrund stellten. Diese sicheren und immer noch häufig angewendeten Methoden haben den Nachteil, dass eine individuelle Formgebung der Brust nur begrenzt möglich ist, da durch die Verwendung von Schablonen die Form und die Position des MAK bereits präoperativ festgelegt werden muss und intraoperative Variationen nur sehr begrenzt möglich sind (z. B. MAK-Position). Die sog. narbensparenden Techniken (Narbe um den Brustwarzenvorhof, ggf. mit vertikaler Erweiterung in Richtung auf die Brustumschlagsfalte) runden das Spektrum der Reduktionsplastiken ab.

Idealerweise bestimmt die gewünschte Form die Operationsmethode

Die am häufigsten angewendeten Operationstechniken (Narbenverlauf und Stielung des MAK) sind (Abb. 1, Colohan et a. PRS 2020):

- Inverses (umgekehrtes) T (-ankerförmig), unterer Stiel,
- inverses T, oberer/innerer Stiel,
- vertikal, oberer/innerer Stiel,
- vertikal, oberer Stiel,
- periareolär (um den MAK), zentraler Stiel,
- Inverses T, freie Transplantation des MAK.



Abb. 2 Reduktionsplastik bds. (Inverses T, unterer Stiel) - Resektionsgewichte 1200g rechts, 1350g links

Neben der plastisch-ästhetischen Indikation (Abb. 2, 3) hat die Reduktionsplastik ihren festen Platz bei der Korrektur von Fehlbildungen oder Asymmetrien (Abb. 4), im Konzept der brusterhaltenden Therapie des Mammakarzinoms (z. B. tumoradaptierte Reduktionsplastik) und zur Angleichung der Gegenseite im Rahmen der Brustrekonstruktion. Im Rahmen der Brustkrebschirurgie finden diese Operationstechniken ebenso Anwendung bei bestehender Indikation zur Entfernung des Brustdrüsenkörpers und prophylaktischen Operationen bei erblich bedingtem Brustkrebs, um den Hautmantel zu verkleinern (Haut- und Nippelsparende Mastektomie).

Die Operationsmethoden mit zentralem und/oder inferiorem Stiel (Abb. 1.1, 1.2, 1.5, Abb. 2) bieten besonders für Frauen mit Kinderwunsch den Vorteil, dass durch die Erhaltung der Einheit von Brustdrüsenkörper und Mamillen-Areola-Komplex im Allgemeinen auch die Stillfähigkeit erhalten bleibt. Die Operationstechnik mit inferiorem Stiel kommt weltweit am häufigsten zur Anwendung.

Die Operationsmethode mit vertikaler Narbe (Abb. 1.3, 1.4, Abb. 3) ist hinsichtlich der Operationsplanung und -technik anspruchsvoll, in geübter Hand aber universell einsetzbar.

Letztendlich korreliert das Ergebnis mit der Expertise des Operateurs. Mit zunehmender Brustgröße müssen in bis zu 20 % der Fälle störende Faltenbildungen im Bereich der Brustfalte korrigiert werden, allerdings können diese Korrekturen vielfach erneut in vertikaler Richtung erfolgen und müssen nicht noch sekundär zu einer queren Brustfalte führen.

In der Brustkrebschirurgie/Brustrekonstruktion haben die Techniken mit oberer Stielung des MAK einen besonderen Stellenwert, da über diese Techniken der gesamte Brustdrüsenkörper, bis auf einen geringfügigen Restbefund unterhalb des MAK, entfernt und durch Implantate oder Eigengewebe ersetzt werden kann.

Die Reduktionsplastik mit freier Transplantation ist eine Technik, die sich für Frauen mit sehr großen Brüsten (> 1000 - 1500g geschätztes Resektionsgewicht) oder bei intraoperativen Komplikationen anbietet. Die Operationsmethode mit ausschließlicher Umschneidung der Brustwarze (periareolär, Abb. 1.5) ist bei mäßiger Hypertrophie, geringer Ptose und elastischem Hautmantel ideal anzuwenden (z. B. tuberöse Brustform, Abb. 4).

Planung und Anzeichnung

Die präoperative Planung und Anzeichnung sind die wesentlichen Voraussetzungen für eine erfolgreiche operative Korrektur der großen Brust (Mammahypertrophie). Die Festlegung der Umschneidungsfigur verlangt vom Operateur die Kenntnis der annähernden „Idealmaße“ einer weiblichen Brust, um das gewünschte Ergebnis erzielen zu können (Abb. 5). Die angegebenen Maße variieren in Abhängigkeit von den Körperproportionen sowie der Brust- und Körpergröße und müssen dementsprechend individuell angepasst werden.



Erbe VIO®3 & IES3 Workstation für die Senologie.

Hohe Reproduzierbarkeit der Gewebefeffekte durch modernste digitale Signalprozessoren. IES3 Rauchabsaugsystem mit monopolarer single use Absaughandgriff. Die Lösung für eine sichere Arbeitsumgebung. Der preciseSECT-Modus des VIO3 eignet sich hervorragend für die Dissektion feiner Gewebestrukturen. preciseSECT bietet eine schnelle und effektive Koagulation mit begrenzten gewebetrennenden Eigenschaften.



Abb. 3 Re-Reduktionsplastik bds. (vertikal, oberer/medialer Stiel) – Resektionsgewichte 450g links, 380g rechts.



Abb. 4 Mastopexie (Hautlifting, periareolär, zentraler Stiel) bds. bei tuberöser Brustform (Rüsselbrust)

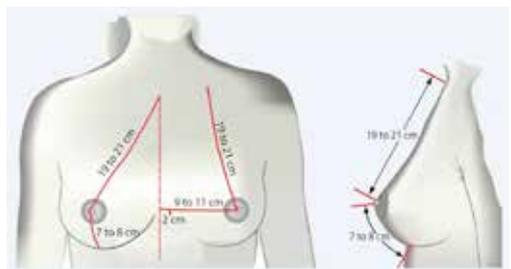


Abb. 5 „Idealmaße“ der weiblichen Brust (mod. nach Bostwick 1990).

mentation (frontal, je nach Befund auch seitlich) kann mit oder ohne Anzeichnungsfur erfolgen.

Operation

Für die Reduktionsplastik müssen keine Konserven gekreuzt werden, eine Eigenblutspende ist nicht notwendig. Bei Frauen über 40 Jahre empfiehlt sich die Durchführung einer Mammographie, bei jüngeren Frauen ggf. eine Mammasonographie. Perioperativ sollte eine Antibiotikaprophylaxe erfolgen. Auf dem Operationstisch wird die Patientin mit leicht angehobenem Oberkörper gelagert. Einige Operateure bevorzugen dabei die Anlagerung der Arme an den Oberkörper, was die stehende Position am besten imitiert. Ein Blasenverweilkatheter ist bei einer durchschnittlichen Operationszeit von unter 180 Minuten für eine beidseitige Reduktionsplastik in der Regel nicht notwendig. Die Anwendung der Elektrochirurgie z. B. des VIO® 3 mit monopolem Elektrodengriff, Spaltelektrode und integrierter Rauchgasabsaugung bietet mit preciseSECT eine schnelle und effektive Koagulation (Hämostase) und schont dabei gleichzeitig das umgebende Gewebe. Die raucharme Präparation vermeidet belästigende und gesundheitsschädliche Dämpfe und Partikel und trägt außerdem zu einer Verkürzung der Operationszeit bei. Die Verwendung von Drainagen hat sich bewährt, ist aber

nicht zwingend erforderlich. Über die Art und Weise der Nahttechnik gibt es unterschiedliche Auffassungen. Wir versorgen den Mamillen-Areola-Komplex mit vier monofilen Einzelknopfnähten der Stärke 3-0 und einer fortlaufenden interkorealen Naht der Stärke 4-0 und nähen die übrigen Wundränder seit vielen Jahren ausschließlich einschichtig mit monofilen fortlaufenden Interkorealnähten der Stärke 3-0. Die Nähte werden mit Steristrips versorgt, die mindestens 14 Tage belassen werden.

Postoperative Versorgung

Die Drainagen werden üblicherweise am 1. oder 2., spätestens aber am 4. postoperativen Tag entfernt. Ab dem 2. postoperativen Tag kann ein individuell angepasster fester Büstenhalter oder ein Sport-BH für mindestens 4 bis 6 Wochen getragen werden. Eine Entlassung ist bereits ab dem 1. postoperativen Tag möglich und muss im Einzelfall mit der Patientin besprochen werden. Da die meisten Operateure heute resorbierbares Nahtmaterial verwenden, entfällt das für die Patientinnen oft schmerzhaft Entfernen der Fäden. Eine spezielle Nachsorge ist nicht vorgesehen, allerdings empfiehlt sich die Wiedervorstellung mit Fotodokumentation 6-8 Wochen nach der Operation.

Komplikationen

Die Komplikationsrate ist für alle beschriebenen Techniken hinsichtlich der schweren Komplikationen (z. B. Absterben des Mamillen-Areola-Komplexes) sehr gering (<2 %), leichtere (z. B. Hämatome, Wundinfektionen und Nahtdehissenzen) sind häufiger, stellen aber nur in Einzelfällen ein Problem dar. Insgesamt betrachtet ist die Reduktionsplastik in geübter Hand eine sichere und komplikationsarme Operation.

Fazit

Die beste Technik ist die, die der Operateur am besten beherrscht. Keine Operationsmethode ist für alle Formen der Mammahypertrophie geeignet. Verschiedenen Techniken sind allerdings universell anzuwenden, die Methoden mit unterem/zentralem Stiel werden am häufigsten angewendet. Durch die leicht zu erlernenden Modifikationen der Anzeichnungsfur mit invertiertem T ergeben sich verschiedene Möglichkeiten, die Narben kurz zu halten. Alternativ bieten sich bei gering geschätzten Resektionsgewichten Techniken mit vertikaler Narbe oder der zentrale Stiel mit zentroareolärem Zugang an. Bei ausgeprägten Formen (Gigantomastie mit einer Stiellänge >20 cm oder einem geschätzten Resektionsgewicht > 1000-1500 g) kann durchaus die freie Transplantation der Mamilien in Erwägung gezogen werden. Die beschriebenen Techniken haben sich als sicher, komplikationsarm und standardisierbar im klinischen Alltag bewährt.

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

Erbe Elektromedizin GmbH
Waldhörnlestraße 17
72072 Tübingen
www.erbe-med.com

Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura

Die thrombotisch thrombozytopenische Purpura (TTP) ist eine spezielle Form einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA). Die TTP ist Folge eines schweren Mangels an der VWF-spaltenden Protease ADAMTS-13. Unter dem Begriff der TMAs werden verschiedene seltene Krankheiten zusammengefasst. Neben der TTP u.a. auch das hämolytisch-urämische Syndrom (HUS). Allen gemeinsam sind akute Krankheitsschübe mit meist hoher Morbidität und Mortalität.

Die Krankheitsschübe sind gekennzeichnet durch eine deutliche Thrombozytopenie (Plättchenzahlen $<100 \times 10^9 / L$; bei der TTP finden sich häufig sogar Werte $<30 \times 10^9 / L$), durch eine gleichzeitig vorhandene hämolytische Anämie und durch die Beteiligung verschiedener Organe. Typisch sind Hirnschlag oder Epilepsie, Herzinfarkt, eine Beteiligung der Nieren oder des Magen-Darm-Trakts. Bei diesen Organmanifestationen handelt es sich um Folgen einer Mangeldurchblutung durch Thrombosierung der kleinen Gefässe (daher thrombotische Mikroangiopathie). Diese Thrombosierung ist auch verantwortlich für die Bildung von Fragmentozyten (im Blutaussstrich sichtbar; Abbildung 1) und für das Auftreten von Zeichen der Hämolyse (erhöhte Spiegel an Bilirubin, Lactatdehydrogenase (LDH) und freiem Hämoglobin sowie parallelem Verbrauch an Haptoglobin).

Einleitung

Die Ursache der TTP ist ein schwerer Mangel der von-Willebrand-Faktor (VWF)-spaltenden Protease, ADAMTS-13. Der schwere ADAMTS-13-Mangel (ADAMTS-13 Aktivität $<10\%$ des Normalen) gilt heute als beweisend für die TTP. Die ADAMTS-13 Protease wirkt wie eine Schere und ist für die Größenregulation des VWF verantwortlich. Der VWF wird in den Endothelzellen der Gefässwände synthetisiert, dort in den Weibel-Palade-Bodies gespeichert und (als grosse Multimere, bestehend aus vielen VWF-Monomeren) ins Blut abgegeben. An diese sehr klebrigen, langen VWF-Multimere binden die Blutplättchen spontan und werden aktiviert. Fehlt die Größenregulation entstehen VWF-reiche Plättchenthromben, besonders in den kleinen und mittleren Gefässen mit Verschluss der Mikrozirkulation. Die TTP wird in der angelsächsischen Literatur daher auch als «Clumping Plague» bezeichnet.

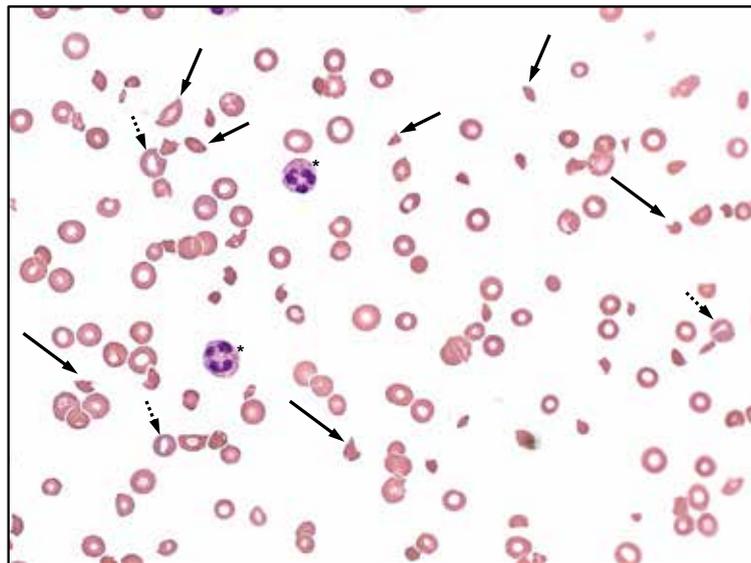


Abbildung 1
Blutaussstrich einer 40-jährigen Patientin bei Präsentation mit dem ersten Schub einer erworbenen TTP. Hämoglobin 71g/L (normal 121-154 g/L); Leukozyten 16,4 G/L; Plättchen 12 G/L (normal 140 – 380 G/L). Im Blutaussstrich finden sich sehr zahlreiche Fragmentozyten (einige mit schwarzen Pfeilen gekennzeichnet). Zu sehen sind zudem viele Retikulozyten (junge rote Blutkörperchen, sie werden vom Knochenmark als Nachschub geliefert; gestrichelte kleine Pfeile) und zwei weisse Blutkörperchen (es handelt sich dabei um Neutrophile Granulozyten; mit Stern gekennzeichnet).

Erworbene TTP

Heute sind zwei TTP-Formen bekannt (Abbildung 2). Bei der immun-medierten TTP (abgekürzt iTTP; seltener aber auch aTTP für akquirierte TTP) ist der schwere ADAMTS-13-Mangel erworben, ausgelöst durch zirkulierende Autoantikörper gegen ADAMTS-13, welche die Funktion von ADAMTS-13 inhibieren (ADAMTS-13 Hemmkörper oder Inhibitoren) oder die clearance von ADAMTS-13 beschleunigen.

Die erworbene TTP gilt daher als Autoimmunerkrankung.

Die erbliche oder hereditäre TTP (hTTP, Upshaw-Schulman Syndrom) ist gekennzeichnet durch einen angeborenen schweren ADAMTS-13-Mangel. Das ADAMTS13 Gen liegt auf Chromosom 9 neben dem Gen für die ABO-Blutgruppen. Für einen angeborenen schweren ADAMTS-13-Mangel braucht es zwei Mutationen: je eine auf dem väterlichen resp. mütterlichen Allel. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

Beide TTP Formen sind sehr selten. Jährlich werden ca. zwei Neuerkrankungen von erworbener TTP auf eine Million Einwohner diagnostiziert, hinzu kommen akute Rezidive bei Überlebenden.



Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga

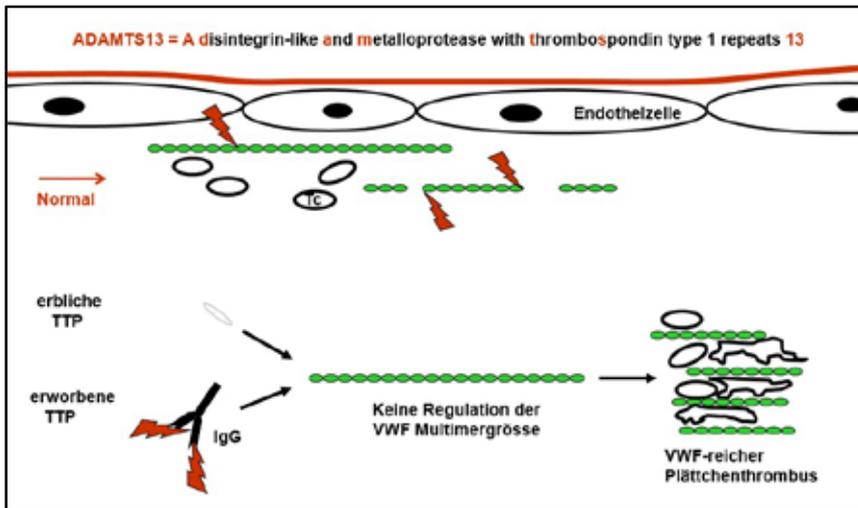


Abbildung 2
Pathophysiologie der TTP. Endothelzellen kleiden die Gefäßwand aus. Durch Reizung oder Aktivierung (Verletzung; Adrenalin; etc.) erfolgt eine Freisetzung von langen, aus vielen Monomeren aufgebauten Von-Willebrand-Faktor (VWF) Multimere (grün). An diese binden vorbei zirkulierende Plättchen (Tc) und werden aktiviert. In Anwesenheit von ADAMTS13 (rote Blitze) werden die langen VWF-Multimere in kleinere Multimere gespalten und binden Plättchen schlechter oder nicht mehr. Die TTP ist Folge eines schweren Mangels an ADAMTS13, welcher erworben (Autoantikörper gegen ADAMTS13) oder angeboren (autosomal-rezessiver Erbgang mit Mutationen im ADAMTS13 Gen) sein kann.

Die Inzidenz der erworbenen TTP wird mit 1,5 - 6 Fälle pro eine Million angenommen. Die Prävalenz der Überlebenden eines ersten TTP Schubes beträgt heute ungefähr 15-20 Fälle pro Million, mit leicht steigender Tendenz.

Die erbliche TTP ist seltener, ihr Vorkommen wird auf einen Fall pro Million geschätzt.

Heute können akute TTP Schübe bei rechtzeitiger Diagnose erfolgreich behandelt werden. Die Sterblichkeit ist in den letzten Jahren deutlich unter 5 % gefallen.

Historie

In den Grand Rounds des Mount Sinai Hospitals in New York präsentierte der internistische Konsiliarius und Pathologe Dr. Eli Moschcowitz am 10. Januar 1924 den Fall eines 16-jährigen Mädchens, welcher als weltweit erster TTP Fall gilt. Nach dem Erstbeschreiber wird die TTP auch als «Morbus Moschcowitz» bezeichnet.

Nach einem Ausflug mit ihrer Familie an den Atlantik, wurde die junge Frau mit Fieber bis 40°C, einem reduzierten Allgemeinzustand und Gliederschmerzen ins Mount Sinai Hospital gebracht. In der körperlichen Untersuchung fielen neben einer ausgeprägten Blässe einige Petechien an den Armen auf. Das Labor bestätigte eine schwere Anämie (40g/L). Auf dem Blutaussstrich waren zudem zahlreiche Normoblasten (Ausdruck einer massiv gesteigerten Blutkörperchen-Produktion) zu sehen. Die Urinuntersuchung zeigte eine Mitbeteiligung der Nieren. Abgenommene Blutkulturen blieben negativ, so dass eine Infektion unwahrscheinlich erschien. Die weitere Hospitalisation verlief dramatisch. Nach einigen Tagen beklagte die Patientin eine Schwäche der Extremitäten auf der linken Seite, fiel ins Koma und verstarb einen Tag später, nur eine Woche nach der Einlieferung ins Spital.

In seinem Autopsie-Bericht beschrieb Dr. Moschcowitz erstmals die heute klassischen Befunde der TTP: die thrombotischen Verschlüsse der kleinen Gefäße (Arteriolen und Kapillaren) in Herz, Nieren, Milz und Leber. Das Gehirn wurde seinerzeit nicht

untersucht, dürfte aber angesichts der Klinik auch betroffen gewesen sein. Als Todesursache wurde ein «wirkmächtiges Gift oder Toxin», mit zusammenklebenden («agglutinativen») und hämolyisierenden Fähigkeiten vermutet.

In den darauffolgenden Jahrzehnten blieb die Prognose für betroffene Patienten schlecht. Die Sterblichkeit betrug mehr als 90 %. Bis Ende der 1960er Jahre waren fast 300 TTP-Fälle bekannt geworden. Die Aufarbeitung führte zur klinischen Pentade der TTP:

- 1.) Fieber (38-40°C)
- 2.) eine schwere Thrombozytopenie und/oder Purpura
- 3.) eine hämolytische Anämie
- 4.) neurologische Symptome (z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen, Insult, epileptischer Anfall)
- 5.) eine Nierenbeteiligung.

Plasmatherapie – Austausch und Infusion

Noch in Unkenntnis der Ursache der TTP erhielten die Patienten Behandlungen, wie sie bei ähnlichen Krankheitsbildern angewandt wurden. Hochdosierte Steroide und Splenektomie (Entfernung der Milz) waren bei der ITP erfolgreich und kamen bei TTP-Patienten nun auch zum Einsatz. Ein weiterer therapeutischer Ansatz war der Austausch des Blutes gegen frisches Vollblut («exchange transfusion»). Ziel war es, das von Moschcowitz postulierte wirkmächtige Toxin zu entfernen. Bis in die zweite Hälfte der 1970er Jahre waren gut 20 Patienten mit solchen «exchange transfusions» behandelt worden, etwas mehr als die Hälfte von ihnen überlebte.

Parallel dazu betreute Dr. JD. Upshaw über viele Jahre eine Patientin, die unter Schüben von Thrombozytopenie und/oder Hämolyse litt, und erkannte die Parallelen zur TTP, auch wenn die Patientin nie das Vollbild zur TTP entwickelte. Nach Verabreichung von Plasma oder plasmahaltigen Blutprodukten konnte eine Verbesserung der Symptomatik dokumentiert werden. Man zog Rückschlüsse auf einen angeborenen Mangel eines Plasmafaktors und behandelte die Patientin weiter erfolgreich mit Plasmainfusionen. Die Einzelfallberichte zur Plasmabehandlung der TTP schienen sehr vielversprechend. Weitere Ergebnisse lieferte 1991 eine Studie der Canadian Apheresis Group: Das Überleben der mit Plasmainfusionen behandelten Patienten betrug 49 %; bei den mit Plasmaaustausch behandelten Patienten 78,4 %. In der Folge wurde der Plasmaaustausch gegen frisch gefrorenes Plasma der Goldstandard der TTP-Therapie und ist es bis heute geblieben.

Mit der Charakterisierung der VWF-spaltenden Protease, ADAMTS-13 und der Entdeckung, dass sie bei Patienten mit akuter TTP sehr stark vermindert ist, stand vor 25 Jahren endlich ein Biomarker für die Differentialdiagnostik der TTP zur Verfügung.

Es wurde zudem möglich unter den TTP-Patienten jene zu identifizieren, welche von einer zusätzlichen immunsuppressiven Therapie profitieren



würden. Durch die Zugabe von Cortison-Präparaten und ab Mitte der 2000er Jahre die zusätzliche Anti-CD20-Therapie (meist Rituximab) wurde die Behandlung bei diesen Patienten mit erworbener TTP nochmals optimiert.

Die ADAMTS-13-Aktivität erlaubt es aber auch unter den Überlebenden, die Patienten mit hohem Rezidiv-Risiko zu identifizieren und diesen ein gutes Nachsorgeprogramm mit regelmässigen ADAMTS-13-Aktivitätsbestimmungen anzubieten. Dadurch kann ein drohendes Rezidiv bei Absinken der ADAMTS-13-Aktivität unter 20 % frühzeitig erkannt und vielfach durch eine prophylaktische Anti-CD20-Therapie abgewendet werden. Obwohl die Sterblichkeit der akuten TTP deutlich abgenommen hat, ist die Morbidität bei den betroffenen Patienten doch erheblich. Neben der häufigen arteriellen Hypertonie, wiegen besonders die Folgen der zerebrovaskulären Ereignisse, die häufig auch stumm ablaufen, schwer: Die meisten Überlebenden beklagen eine rasche Erschöpfbarkeit und eine grosse, bleierne Müdigkeit («Fatigue»), Konzentrationsprobleme und neurokognitive Einschränkungen und Depressionen.

Heute sind zahlreiche kommerzielle ADAMTS-13-Aktivitätstests erhältlich. Die meisten sind einfach durchzuführen und zuverlässig. Dass dennoch viele Labore zögern den Test anzubieten, liegt daran, dass die Nachfrage doch relativ gering ist und gültige Richtlinien (z. B. die der International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH) eine turn-around-Zeit von drei Tagen als hervorragend, eine von sieben Tagen noch als akzeptabel bewerten. Eine Therapie-Entscheidung muss wegen der hohen Mortalität der unbehandelten TTP in den meisten Zentren somit vor Erhalt der ADAMTS-13-Aktivität gefällt werden.

Die Aussicht auf neue TTP-Therapien

Die TTP wird auch als «clumping plague» bezeichnet und genau auf dieses «Clumping», die Bildung der VWF-Plättchen-Thromben, zielen die neuen TTP Therapien ab.

Bereits in den USA, in Europa und der Schweiz zugelassene sogenannte «Nanobodies» binden an die A1-Domäne des VWF und verhindern damit die

Anbindung der Plättchen. Unter dieser Antikörper-Therapie, die bisher ergänzend zum Plasmaaustausch gegeben wird, normalisieren sich die Plättchenzahlen rasch und die Ischämie-bedingten Organschäden gehen zurück. Die Plasmaaustauschbehandlung kann in der Regel innerhalb weniger Tage eingestellt werden. Weiterhin wurde ein positiver Effekt der Antikörper-Behandlung auf die Sterblichkeit beobachtet. Erste ausgewählte TTP-Patienten konnten schon ohne Plasmaaustausch erfolgreich ausschließlich mit Antikörpern und Immunsuppression behandelt werden. Hier müssen weitere Studien folgen, bevor auf den heutigen Goldstandard (Plasmaaustausch) verzichtet werden kann.

Da dieser Nanobody die Ursache der erworbenen TTP (die Autoimmunreaktion mit Antikörper-Bildung gegen ADAMTS-13) nicht behandelt, wird die immunsuppressive Therapie in Zukunft wichtiger.

Von der Entwicklung der rekombinanten (gentechnologisch hergestellten) ADAMTS-13 werden zuerst die Patienten mit Upshaw-Schulman Syndrom, der erblichen Form der TTP, profitieren. Aktuell stehen diesen Patienten nur Plasmainfusionen als kausale Therapie zur Verfügung. Glücklicherweise sind bisher keine Patienten mit hereditärer TTP bekannt geworden, bei denen es durch die Gabe von fremder ADAMTS-13 zur Ausbildung von Allo-Antikörpern gekommen ist, die die Therapie unmöglich gemacht hätten.

Mit der rekombinanten ADAMTS-13 wird endlich eine Heim-Selbstbehandlung für Patienten mit Upshaw-Schulman Syndrom möglich. Dadurch können die betroffenen Patienten besser vor Organschäden (z. B. Hirnschlag; im Alter ab 40 Jahren haben mehr als die Hälfte aller Upshaw-Schulman Syndrom Patienten bereits einen solchen erlitten) und anderen Langzeitfolgen der Gefässverschlüsse geschützt werden.

Möglicherweise wird rekombinantes ADAMTS-13 zukünftig auch für die Behandlung der erworbenen TTP zur Verfügung stehen. Im Moment laufen zumindest für beide Indikationen - angeborene und erworbene TTP - entsprechende Studien.

Eine Plasma-freie TTP-Behandlung mit Antikörper-Therapie und rekombinatem ADAMTS-13 wäre im Sinne betroffener Patienten wünschenswert.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Johanna Anna Kremer Hovinga
Universitätsklinik für Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor
Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse
3010 Bern
www.hzl.insel.ch

Department for BioMedical Research (DBMR) Universität Bern
www.dbmr.unibe.ch
www.hTTPregistry.net

■ Weitere Informationen

Takeda Pharma Vertrieb
GmbH & Co. KG
Jägerstr. 27
10117 Berlin
www.takeda.com



Wir sehen uns.

Die Initiative „My time – Momente wertvoll machen“ bringt Frauen mit metastasiertem Brustkrebs aus ganz Deutschland zum Gespräch zusammen. Dazu organisiert My time regionale Patientenveranstaltungen als Treffpunkt.

My time ist eine gemeinsame Initiative von Novartis, Mamma Mia und Brustkrebs Deutschland e.V.

Bis gleich!

Begleitend zu My time gibt es eine Facebook-Seite, die Sie zum Austausch einlädt und Ihnen Tipps zur Alltagsbewältigung, zu weiterführenden Beratungsmöglichkeiten und zu regionalen Veranstaltungen gibt.

Die Facebook-Seite wird von der Novartis Pharma GmbH verantwortet.

Werden Sie Teil der Community von My time! Suchen Sie auf Facebook oder im Messenger nach: @Mytime.LebenmitBrustkrebs

