Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin





AphereseverfahrenPlasmaspendeFettstoffwechselstörungen



OnkologieDarmkrebsfrüherkennungAggressive Neoplasien (BPDCN)



■ Kardiovaskuläre Erkrankungen | Arterielle Hypertonie | Trikuspidalinsuffizienz

Inhalt

- Knieknorpeldefekte Gelenkerhaltende Orthopädie Dr. med. Tobias Jung Dr. med. Yannick Palmowski Dr. med. Niklas Tuttle
- Darmkrebsfrüherkennung Prof. Dr. med. J. F. Riemann
- **■** Katheterinterventionelle renale Denervation Priv.-Doz. Dr. med. Karl Fengler
- Sekundär kutane Infiltrate durch Leukämien und Lymphome Priv.-Doz. Dr. med. Marion Wobser
- Das von-Willebrand-Syndrom Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg Dr. med. Georg Goldmann
- **■** Familiäre Hypercholesterinämie Prof. Dr. med. Volker J. J. Schettler
- Sicca-Syndrom Das Trockene Auge - eine multifaktorielle Erkrankung Dr. med. M. und M. Wienhues
- Menstruationszyklus-Monitoring Prof. Dr. med. Katharina Hancke
- Akutbehandlung epileptischer Anfälle im Kindesalter Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann
- Rheumatische Beschwerden des Bewegungsapparates Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernhard Uehleke
- Die Spenderplasmapherese Prof. Dr. med. C. Knabbe Prof. Dr. med. Rainer Moog
- Interventionelle Klappentherapie bei Herzinsuffizienz Prof. Dr. med. Roman Pfister Dr. med. Christos Iliadis
- Chirurgische Behandlung der therapieresistenten obstruktiven Schlafapnoe Prof. Dr. Dr. med. Samer Hakim
- Fertilitätsstörungen und Kinderwunschbehandlung Priv.-Doz. Dr. med. Dolores Foth
- Umweltschadstoffe eine Belastung für das Immunsystem Prof. Dr. Gunter P. Eckert
- Antikörper-basierte Abstoßung nach Organtransplantation Priv.-Doz. Dr. med. Markus Barten



Liebe Leser,

Bewegungs- und Funktionsdefizite im Kniegelenk betreffen alle Altersklassen und bringen je nach Schweregrad und individueller Diagnose zahlreiche Beschwerden mit sich. Die Erkrankung ist neben dem Leitsymptom "Schmerz" mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität assoziiert. Eine chronische Überlastung, Traumata, aber auch hormonelle, genetische und mechanische Faktoren begünstigen das Entstehen von Knorpelschäden. Da sich Knorpelgewebe nicht regenerieren kann, sind gelenkerhaltende therapeutische Maßnahmen zwingend erforderlich. Je nach Indikation können unterschiedliche konservative und operative Behandlungsmethoden das weitere Fortschreiten der Knorpelabnutzung aufhalten.

Häufig wird zu einer invasiven operativen Intervention bzw. zu einer Knie-Endoprothese geraten. 2019 wurden allein in Deutschland 193.759 Knie-Totalendoprothesen implantiert. Ein irreversibler Eingriff, der für den Patienten mit Operations-bedingten Risiken wie z. B. Materialunverträglichkeiten, Infektionen, postoperativen Beschwerden und einem längeren Krankenhausaufenthalt verbunden ist.

Die sogenannte "Matrix-assoziierte Autologe Chondrozyten Transplantation" (M-ACT) ermöglicht eine regenerative Behandlung durch körpereigene Zelltransplantate. Für die Knorpelzelltransplantation werden dem Patienten arthroskopisch gesunde körpereigene Knorpelzellen entnommen und im Labor angezüchtet bzw. vermehrt. Da es sich um körpereigene Zellen handelt, wird das dann anschließend implantierte Material vom Organismus als autolog akzeptiert. Die neu gebildete Knorpelsubstanz verfügt über identische biomechanische Eigenschaften wie der natürliche Knorpel. Die personalisierte Zelltherapie dürfte sich zukünftig aufgrund ihrer Patientenfreundlichkeit weiter im nationalen und internationalen Klinikalltag etablieren.

> 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

Priv.-Doz. Dr. med. M. J. Barten; Prof. Dr. G. P. Eckert Priv.-Doz. Dr. med. K. Fengler; Priv.-Doz. Dr. med. D. Foth Dr. med. G. Goldmann; Prof. Dr. Dr. med. S. Hakim Prof. Dr. med. K. Hancke: Dr. med. C. Iliadis Dr. med. T. Jung; Prof. Dr. med. C. Knabbe Prof. Dr. med. G. Kurlemann; Prof. Dr. med. R. Moog Dr. med. Y. Palmowski; Prof. Dr. med. R. Pfister Prof. Dr. med. J. F. Riemann; Prof. Dr. med. V.J.J. Schettler Dr. med. N. P. Tuttle; Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. B. Uehleke Priv.-Doz. Dr. med. M. Wobser; Dr. med. M. u. M. Wienhues

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 Hamburg

Abonnenten-Service Bonifatius GmbH christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild CO.DON AG

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.





Knieknorpeldefekte Gelenkerhaltende Orthopädie

Arthroskopische Therapie M-ACT

Bei mehr als der Hälfte aller Kniearthroskopien wird ein Knorpeldefekt nachgewiesen, auch wenn dieser nicht immer den primären Grund für eine Operation darstellt. Der hyaline Knorpel des Kniegelenkes zeichnet sich durch eine exzellente Druckelastizität aus, jedoch besitzt der Knorpel aufgrund der geringen Durchsetzung mit Blutgefäßen nur ein geringes Selbstheilungspotential. Dies wurde bereits im 18. Jahrhundert durch den britischen Anatomen und Mediziner William Hunter konstatiert.

Einleitung

Kommt es zu einem Schaden im Bereich des Kniegelenkknorpels, beklagen die Patienten zumeist belastungsabhängige Schmerzen. Oftmals folgt noch ein Ruheschmerz, überdies kann auch ein Gelenkerguss entstehen. Insbesondere Sportarten mit repetitiven Stoßbelastungen (Joggen, Fußball, Handball etc.) sind für die Patienten sehr schmerzhaft und häufig nicht mehr durchführbar. Gleichzeitig sind genau diese Sportarten auch Risikofaktoren für Knorpelschäden. Hauptursächlich sind zumeist chronische Überlastung oder Traumata des Kniegelenks. Weiterhin können hormonelle, genetische und mechanische Faktoren das Entstehen von Knorpelschäden begünstigen. Prinzipiell können Menschen aller Altersgruppen betroffen sein.

Für die Anamnese sind der Beschwerdebeginn, auslösende Ereignisse sowie Schmerzcharakter und -lokalisation relevant. Hieran schließt sich eine klinische Untersuchung an, wobei Knorpelschäden aufgrund der eher unspezifischen Untersuchungsbefunde ohne anschließende Bildgebung in der Regel nicht sicher zu diagnostizieren sind. Umso wichtiger ist bei der Untersuchung das Erkennen von Begleitpathologien, welche unter Umständen ursächlich für die Knorpelschäden sein können. Hervorzuheben sind hier Bandinstabilitäten und Achsfehlstellungen. Zur Basisdiagnostik gehört die Durchführung von Röntgenbildern, wobei der Goldstandard zur bildmorphologischen Beurteilung des Knorpels die Magnetresonanztomographie (MRT)

Grundlage für die Wahl des geeignetsten Therapieverfahrens bildet (neben der Identifizierung ursächlicher Begleitpathologien) in erster Linie eine möglichst genaue Analyse der Knorpeldefekte. Die gängigste Einteilung der Schweregrade von Knorpelschäden ist die Klassifikation der International Cartilage Research Society (ICRS), welche zusammenfassend vier Grade in einer Bandbreite von oberflächlichen Knorpelauffaserungen bis hin zu komplettem Knorpelaufbrauch mit Zerstörung der Grenzschicht zwischen Knorpel und Knochen (der sogenannten subchondralen Platte) differenziert. Größe und Tiefe des Knorpelschadens sind das wichtigste Kriterium für die Wahl des jeweiligen Therapieverfahrens (Abb. 5). Wichtig ist zudem die Unterscheidung zwischen lokalisierten Knorpelschäden und Arthrose. Während lokalisierte Knorpelschäden sich auf einzelne Stellen des Gelenks beschränken, liegt bei der Arthrose ein generalisierter Knorpelverschleiß vor. Diese Differenzierung ist von entscheidender Bedeutung, da sich das the-



Dr. med. Tobias Jung



Dr. med. Yannick Palmowski



Dr. med. Niklas Tuttle

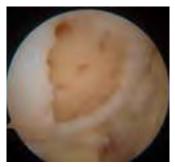


Abb. 1: Arthroskopisches Bild einer Mikrofrakturierung.

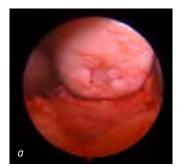


Abb. 2: Osteochondraler Defekt vor (a) und nach (b) Gelenkflächenrekonstruktion mittels osteochondralem Transfer.



ebenmäßige und belastbare Auffüllung des Defektes erzielt werden kann, ist die Methode aufgrund des Entnahmedefektes nur für kleinere Schäden geeignet und lässt sich in der Regel nicht minimalinvasiv arthroskopisch durchführen.

ten im Detail eingegangen wird) sowie Techniken des osteochondralen Transfers zur Verfügung. Beim osteochondralen Transfer wird aus einem weniger belasteten Areal des Knies eine (oder ggf. auch mehrere) Knor-

men und in den Defekt eingebracht, um dort den geschädigten Knorpel zu ersetzen (Abb. 2).

Auch wenn hierdurch eine sehr

entnom-

pel-Knochen-Stanze

rapeutische Vorgehen dieser beiden Krankheitsbilder grundlegend voneinander unterscheidet. So sind bei bereits bestehender Arthrose die im Folgenden dargestellten knorpelregenerativen Verfahren wenig erfolgsversprechend und es steht nach ausgereizter konservativer Therapie die endoprothetische Versorgung im Vordergrund.

Übersicht gängiger Knorpeltherapieverfahren

Aufgrund des geringen Selbstheilungspotentials des Knorpels sind im Laufe der letzten Jahrzehnte multiple Verfahren zur Knorpelregeneration entwickelt worden. Es bestehen zum Teil deutliche Unterschiede hinsichtlich Indikation, Aufwand, Kosten und Erfolgsaussichten.

Eines der ältesten und etabliertesten Verfahren stellt die sogenannte Mikrofrakturierung / Mikroanbohrung dar. Hierbei werden durch den Operateur kleine Löcher in den freiliegenden Knochen im Bereich des Knorpeldefektes gesetzt (Abb. 1). Hierdurch soll ein Einströmen von Stammzellen aus dem Knochenmark ermöglicht werden, die sich zu Knorpelzellen differenzieren und den Defekt auffüllen. Der Vorteil der Methode besteht in der einfachen Durchführung und den geringen Kosten. Allerdings bestehen bei dieser Anwendung auch deutliche Einschränkungen: Eine Mikrofrakturierung ist ausschließlich für kleine Defekte geeignet, induziert lediglich die Bildung von "minderwertigem" Faserknorpel ohne die Druckelastizität des hyalinen Gelenkknorpels und geht durch die Manipulation am Knochen mit dem Risiko ungewollter Knochenneubildungen (sogenannter intraläsionaler Osteophyten) einher.

Eine Weiterentwicklung der Mikrofrakturierung stellt die AMIC (=Autologe Matrixinduzierte Chondrogenese) dar, die auf demselben Prinzip aufbaut. Im Anschluss an die Mikrofrakturierung wird zusätzlich eine Kollagenmembran auf den Defekt aufgetragen, um das sich bildende Gerinnsel zusätzlich zu stabilisieren. Auch wenn einige Studien Vorteile gegenüber der reinen Mikrofrakturierung gezeigt haben, liegen bisher nur wenige klinische Daten mit Kontrollgruppen vor und die Einschränkungen bleiben insgesamt vergleichbar. Empfohlen wird die AMIC von der Arbeitsgruppe "Geweberegeneration" der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie im Knie für Knorpelläsionen um 2,5 cm².

Für reine Knorpeldefekte mit einer Größe von 2 - 4 cm² wird zunehmend die "Minced Cartilage" Technik genutzt. Hierbei werden aus dem Defektrand des Knorpelschadens oder anderen Stellen im Knie geringe Mengen Knorpel gewonnen, die mittels speziellen Instrumentariums außerhalb des Körpers zerkleinert und zusammen mit einem Fixationsmedium in den Knorpeldefekt eingebracht werden. Vorteile des Verfahrens bestehen in der recht einfachen und kostengünstigen Durchführung in einer einzigen OP. Allerdings handelt es sich um ein Verfahren, zu dem zwar vielversprechende erste Ergebnisse publiziert wurden; verlässliche Langzeitergebnisse oder randomisierte kontrollierte Studien existieren jedoch nicht.

Zur Auffüllung von Knorpeldefekten mit hyalinem Knorpel stehen in erster Linie die Knorpelzelltransplantation (auf welche weiter un-

Matrix-assoziierte Autologe Chondrozyten Transplantation (M-ACT)

Bei der matrixinduzierten ACT (=Autologe Chondrozyten-Transplantation) handelt es sich um ein Verfahren zur Knorpelzelltransplantation, bei dem den Patienten zunächst Knorpel entnommen und in einer zweiten Operation nach Anzucht in den Defekt transplantiert wird. Erstmals wurde das Verfahren der zweizeitigen Eigenknorpelspende bereits 1994 durch eine schwedische Forschergruppe beschrieben. In der Folge kam es zu stetigen Weiterentwicklungen, sodass im Jahr 2007 für die M-ACT am Knie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss der Rahmen für die Kostenübernahme bei gesetzlich versicherten Patienten geschaffen wurde.

In Deutschland gibt es zwei Laboratorien, die sich auf diese besondere Anzüchtung der Knorpelzellen spezialisiert haben (TETEC AG, Reutlingen und die Firma CO.DON AG, Teltow), wobei nur die CO.DON AG eine Zulassung der Europäischen Arzneimittel Agentur EMA besitzt.

Die ACT unterscheidet sich in Bezug auf die anderen Verfahren insofern, als dass es sich um ein zweizeitiges Verfahren handelt. Zunächst werden in einem ersten kurzen operativen Eingriff von etwa einer Viertelstunde der Defekt und seine Größe ermittelt, um die Indikation zu überprüfen. Aus einem gering belasteten Anteil des Kniegelenks werden im Anschluss während desselben Eingriffs 1-3 kleine Knorpel-Knochen-Zylinder von etwa 0,25 cm2 Größe entnommen, die zur Anzucht ins Speziallabor versandt werden. Mittels Inkubation werden die entnommenen Knorpelzellen zur Teilung angeregt. Hierbei ist eine hochtechnisierte Steuerung von Temperatur, Luftfeuchtigkeit, CO2-Gehalt sowie Luftdruck essentiell, um unter Laborbedingungen außerhalb des Körpers eine Zellvermehrung zu stimulieren. Da es sich um die Herstellung eines Arzneimittels handelt, ist die Einhaltung strengster Richtlinien in Bezug auf die Produktionsstandards gewährleistet.

Nach 3 (Tetec) - 6 (CO.DON) Wochen der Reifung wird die Zellkultur mit den angereicherten hyalinen Gelenkknorpelzellen dann per Kurier direkt in den OP geliefert. Während der zweiten Operation wird zunächst der Defekt dargestellt und der beschädigte Knorpel gründ-





Abb. 3: Aufnahme eines Sphäroids mit Rasterelektronenmikroskop (a), Sphäroide in einem NaCl-Tropfen (b).





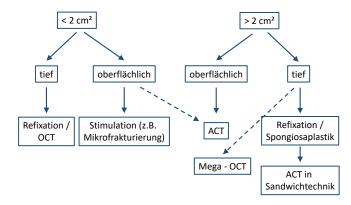


Abb. 4: Knorpeldefekt mit frisch aufgebrachten Sphäroiden (a) arthroskopisches Foto ein Jahr nach einer M-ACT im Sandwich-Verfahren (b).

lich entfernt. Anschließend können die sogenannten Zellsphäroide (Abb. 3), welche jeweils rund 200.000 Knorpelzellen (=sog. Chondrozyten) enthalten, über spezielle Applikatoren auf den Defekt

transplantiert werden (Abb. 4). Dies kann sowohl minimalinvasiv mittels Arthroskopie als auch über eine offene Operation geschehen. Nun adhärieren die Chondrozyten innerhalb von etwa 20 Minuten auf den Defekt und bilden im Laufe der folgenden

Monate eine belastbare Knorpelschicht aus.

Essentiell für eine hohe Erfolgsrate des Verfahrens ist eine sorgfältige Indikationsstellung. Für ein gutes Anwachsen der transplantierten Knorpelzellen ist die Schaffung einer gesunden Umgebung essentiell. Dazu gehören auch Patienten-abhängige Faktoren wie ein möglichst im Normalbereich liegendes Körpergewicht sowie Nikotinverzicht. Es besteht keine Altersgrenze für diese Therapieoption, jedoch sollte das biologische Alter des Patienten berücksichtigt werden. Weiterhin ist, wie bei den anderen Knorpelersatzverfahren, eine strikte Einhaltung der Nachbehandlungsschemata Voraussetzung für den langfristigen Therapieerfolg. Neben einer mehrwöchigen Teilbelastung ist eine mehrmonatige funktionelle Beübung angezeigt. Kontaktsportarten mit hohen Belastungsspitzen sollten erst 12 Monate postoperativ wieder ausgeführt werden, wenn sich die neugebildete Knorpeloberfläche ausreichend stabilisiert hat.

Für ein sicheres Anwachsen der Knorpelzellen ist eine intakte Biomechanik des Kniegelenkes unabdingbar. Etwaige Begleitschäden wie z. B. Meniskusverletzungen, Abweichungen der Beinachsen, Kniescheibenanomalien oder Bandinstabilitäten müssen im Rahmen der Indikationsstellung und im ersten Eingriff erkannt werden. Um den größtmöglichen Behandlungserfolg für die Patienten zu erreichen, müssen diese Begleitpathologien zusammen mit der Knorpelzelltransplantation therapiert werden. Studien zeigen aute Ergebnisse für Kombinations-Therapien der ACT mit weiteren rekonstruktiven Eingriffen. Zu nennen sind hier beispielsweise die Rekonstruktion des medialen patellofemoralen Ligaments oder die hohe tibiale Osteotomie (HTO) zur Beinachsenkorrektur.

Bei jugendlichen Patienten hat sich die M-ACT als sicheres und effektives Therapieverfahren bewährt. Bei ausgedehnteren Zerstörungen der Gelenkflächen mit Knorpel-Knochendefekten wie z. B. der Osteochondrosis dissecans (OD), kann das eingesunkene Relief im Knochen durch einen Knochentransfer beispielsweise aus dem Schienbeinkopf wieder hergestellt werden. Die Sphäroide werden anschließend in sogenannter Sandwich-Technik auf die rekonstruierten Knochenflächen aufgetragen.

Weitere Vorteile der M-ACT gegenüber anderen Verfahren sind u. a. die Anwendbarkeit auch bei größeren Defekten bis 10 cm² sowie eine gute Wirksamkeit bei den häufig schwer zu therapierenden retro-patellären Knorpeldefekten. Aus diesen Gründen scheint die M-ACT auch bei kleinen Knorpeldefekten, welche oftmals noch mittels Mikrofrakturierung behandelt werden könnten, zunehmend die Therapie der Wahl zu werden.

In Studien zeigten Gewebeproben von operierten Knien nach 2 Jahren eine bessere Knorpelqualität für die M-ACT als die Mikrofrakturierung im direkten Vergleich erreichen konnte. Auch hinsichtlich des KOOS-Scores, einem klinischen Score zur Erfassung kniebezogener Beschwerden, wurde eine signifikante Überlegenheit der M-ACT gegenüber der Mikrofrakturierung in Bezug auf Aktivitäten des täglichen Lebens und der Lebensqualität beschrieben.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Vorteile der M-ACT vor allem in der höheren Erfolgsrate, dem breiteren Anwendungsspektrum auch für grö-Bere Läsionen oder schwierigen Lokalisationen (retropatellar; Tibiakopf) und knöchernen Begleitschäden zu finden sind. Langfristig scheint die M-ACT zu einer gleichmäßigen und sehr belastbaren hyalin-ähnlichen Knorpelschicht zu führen. Der einzige Nachteil liegt in dem vergleichsweise hohen Aufwand mit zwei Operationen und entsprechend höheren Kosten. Aus diesem Grund können für kleinere Defekte weiterhin die anderen etablierten Verfahren wie Mikrofrakturierung, AMIC oder Mosaikplastik genutzt werden. Für die Behandlung einer manifesten Arthrose hingegen eignet sich keines dieser Verfahren. Es ist allerdings denkbar, dass eine rechtzeitige lokale Knorpeltherapie der Entstehung einer Arthrose vorbeugen oder diese zumindest deutlich verlangsamen kann. Den deutschlandweit jährlich etwa 3500 durchgeführten M-ACT's stehen fast 200.000 implantierte Knie-Totalendoprothesen gegenüber.

Literatur beim Verfasser

Abb 5: Behandlungsalgorithmus der Knorpeltherapie (OCT = osteochondraler Transfer)

Dr. med. Tobias Jung OA Unfallchirurgie & Orthopädie Leitung rekonstruktive Kniechirurgie & Arthroskopie Dr. med. Yannick Palmowski

Dr. med. Niklas Tuttle Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie (CMSC) Charité - Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1, 10117 Berlin cmsc.charite.de

■ Weitere Informationen

CO.DON AG

Matthias Meißner, M.A. **Director Corporate Communications** D-04103 Leipzig Deutscher Platz 5d www.codon.de

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. Straße des 17. Juni 106-108 10623 Berlin www.dgou.de

Bild Seite 3 und Abb. 3: CO.DON AG

Darmkrebsfrüherkennung



Darmkrebs gehört vor allem in der westlichen Welt zu den häufigsten Tumorerkrankungen. Die Ursachen sind vielfältig; neben genetischen Veränderungen und einem familiären Risiko spielen sicher auch eine Reihe individueller Besonderheiten wie Lebensstil, Übergewicht, Diabetes Typ 2 und das Rauchen eine gewichti-

Einleitung

2002 wurde nach intensivem und erfolgreichem öffentlichem Druck, übrigens auch durch die Stiftung LebensBlicke, ein opportunistisches Darmkrebs-Screening in die Regelversorgung eingeführt, das aus einem Guajac-basierten Test auf okkultes Blut im Stuhl (gFOBT) sowie zum ersten Mal in Europa aus einer Darmspiegelung bestand. Dieses Screening hat sich in den letzten Jahren bewährt; der Einsatz der Vorsorgekoloskopie hatte einen messbaren Rückgang der Inzidenz- und Mortalitätsraten an Darmkrebs zur Folge. Die Zahl der Neuerkrankungen (ca. 55.000) und der jährlichen Sterberaten (ca. 24.000) ist trotz dieser Verbesserung immer noch viel zu hoch.

Was ist das Besondere am Darmkrebs?

Der Darmkrebs entwickelt sich in der Regel aus gutartigen, flachen bis polypösen Vorstufen, deren Wachstum sich bis zur Entartung über 10-15 Jahre hinziehen kann. Darüber hinaus liegen diese Vorstufen in einem Organ, das mit der Koloskopie nach entsprechender Vorbereitung einer optischen Untersuchung und der endoskopischen Entfernung gut zugänglich ist. Die Vorläufer-Läsionen werden Adenome genannt, die in ihrer molekular-zellulären Struktur sehr unterschiedlich sind. Von besonderer Bedeutung sind Adenome, die 1cm und grö-Ber sind und schwere Dsyplasien aufweisen, sog. "High-grade Dysplasien". Auch größere Vorstufen wie frühe Karzinome setzen intermittierend Blut ab und erlauben dadurch einen einfachen und nicht invasiven Nachweis über die Testung des Stuhls auf nicht sichtbares Blut. Das besonders heimtückische am Darmkrebs ist, dass frühe Stadien in der Regel keine Beschwerden verursachen. Alarmsymptome wie sichtbarer Blutabgang, Gewichtsabnahme, Stuhlunregelmäßigkeiten und Schmerzen sind oft-

mals Zeichen einer bereits fortgeschrittenen Erkrankung. Das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, steigt mit dem 50. Lebensjahr deutlich an; 5-6 von 100 Menschen werden im Laufe ihres Lebens einen Darmkrebs entwickeln. US-Amerikaner haben 1993 erstmals nachgewiesen, dass die konsequente Entfernung der polypösen Vorstufen zu einer deutlichen Reduktion der Darmkrebs-Inzidenz führt. Diese bahnbrechende Arbeit war eine Grundlage dafür, dass 2002 auch die Darmspiegelung in das deutsche Screening- Programm aufgenommen wurde.

Früherkennungsmaßnahmen

Das seit 2002 in Deutschland gültige bimodale Darmkrebs-Screening sieht einen jährlichen Stuhltest ab dem 50. Lebensjahr vor, der mit dem 55. Lebensjahr alle zwei Jahre wiederholt werden kann. Alternativ kann mit 55 Jahren eine Darmspiegelung mit Wiederholung nach 10 Jahren in Anspruch genommen werden, wenn die Erstuntersuchung unauffällig war. Der gFOBT wurde 2017 von immunologischen Tests (iFOBT, FIT) abgelöst, die empfindlicher, im Ergebnis genauer und einfacher in der Anwendung sind. Das opportunistische Darmkrebs-Screening wurde 2019 mit dem Krebsfrüherkennungs - und Registergesetz (KFRG) durch ein bundesweit organsiertes Einladungsverfahren ersetzt, ein Paradigmenwechsel im Sinne betroffener Patienten. Die Effektivität dieser Maßnahme ist, belegt durch erste Erfahrungen in den Niederlanden, auch bei uns erkennbar. An dieser Entwicklung hatte die Stiftung LebensBlicke durch aktive Mitwirkung in der Arbeitsgruppe "Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung" im Nationalen Krebsplan der Bundesregierung (2008-2012) maßgeblichen Anteil. Auch das neue KFRG sieht unverändert für beide Geschlechter zwei Angebote vor: Mit 50 Jahren für Männer und Frauen den immunologischen Stuhltest (iFOBT), für Männer bereits mit 50 das



Prof. Dr. med. J. F. Riemann

Angebot einer Darmspiegelung, für Frauen unverändert mit 55 Jahren. Dieses resultiert aus den u. a. durch die Stiftung LebensBlicke angemahnten Beobachtungen und aus den Daten des RKI, die belegen, dass Männer früher und intensiver an Darmkrebs erkranken.

Seit 2019 laden alle Krankenkassen ihre Versicherten mit 50, 55, 60 und 65 Jahren zur Darmkrebsvorsorge schriftlich ein. Der persönlichen, gendergerechten Einladung beigefügt ist eine sehr umfangreiche Informationsbroschüre, die zwar in deutscher Gründlichkeit alles Wesentliche aufbereitet hat, aber für den Laien eher schwer verständlich ist. Nachbesserungsbedarf ist hier dringend geboten. Erste Daten aus dem zweiten Halbjahr 2019 haben gezeigt, dass nach Einführung der Koloskopie vor allem für Männer ab dem 50. Lebensjahr die Rate der jährlichen Teilnahme leicht angestiegen ist. Dieser erfreuliche Aspekt ist dann aber von der Corona Pandemie konterkariert worden. Aus Furcht vor Infektionen in Arztpraxen und Kliniken haben viele Menschen ärztliche Kontakte, wenn möglich, vorübergehend vermieden. Daher war auch die Teilnahme an wichtigen Vorsorgeuntersuchungen - wie auch der Darmkrebsfrüherkennung - leider deutlich rückläufig geworden; die Situation normalisiert sich zunehmend.

Goldstandard ist unverändert die Vorsorgekoloskopie. Sie ist eng verbunden mit einer Qualitätsvereinbarung zwischen Krankenkassen und niedergelassenen Ärzten, die bezüglich der Menge der Koloskopien, der Anzahl von Polypenentfernungen und der hygienischen Anforderungen klare Regeln aufstellt, die eingehalten und überprüft werden müssen. Entscheidend und für die Beurteilung der Langzeitergebnisse von großer Relevanz ist die verpflichtende Dokumentation. Einer der Zielparameter ist die sogenannte Adenom-Detektionsrate. Hier könnten in Zukunft zusätzliche wichtige Verfahren wie die künstliche Intelligenz eine wesentliche Rolle übernehmen.

Bei allem medizinischen Fortschritt darf nicht übersehen werden, dass allein durch die Primärprävention, also durch einen ausgeglichenen Lebensstil mit regelmäßiger moderater Bewegung, einer gesunden, Ballaststoff-reichen Kost, mäßigem Alkoholkonsum und Verzicht auf Nikotin nicht nur der frühere Beginn der Darmkrebserkrankung verhindert, sondern auch eine Reduktion der Darmkrebsinzidenz um bis zu 40 % erreicht werden kann.

Ergebnisse

Die Analyse der ersten zwei Jahrzehnte des opportunistischen Darmkrebsscreenings hat gezeigt, dass die Inzidenz- und Mortalitätsraten deutlich gesunken sind. Dazu wurden die zentral erfassten und dokumentierten Ergebnisse der Vorsorgekoloskopien ausgewertet. Die letzte Analyse zeigt einen Rückgang der Darmkrebs-Inzidenz bei Männern um 22,4 % respektive 25,5 % bei Frauen (Abb. 1) und der Mortalität bei Männern von 35,8 % respektive bei Frauen von 40,5 % (Abb.2). Dem steht eine doch nur sehr moderate Teilnahme an den angebotenen Früherkennungsmaßnahmen gegenüber. Das gilt sowohl für die Vorsorgedarmspiegelung (ca. 2-3 % pro Jahr) als auch für den nicht invasiven immunologischen Stuhltest (15-20 % pro Jahr). Für den gFOBT liegen grointernationale Langzeitstudien vor.

Sie belegen, dass bei konsequenter jährlicher bzw. zweijährlicher Testung und einer konsequenten Abklärung der positiven Testergebnisse durch Koloskopie ebenfalls eine deutliche Reduktion der Darm-

krebs-Inzidenz und Mortalität erreicht werden kann. Das gilt analog auch für den iFOBT. Die Umstellung vom gFOBT auf den iFOBT bzw. FIT in 2017 hat bisher noch nicht zu einer deutlichen Verbesserung der Teilnahmeraten geführt. Der Stuhltest ist kein Krebstest; das Verfahren weist sicher okkultes Blut im Stuhl als Basis für eine wei-

tergehende Differentialdiagnostik nach! Das jeweilige Ergebnis sollte jedoch klare Konsequenzen nach sich ziehen: Ist der FIT negativ, sollte eine Wiederholung in einem bzw. zwei Jahren erfolgen. Ein positives Ergebnis kann auch ein Hinweis auf (noch) harmlose Polypen, andere Ursachen wie z. B. Hämorrhoiden, aber auch auf eine Darmkrebserkrankung sein. In jedem Fall sollte eine koloskopische Abklärung erfolgen. Mit einem regelmäßig und langjährig durchgeführten iFOBT ist eine annährend gleiche Senkung der Darmkrebs-Sterblichkeit zu erreichen wie mit der Darmspiegelung. Voraussetzung ist, dass ein positiver FIT unmittelbar abgeklärt wird. Aktuelle Daten zeigen, dass eine Wartezeit zwischen positivem FIT-Resultat bis zur Follow-up-Koloskopie von mehr als 15 Monaten mit einer deutlich höheren Rate an fortgeschrittenen Karzinomen verbunden ist. Dazu passt auch, dass die Rate an FIT-basierten Intervall Karzinomen mit ca. 20-23 % relativ hoch ist; sie unterstreicht nachdrücklich die Notwendigkeit der rechtzeitigen Koloskopie.

Die Tabelle 1 stellt beeindruckend die wichtigsten Ergebnisse für Männer ab 50 Jahren dar: Von 100.000 Männern erkranken 98 weniger an Darmkrebs, und 156 Männer überleben durch Früherkennung mittels immunologischem Stuhltest.

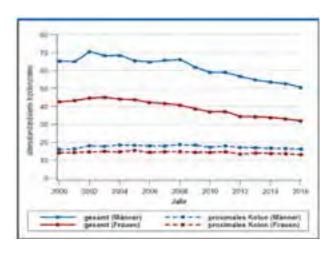


Abb. 1 Altersstandardisierte Darmkrebs-Inzidenzraten

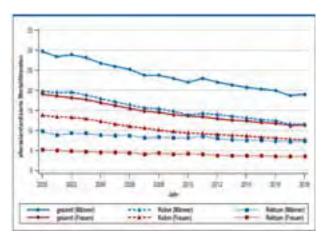


Abb. 2 Altersstandardisierte Darmkrebs-Mortalitätsraten



Tab. 1

Von 100.000 Männern im Alter von 50 Jahren							
	erkranken an Darmkrebs:	sterben an Darmkrebs:					
Ohne Früherkennung	1.036	290					
Mit Stuhltests	938	134					
Das heißt: Von 100.000 Männern	erkranken 98 Männer weniger an Darmkrebs	sterben 156 Männer weniger an Darmkrebs					

Quantitative FIT-Tests bieten eine automatisierte, qualitätsgesicherte und exakte Auswertung unter standardisierten Bedingungen in einem medizinischen Labor. Die Interpretation erfolgt objektiv und schließt Fehlinterpretationen somit aus. Die "European Guidelines for quality Assurance in Colorectal Cancer Screening" empfehlen quantitative FIT als Test der Wahl für die bevölkerungsweite Darmkrebsfrüherkennung. FIT haben eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum gFOBT und bei quantitativen FIT kann der Cut-off-Wert (Grenzwert) eingestellt werden.

Prof. Dr. Jürgen F. Riemann em. Direktor der Med. Klinik C, Klinikum Ludwigshafen Vorstandsvorsitzender der Stiftung LebensBlicke

■ Stiftung LebensBlicke





Geschäftsstelle Schuckertstraße 37 67063 Ludwigshafen www.lebensblicke.de

Weitere Informationen

www.fit-screening.de www.mast-group.com

Verbesserungsnotwendigkeiten

Der Übergang von einem opportunistischen Darmkrebs-Screening auf ein genderspezifisches Einladungsverfahren durch die Krankenkassen für alle anspruchsberechtigten Personen ist als ein bedeutender Fortschritt zu bewerten. Bereits im 2. Halbjahr 2019 konnte durch diese sinnvolle Maßnahme ein deutlicher Anstieg der teilnehmenden Patienten verzeichnet werden. Durch die Corona-Pandemie bedingt, brachen im 2. Quartal 2020 die Vorsorgeleistungen, so auch die Koloskopien, signifikant ein. Die Stiftung LebensBlicke hat auch deshalb in einem Positionspapier sowie in vielen Gesprächen mit dem Bundesgesundheitsministerium und dem GBA immer wieder darauf hingewiesen, dass zur Erhöhung der Teilnahmerate auch eine Diversifizierung des Einladungsverfahrens unbedingt erforderlich ist. Wünschenswert wäre, dass die Krankenkassen Stuhltests gleich mit der ersten Einladung an den Adressaten verschicken. Die Tests sollten dann auch direkt an ein zuständiges Labor weiter geschickt werden können. Dieses Vorgehen wird in den Niederlanden schon länger mit Erfolg praktiziert. Außerdem sollten gerade im Zeitalter der rapide zunehmenden Digitalisierung IT- affine Nutzer auch online einen Test bei ihrer Krankenkasse anfordern respektive einen Termin zu einer Darmkrebsvorsorge vereinbaren können. Weitere Verbesserungen lassen sich erreichen, wenn medizinische Fachangestellte den Mediziner (nach entsprechender Schulung) bei der Aufklärung zur Darmkrebsvorsorge unterstützen. Das ist nicht nur eine Entlastung für die Ärzte, sondern führt auch zu einer besseren Akzeptanz der Anspruchsberechtigten, wie das "MFA-Projekt" der Stiftung LebensBlicke belegt. Erste Ergebnisse sind vielversprechend.

In Deutschland werden unterschiedliche immunologische Tests mit unterschiedlichen Sensitivitäten und Spezifitäten eingesetzt. Grundsätzlich sollte ein einheitlicher Rahmen für den Cut-off des eingesetzten FIT festgelegt werden, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen.

Während in anderen europäischen Ländern Screening-Programme mit einer nationalen Kampagne eingeführt werden, ist dies in Deutschland eher unspektakulär erfolgt. Entsprechend der permanenten medialen Aufforderung, die Corona-Impfung wahrzunehmen, müsste es ebenso zu einer deutlichen Aufforderung kommen, die Darmkrebsfrüherkennung in Anspruch zu nehmen. Nur so kann gewährleistet werden, dass die erfreuliche Tendenz zur Reduktion von Inzidenz und Mortalität bei Darmkrebs weiter anhält.

Patienten mit einem familiären Auftreten von Darmkrebserkrankungen haben ein deutlich erhöhtes Risiko, selbst zu erkranken. Das ist inzwischen gut belegt und hat dazu geführt, dass auch in der S3 Leitlinie zum kolorektalen Karzinom der DGVS eine deutliche Empfehlung zu einem vorzeitigen Screening ausgesprochen worden ist (risikoadaptierte Früherkennung). Immerhin macht das genetische Risiko ca. 20-25 % der Neuerkrankungen aus. Hier besteht Nachbesserungsbedarf.

Ausblick

Das Einladungsverfahren sollte generell ein lernendes System sein, das sich anhand neuer Erkenntnisse weiterentwickelt. Grundlage für ein risikoadaptiertes Screening könnte zum Beispiel ein genetischer Risiko Score sein, der von Forschern des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg entwickelt wurde und der Auskunft über individuelle Risiken, an Darmkrebs zu erkranken, ermittelt. Eine solche genetische Risikoanalyse würde höchstwahrscheinlich auch eine differenzierte Einladungsstrategie bedingen. Erste Untersuchungen zeigen ferner, dass Blut-basierte Screening-Tests in der wissenschaftlichen Erprobung erfolgversprechend sind.

Fazit

Das deutsche Darmkrebs-Screening hat mit der Einführung des Krebsfrüherkennungs- und Registergesetzes (KFRG) einen wichtigen Fortschritt gemacht. Der Übergang von einem bisher opportunistischen Screening hin zu einem bundesweiten, genderspezifischen Einladungsverfahrens durch die Krankenkassen ist ein Paradigmenwechsel. Auch der Ersatz des gFOBT durch verbesserte immunologische Stuhltests (iFOBT, FIT) ist ein Gewinn für betroffene Patienten; die Tests sind empfindlicher, einfacher und bieten bei regelmäßiger Anwendung nahezu ähnliche Ergebnisse wie eine Darmspiegelung im Langzeitverlauf. Dennoch ist das KFRG als ein lernendes System zu bewerten! Die politischen Entscheider sind aufgefordert, dieses Gesetz an neue Entwicklungen anzupassen und gegebenenfalls rasch zu modifizieren. Das trifft vor allem für den Bereich Digitalisierung zu; auch die Darmkrebsfrüherkennung muss nicht nur individualisiert und risikoadaptiert, sondern auch digital werden. Wenn man den Anspruchsberechtigten unterschiedliche Angebote in digitaler Form macht, einfache und niedrigschwellige wie den Stuhltest, aber auch komplexe Methoden wie die Koloskopie, dann lässt sich sicher auch mit begleitender Unterstützung durch öffentliche Kampagnen und auch durch Organisationen wie die Stiftung LebensBlicke eine Steigerung der Teilnahmerate und damit eine weitere Senkung von Inzidenz und Mortalität erreichen.

Literatur beim Verfasser



Katheterinterventionelle renale Denervation eine Option zur Behandlung der arteriellen Hypertonie

Der Bluthochdruck (arterielle Hypertonie) ist als einzelner Risikofaktor für einen Großteil der kardiovaskulären Erkrankungen verantwortlich. Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stellen die häufigste Todesursache in Deutschland dar. Bislang waren eine Therapie mit blutdrucksenkenden Medikamenten und eine Anpassung von Lebensstil und Ernährung die einzigen etablierten Behandlungsoptionen. Neuere Studien zeigen jedoch, dass auch eine Ablationsbehandlung der Nierenarterien, die sogenannte "renale Denervation", den Blutdruck betroffener Patienten sicher und langfristig senken kann.

Einleitung

Etwa 40 - 50 % aller Erwachsenen in Deutschland leiden unter einer arteriellen Hypertonie. Durch Folgeerkrankungen wie z. B. Herzinfarkte, Schlaganfälle oder Nierenerkrankungen sind damit neben den schweren Einschränkungen der betroffenen Patienten auch erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.

Eine arterielle Hypertonie wird definiert als eine wiederholte Messung von Blutdruckwerten größer oder gleich 140/90 mmHg (systolisch/diastolisch) unter Ruhebedingungen, aber auch schon Werte von 130-139/80-89 mmHg (sogenannter hochnormaler Blutdruck) sollten ein Anlass für regelmäßige Kontrollen sein. Ein Bluthochdruck mit einer einzelnen, kausal behandelbaren Ursache (sogenannte sekundäre Hypertonie) liegt dabei nur bei einer Minderheit von etwa 10 % aller Bluthochdruck-Patienten vor. Bei den übrigen Patienten entsteht die Erkrankung durch eine Kombination verschiedener Faktoren wie Fehlernährung, Übergewicht, Bewegungsmangel, Geschlecht und genetische Disposition. Der großen medizinischen Relevanz der Erkrankung steht dabei eine häufig geringe allgemeine Wahrnehmung gegenüber: Etwa 20 % der betroffenen Patienten wissen nicht, dass sie unter Bluthochdruck leiden; ein etwa genauso großer Teil erhält trotz anderslautender Empfehlungen keinerlei blutdrucksenkende Therapie.

Therapie des Bluthochdrucks

Für eine Therapie der arteriellen Hypertonie wird gemäß der Empfehlungen der europäischen (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension, ESC/ESH) und amerikanischen Fachgesellschaften zunächst in jedem Fall eine Lebensstilmodifikation empfohlen. Das bedeutet eine Veränderung aller Lebensumstände, die zur Entstehung und zum Erhalt der Erkrankung beitragen können: Neben regelmäßiger körperlicher Aktivität (5x/Woche 30 Min. Ausdaueraktivität) zählen hierzu eine Ernährungsumstellung mit salzarmer Kost

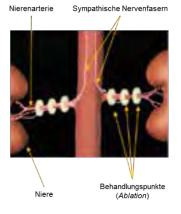


Priv.-Doz. Dr. med. Karl Fengler

Aktuelle ESC-Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation bei Bluthochdruck

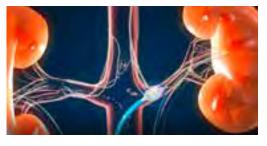
- Regelmäßige körperliche Aktivität / Ausdauertraining
- Vermeidung / Reduktion übermäßigen Alkoholkon-
- Gewichtsreduktion
- Salzarme Ernährung (< 5g/Tag)
- Mediterrane Ernährung
- Nikotinentwöhnung

Schematische Darstellung einer renalen Denervation mit einem Ultraschall-Ballonkatheter



(< 5q/Tag Kochsalz), eine Obst- und Gemüse-reiche Diät mit wenig Fleisch und Verwendung von ungesättigten statt gesättigten Fetten. Zusätzlich sollte ein normales Körpergewicht angestrebt werden. Hier gilt die Faustregel, dass eine Abnahme des Körpergewichtes um 1 kg in etwa zu einer Senkung des systolischen Blutdruckes um 1 mmHg führt. Zur Senkung des Risikos für Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist bei Rauchern eine Nikotinentwöhnung anzuraten.

Diese Maßnahmen haben insgesamt das Potential, bei vielen Patienten zu einer Absenkung des erhöhten Blutdruckes beizutragen. Die Umsetzung einer Lebensstilmodifikation erfordert viel Geduld, Ausdauer und intensive Schulungen - und führt bei vielen Patienten leider nicht zum gewünschten Erfolg. Es wird daher empfohlen, bei Diagnose einer arteriellen Hypertonie frühzeitig mit einer medikamentösen Einstellung des Bluthochdruckes zu beginnen. Hierfür stehen unterschiedliche Medikamente und Wirkstoffe zur Verfügung, die nachweislich das Risiko für Folgeerkrankungen senken. Seit einigen Jahren sind zudem einige Kombina-



tionspräparate (sogenannte single pill) neu auf dem Markt verfügbar, die mehrere Wirkstoffe in einer einzelnen Tablette vereinen. Diese verbessern nicht nur die Therapietreue (Adhärenz) des Patienten, sondern nachweislich auch die Wirksamkeit gegenüber einer Verschreibung der Einzelsubstanzen. Dementsprechend wird auch in der aktuellen ESC/ESH-Leitlinie zur Behandlung der Hypertonie die frühzeitige Verwendung von zwei Wirkstoffen als Kombinationspräparat empfohlen. Die Vielzahl an verfügbaren Substanzen ermöglicht es dabei, einen individuell auf den Patienten und mögliche Nebenerkrankungen abgestimmten Behandlungsplan zu entwerfen.

Therapieresistente arterielle Hypertonie

Mit einer Kombination dieser Maßnahmen erreichen trotz aller Bemühungen nur etwas mehr als die Hälfte aller Patienten einen gut eingestellten Bluthochdruck von <140/90 mmHg oder für jüngere Patienten <130/80 mmHg. Ursächlich sind neben der geringen Aufmerksamkeit für die Problematik des Bluthochdruckes im Allgemeinen auch Faktoren wie Adhärenz und seltener eine nicht diagnostizierte sekundäre Hypertonie. Wird nach Ausschluss dieser Ursachen und trotz der Kombination von drei verschiedenen Wirkstoffen kein normaler Blutdruck erreicht, handelt es sich um eine thera-

pieresistente arterielle Hypertonie. Patienten mit dieser Diagnose haben ein erheblich erhöhtes Risiko für Herzinfakt, Schlaganfall und andere schwere kardiovaskuläre Ereignisse und für frühzeitigen Tod. Zur Behandlung stehen hier zunächst Reservemedikamente im Vordergrund (z. B. Spironolacton, alternativ sogenannte Alpha-Blocker wie Doxazosin oder auch Beta-Blocker), die allesamt in einer größer angelegten wissenschaftlichen Studie eine gute Wirksamkeit zeigten, jedoch für den Patienten auch mit Nebenwirkungen verbunden sein können. Für die Kombination von mehr als 4 Wirkstoffen zur Blutdrucksenkung fehlen bislang größer angelegte wissenschaftliche Studien. Im Alltag wird dennoch mangels anderer Optionen eine Kombination von 5 oder mehr Wirkstoffen angewandt. Dabei gilt ist allerdings zu bedenken, dass die Therapietreue der Patienten mit zunehmender Zahl der Medikamente oft abnimmt. Bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie konnte in verschiedenen Untersuchungen gezeigt werden, dass nur etwa die Hälfte der Betroffenen die Medikamente regelmäßig einnahm. Auch aufgrund dieser Problematik und möglicher Nebenwirkungen wurden in den letzten Jahren Medikamenten-unabhängige, interventionelle Verfahren zur längerfristigen Blutdrucksenkung entwickelt.

Interventionelle Verfahren zur Blutdrucksenkung

Als interventionelle Maßnahmen stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung:

Die Implantation eines Barorezeptorstimulators (sogenannter Hochdruckschrittmacher), die Implantation eines Stents in die Halsschlagader und die Verödung der Nierennerven, die sogenannte renale Denervation. Ein Gefäßkurzschluss (AV-Shunt) mittels Kathetereingriff wird aufgrund von Sicherheitsbedenken nicht mehr empfohlen.

Während für die Stentimplantation in die Halsschlagader bislang nur wenig wissenschaftliche Daten vorliegen, und die Verwendung eines Barorezeptorstimulators in einer größeren angelegten Studie nur teilweise die Erwartungen hinsichtlich einer Blutdrucksenkung erfüllen konnte, existiert für die renale Denervation eine gute wissenschaftliche Datenlage, die die Wirksamkeit des Verfahrens zur Behandlung der arteriellen Hypertonie belegt.

Renale Denervation

Bei der renalen Denervation (Nierennervenablation) handelt es sich um ein kathetergestütztes Verfahren zur Senkung des Bluthochdrucks. Historisch ist diese Technik auf die "Splanchnikektomie" zurückzuführen; eine chirurgische Methode zur Blutdruckbehandlung. Bei diesem in den 20er und 30er Jahren des 20. Jahrhunderts entwickelten Verfahrens, wurden vegetative Nervenstränge im Bauchraum (Nervi splanchnici und Sympathikus) durchtrennt. Dies führte zu einer Blutdrucksenkung bei Die RADIANCE-HTN TRIO Studie zeigt eine klinisch signifikante Blutdrucksenkung nach renaler Denervierung mit Ultraschall bei Patienten mit resistenter Hypertonie. Die primären Endpunktdaten der randomisierten, scheinkontrollierten RADIANCE-HTN TRIO-Studie ("TRIO") wurden am 16. Mai 2021 auf dem wissenschaftlichen Kongress des American College of Cardiology (https://accscientificsession.acc. org/) vorgestellt und gleichzeitig in der Fachzeitschrift "The Lancet" publiziert. Die TRIO-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des Paradise-Systems zur renalen Denervierung (RDN) mit Ultraschall bei Hypertonie-Patienten. Alle Patienten wurden auf die Behandlung mit einer einzigen Tablette eingestellt, die drei standardisierte Antihypertonie-Medikamente enthielt. (Ultrasound renal denervation for hypertension resistant to a triple medication pill (RADIANCE-HTN TRIO): a randomised, multicentre, single-blind, sham-controlled trial)

den so behandelten Patienten. Zu Beginn des 21. Jahrhunderts wurde das Konzept in abgewandelter Form weiterentwickelt: Es konnte gezeigt werden, dass eine Unterbrechung der sympathischen Nervenfasern ausschließlich an den Nieren ebenfalls zu einer Blutdrucksenkung führt, ohne dass dabei wesentliche Nebenwirkungen beobachtet wurden. Diese Methode wurde optimiert und zur kathetergestützten renalen Denervation weiterentwickelt.

Hierbei wird durch einen Zugang über die Leistenarterie minimalinvasiv ein Katheter in die Nierenarterie eingebracht. Über diesen Katheter wird Energie (z. B. Hochfrequenzstrom oder Ultraschall, alternativ ist auch eine Alkoholinjektion durch die Wand möglich) auf die Gefäßwand abgegeben, was zur dauerhaften Unterbrechung der sympathischen Nervenfasern führt, die direkt auf der Außenseite der Gefäßwand verlaufen.

Hierdurch wird die Überaktivität der sympathischen Nervenfasern der Nieren, die bei vielen Patienten mit Bluthochdruck vorliegt und über verschiedene Mechanismen zur Aufrechterhaltung der arteriellen Hypertonie beträgt, aufgehoben. Die Entgiftungs- und Ausscheidungsfunktion der Niere ist hiervon nicht betroffen.

Während bei dem derzeit am besten untersuchten Verfahren der Hochfrequenzablation Hochfrequenzstrom direkt über die Arterienwand an die Nervenfasern weitergeleitet wird, nutzt das Ultraschallgestützte System eine andere Herangehensweise: Dabei wird ein endovaskulärer Ultraschall-Ballonkatheter in die Nierenarterie eingebracht und dort entfaltet. Durch den der Nierenarterienwand direkt anliegenden Ultraschall-Ballonkatheter wird anschliessend Wasser zirkuliert gepumpt, während gleichzeitig über den Ballon-Ultraschallwandler Energie ins Gewebe abgegeben wird. Dabei wird die Arterienwand durch die aktive Kühlung des Systems geschützt, so dass größere Energiedosen in das Gewebe übertragen werden können. Dadurch wird idealerweise ein vollständiges, sogenanntes ringförmiges Denervierungsmuster erreicht.

Die Wirksamkeit der renalen Denervation konnte in mehreren größeren klinischen Studien wissenschaftlich belegt werden. Zuletzt konnte anhand der RADIANCE-HTN-TRIO-Studie gezeigt werden, dass dieses Verfahren den Blutdruck auch bei Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie effektiv senken kann: Dabei wurden 136 Patienten mit therapieresistentem Bluthochdruck untersucht, die zunächst alle auf eine Dreifach-Kombinationstablette als Fixkombination eingestellt wurden und anschließend per zufälliger Zuteilung entweder eine renale Denervation oder eine Scheinbehandlung erhielten. Dabei konnte für Patienten nach Nierennervenablation nach 2 Monaten eine deutliche Blutdrucksenkung im Vergleich zur Scheinbehandlung gezeigt werden. In dieser Studie lag die Medikamentenadhärenz in beiden Gruppen vor der Behandlung und nach 2 Monaten bei über 80%, so dass hier ein Zufallseffekt äußerst unwahrscheinlich ist.

Es wird angenommen, dass vor allem die Verwendung neuerer Kathetersysteme mit vollständigerem Ablationsmuster und verbesserter Eindringtiefe zu diesem Erfolg beigetragen haben. Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Stand gilt dies für alle neueren Katheterverfahren, auch wenn eine kleinere Studie aus unserem Zentrum (RADIO-SOUND-HTN) die stärkste Blutdrucksenkung nach Verwendung eines Ultraschall-Ballonkatheter im Vergleich zu anderen Verfahren aufzeigte.

Erfreulicherweise scheint die Nierennervenablation auch in groß angelegten Registern mit mehreren tausend Patienten nicht mit relevanten Nebenwirkungen, Nierenschäden oder gar Stenosen an den Nierenarterien verbunden zu sein. Das Verfahren ist somit als sehr sicher zu bewerten. Außerdem zeigen mehrere Langzeitstudien einen nachhaltigen Effekt der Behandlung.

Zusätzlich scheint die Blutdrucksenkung nach renaler Denervation nach einer aktuellen Untersuchung aus unserer Klinik ähnlich wie bei einer Behandlung mit Medikamenten mit einer Senkung der Rate an Folgeerkrankungen vergesellschaftet zu sein.

Fazit

Die renale Denervation kann bei Patienten mit Bluthochdruck und/oder resistenter arterieller Hypertonie eine sinnvolle ergänzende/komplementäre Behandlungsoption darstellen. Zuvor sollte allerdings ein Therapieversuch durch Lebensstilmodifikation und Verwendung von Blutdrucksenkern, möglichst als Kombinationspräparat erfolgen und eine sekundäre Hypertonie ausgeschlossen werden. Zudem sollte der Eingriff an erfahrenen Zentren durchgeführt werden, um eine optimale Betreuung der Patienten zu gewährleisten.



Priv.-Doz. Dr. med. Karl Fengler Oberarzt der Universitätsklinik für Kardiologie - HELIOS Stiftungsprofessur Leitung Hypertonie-Ambulanz Prof. Dr. Dr. med. Philipp Lurz Geschäftsführender Oberarzt der Universitätsklinik für Kardiologie -**HELIOS Stiftungsprofessur** Herzzentrum Leipzig Strümpellstraße 39 04289 Leipzig

■ Weitere Informationen

www.helios-gesundheit.de

www.thelancet.com/journals/lancet/ article/PIIS0140-6736(21)00788-1/ fulltext www.recormedical.com

Sekundär kutane Infiltrate durch Leukämien und Lymphome



Abbildung 1: Multiple, innerhalb weniger Wochen rasch progrediente Tumoren bei einer BPDCN. Multiple, neu aufgetretene und innerhalb weniger Wochen rasch progrediente Tumoren bei einer BPDCN.

Primär kutane Lymphome

Primär kutane Lymphome sind hämatologische Neoplasien, welche definitionsgemäß zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auf das Hautorgan beschränkt sind (1). Entscheidend zur Diagnosefindung ist eine Zuordnung klinischer Charakteristika (Dynamik der Hautveränderungen, klinischer Befund, Staginguntersuchungen) zu den his-

tologischen und immunphänotypischen Merkmalen (2). Die häufigsten kutanen Lymphome gehen von den T-Zellen aus, während kutane B-Zell-Lymphome seltener sind. Zudem wird ein heterogenes Spektrum aus seltenen Subtypen den kutanen Lymphomen zugeordnet. Kutane Lymphome können sich vielgestaltig mit einem unterschiedlich hohen Risiko einer systemischen Disseminierung am Hautorgan präsentieren. So finden sich bei dem häufigsten Lymphom-Subtyp, der Mycosis fungoides (MF) flächige rote Läsionen an der Haut (Patches, Plagues), in fortgeschrittenen Stadien können jedoch auch eine universelle Rötung des Hautorgans (Erythrodermie), einzelne oder multiple Tumoren sowie eine nodale oder viszerale Ausbreitung auftreten. Weitere Lymphom-Subtypen sind durch indolente Plaques oder Papeln an der Haut gekennzeichnet. Teils sind bestimmte Körperregionen bevorzugt betroffen wie z.B. beim akralen CD8+ T-Zell-Lymphom an den Ohren, im Gesicht und (namensgebend) an den Akren, bei der CD4-positiven Lymphoproliferation am Kopf oder beim diffusgroßzelligen B-Zell-Lymphom an den Beinen. Auch eine spontane Rückbildungstendenz einzelner Läsionen kann verzeichnet werden, wie es für die Lymphomatoide Papulose charakteristisch ist. Kutane B-Zell-Lymphome manifestieren sich meist in Form von Knoten, wobei beim diffus-großzelligen B-Zell-Lymphom meist multiple Tumoren vorliegen und bei rascher Wachstumsdynamik häufig im Verlauf eine Ulzeration auftritt.

Die Kenntnis dieser mannigfaltigen klinischen Erscheinungsbilder ist zur Diagnose und korrekten Subtyp-Zuordnung fundamental und insbesondere zur Abgrenzung von sekundär kutanen Lymphominfiltraten wichtig. Häufig ist eine Differenzierung von entzündlichen Erkrankungen schwierig,

und die endgültige Diagnosestellung erfolgt manchmal erst nach wiederholten Biopsien rekurrierender oder persistenter Läsionen. Differentialdiagnostisch kann die MF des einem Ekzem, einer Psoriasis oder einer Pilzinfektion ähnlich sein, die Lymphomatoide Papulose ist teils schwierig von Follikulitiden oder einer Iktusreaktion zu unter-

Sowohl das Sézary-Syndrom (SS) als auch die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) werden zu den kutanen Lymphomen gezählt, wenngleich das SS bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Blut- und Lymphknotenbeteiligung aufweist, und auch bei der BPDCN meist bereits bei Primärdiagnose eine systemische Disseminierung in entsprechenden Staginguntersuchungen zu verzeichnen sind (1). Beide Erkrankungen haben eine limitierte Prognose und insbesondere bei der BPDCN ist eine zügige Diagnosestellung zwecks rascher Einleitung einer aggressiven Therapie (Chemotherapie, Stammzelltransplantation) elementar. Beide Tumorerkrankungen unterscheiden sich vom klinischen Erscheinungsbild allerdings deutlich voneinander und sollen deshalb - auch in Abgrenzung zu sekundär kutanen Lymphomen - hier gesondert besprochen werden.

Sézary-Syndrom

Das Sézary-Syndrom (SS) ist ein seltenes kutanes T-Zell-Lymphom (klassischer Immunphänotyp CD4+ CD7- CD26-), welches meist bei älteren Patienten auftritt und eine eingeschränkte Lebenserwartung bei häufig nur kurzzeitigem Therapieansprechen aufweist. Es finden sich neben einer Erythrodermie, vergrößerten Lymphknoten und einer Blutbeteiligung in der Regel auch weitere Hautveränderungen. Zu diesen zählen eine diffuse Alopezie, Nagelveränderungen, palmoplantare Hyperkeratosen und eine Hautverdickung. Charakteristisch sind ein starker Juckreiz und eine erhöhte Infektanfälligkeit. Bei zunehmender Hautinfiltration können auch Tumoren auftreten. Meist finden sich bei Primärdiagnose bereits große Lymphknotenpakete, seltener tritt eine viszerale Disseminierung auf. Da sich die Therapieoptionen des SS teils für die betroffenen Kompartimente (Blut, Haut, Lymphknoten/Organe) unterscheiden, ist eine umfassende Staginguntersuchung vor Therapiebeginn/-umstellung wichtig. Insbesondere neuere Therapieoptionen wie der CCR4-Antikörper Mogamulizumab erzielen gute Erfolge vorzugsweise hinsichtlich der



Priv.-Doz. Dr. med. Marion Wobser

Blutkomponente. Verlaufsbiopsien bei Therapieversagen zur Erfassung der CD30-Expression sind hinsichtlich der Evaluation einer Therapie mit dem anti-CD30-Antikörper Brentuximab vedotin sinnvoll. Neben primär immunologisch wirksamen Therapiestrategien (Interferon, Extrakorporale Photopherese, Retinoide) erweitern die genannten zielgerichteten Therapieoptionen mit monoklonalen Antikörpern das therapeutische Spektrum. Eine Chemotherapie ist angesichts der erhöhten Infektanfälligkeit und des zwar guten, meist aber nur kurzzeitigen Therapieansprechens mit Zurückhaltung einzusetzen, eignet sich jedoch gut zum debulking bei multiplen Tumoren oder hoher Tumorzellzahl im peripheren Blut. Aufgrund einer hohen Strahlensensibilität stellt eine lokale Bestrahlung oder niedrigdosierte Ganzhautradiatio eine wirksame (additive) Therapieoption dar.

Blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie

Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN) gehört zu den aggressiven hämatologischen Neoplasien (3). Ausgangszelle ist die unreife plasmazytoide dendritische Zelle. Klinisch sind rasch progrediente lividrote Tumoren an der Haut pathognomonisch (Abbildung 1). Eine zeitnahe korrekte Diagnosestellung ist hier von fundamentaler Bedeutung, um bei charakteristischem raschem Tumorprogress umgehend entsprechende Therapiemaßnahmen einleiten zu können. Histologisch finden sich diffuse, tumorbildende Hautinfiltrate durch große Blasten (CD4+ CD56+ CD123+), welche auch durchflusszytometrisch bei Blutbefall im peripheren Blut detektiert werden können. Meist liegen bei Primärdiagnose bereits ein Knochenmarkbefall mit entsprechender Verdrängung der normalen Hämatopoese (v.a. Anämie und Thrombopenie in > 60 % der Fälle) und ein Nachweis von Blasten im peripheren Blut vor. Selten zeigen sich weder bei Primärdiagnose noch im weiteren Verlauf kutane Infiltrate (4). Hinsichtlich der Beteiligung weiterer Organsysteme ist insbesondere eine intrazerebrale Manifestation zu beachten. Abzugrenzen sind weitere Leukämien (insbesondere AML, T-ALL/LBL) sowie das NK-Zell-Lymphom/-Leukämie. Hautgerichtete Therapiemaßnahmen können zwar eine vorübergehende Stabilisierung/Abheilung der Plagues und Tumoren erzielen, sind jedoch nur von kurzzeitigem Effekt. Diese Maßnahmen kommen insbesondere bei älteren Patienten oder bei Kontraindikationen gegenüber einer Chemotherapie im palliativen Ansatz zum Einsatz. Die

Chemotherapie erfolgt durch den Hämatoonkologen und orientiert sich an Protokollen der AML, ALL oder von Non-Hodgkin-Lymphomen. Nach Erreichen einer Remission kommt bei Fehlen von Kontraindikationen eine konsolidierende allogene Stammzelltransplantation zum Einsatz. Die therapeutischen Möglichkeiten konnten durch die kürzliche Zulassung einer zielgerichteten Therapie mit einem gegen den Marker CD123 gerichteten Fusionsprotein erweitert werden.

Sekundär kutane Infiltrate durch Leukämien/Lymphome

Auch systemische hämatologische Neoplasien (Non-Hodgkin Lymphome, Morbus Hodgkin, Leukämien) können sich sekundär im Hautorgan und im Bereich der hautnahen Schleimhäute manifestieren (5). Daten aus Registern fehlen und somit basieren epidemiologische und klinische Angaben vorwiegend auf Fallserien (6). Meistens zeigen sich mehrere bzw. disseminierte Läsionen. Diese stellen meist Papeln und Tumoren, seltener Flecken dar (6). Hierbei können sekundäre Hautinfiltrate durch z. B. ein diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom oder ein systemisches peripheres T-Zell-Lymphom klinisch (und auch histologisch) dem jeweils primär kutanen Lymphom vergleichbar sein, sodass die weiterführenden Staginguntersuchungen zur Abgrenzung einen zentralen Stellenwert einnehmen.

Im Gegensatz zur MF sind langjährig bestehende Patches und Plaques für sekundär kutane Hautinfiltrate durch Leukämien/Lymphome ungewöhnlich. Ähnlich wie beim SS kann jedoch insbesondere bei der adulten T-Zell-Leukämie (ATLL) neben einer Blut- und Lymphknotenbeteiligung allerdings auch eine Erythrodermie auftreten, sodass hier eine differentialdiagnostische Abgrenzung mittels Immunphänotypisierung sowie Molekulargenetik indiziert ist.

Häufig finden sich Hautinfiltrate (leukaemia cutis) bei einer akuten myeloischen Leukämie (AML) mit monozytärer Differenzierung FAB M0/1 (Abbildung 2, 3), seltener bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) (7). Zu beachten ist hier, dass in ca. 30-40 % auch eine nicht-kutane, extramedulläre Beteiligung z. B. im Oropharynx oder der Orbita vorliegen kann, sodass eine interdisziplinäre Betreuung der jeweiligen Fachdisziplinen hinsichtlich der Ausbreitungsdiagnostik und ggfs. auch eine interdisziplinäre Einbeziehung in Therapiemaßnahmen bzw. Kontrollen des Therapieansprechens notwendig ist. Aber auch bei einer chronisch-lymphatischen Leukämie (CLL) können im Krankheitsverlauf spezifische Infiltrate an der Haut auftreten (8). Meist finden sich Papeln, teils auch

größere Tumoren mit Rumpfbetonung. Charakteristisch ist zudem, dass die neoplastischen Lymphozyten häufig im Bereich entzündlicher Prozesse (Herpes zoster) oder von kutanen Tumoren (Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom) zu detektieren sind. Teils erfolgt die primäre Diagnose der chronisch-lymphatischen Leukämie zufällig im Rahmen einer Hautbiopsie an-

"Zugelassen ist das Präparat (...) von Stemline Therapeutics für die Erstlinientherapie bei erwachsenen Patienten mit blastischer plasmozytoider dendritischer Zellneoplasie (BPDCN). Dabei handelt es sich um eine seltene, aggressiv verlaufende, maligne Erkrankung. Die Erkrankung betrifft vor allem ältere Erwachsene. BPDCN tritt typischerweise im Knochenmark und/oder in der Haut auf. Tagraxofusp ist der erste zugelassene Arzneistoff für die Behandlung dieser Erkrankung (....) Tagraxofusp führte in einer Studie mit 13 zuvor unbehandelten Patienten zu einem vollständigen Ansprechen bei sieben Patienten."

www.pharmazeutische-zeitung.de

Abbildung 2: Dermatologische Vorstellung bei neu aufgetretenen Plaques, Fieber und Leistungsknick mit V.a. Sweet-Syndrom. Nach primärer Diagnose einer unreifen AML mittels Hautbiopsie – nachfolgend verifiziert im Knochenmark/Blut erfolgte bei den Hämatoonkologen eine allogene Stammzelltransplantation.





Abbildung 3: Seit 4 Wochen neu aufgetretene, rasch progrediente, disseminierte erythematöse Papeln, histologisch als kutane Infiltrate durch eine AML M4/5 (Primärdiagnose) gesichert.

derweitiger Dermatosen (9). Für unterschiedliche Subtypen hämatologischer Neoplasien wurde eine schlechtere Prognose bei Vorhandensein disseminierter Hautinfiltrate, einem Auftreten innerhalb der ersten 6 Monate nach Primärdiagnose und einer erhöhten LDH mit ei-

ner schlechteren Prognose verbunden (5).

Während in bis zu 50 % spezifische kutane Infiltrate durch Leukämien und Lymphome erst durch die dermatologische Vorstellung mit histologischer Sicherung diagnostiziert werden, ist beim Multiplen Myelom zum Zeitpunkt einer Hautbeteiligung die Grunderkrankung in der Regel bereits bekannt. In bis zu 10 % können kutane Infiltrate Indikator eines Rezidivs einer vorbekannten hämatologischen Neoplasie darstellen.

Lymphome und Leukämien mit sekundär kutaner Manifestation werden primär von Hämatoonkologen behandelt, wobei Dermatologen und weitere Fachgebiete wie Strahlentherapeuten und Pathologen in eine interdisziplinäre Betreuung eingebunden sind.

Wichtig ist es, entzündliche und infektiöse Dermatosen wie Exantheme, Lichen ruber, Psoriasis und Ekzemerkrankungen von spezifischen Infiltraten durch Leukämien/Lymphome abzugrenzen. Zu beachten ist, dass sich im Zuge einer hämatologischen Grunderkrankung auch reaktive Dermatosen wie ein Sweet-Syndrom, eine insect-bite like reaction oder ein Pyoderma gangraenosum als Indikator-Erkrankung manifestieren können (ohne, dass es sich hier um spezifische Tumorinfiltrate handelt). Außerdem sind Therapie-assoziierte Hautveränderungen wie Medikamententoxizitäten/-allergie oder Infektionen im Zuge der antineoplastischen Therapie zu erwägen. Kutane Paraneoplasien auf dem Boden einer hämatologischen Neoplasie sind insgesamt selten.

Zusammenfassend kommt dem Dermatologen eine entscheidende Rolle zur Erkennung und entsprechenden Veranlassung einer korrekten Diagnosestellung zu, welche meistens als ersten Schritt primär eine histologische Untersuchung der Hautveränderungen beinhaltet. Neben einer genauen klinischen Untersuchung sowie der histopathologischen Untersuchung einer oder mehrere Hautbiopsien sind umfassende Staginguntersuchungen zur genauen Einordung der am Hautorgan histologisch gesicherten hämatologischen Neoplasie unabdingbar. Denn primär kutane Lymphome unterscheiden sich hinsichtlich Prognose und somit meist auch der Therapie deutlich von systemischen Lymphomen. Die Staginguntersuchungen umfassen Blut-

untersuchungen inkl. Durchflusszytometrie, bildgebende Untersuchungen und je nach Subtyp auch eine Knochenmarkpunktion und weitere molekulare Analysen.

Fazit:

Da spezifische kutane Infiltrate durch eine Leukämie oder ein Lymphom häufig den Weg des Patienten zum Arzt und somit zur Erstdiagnose bahnen, ist die dermatologische Untersuchung und Biopsie verdächtiger Läsionen von herausragender Wichtigkeit. Zudem können Hautmanifestationen auch ein Rezidiv einer bereits bekannten hämatologischen Grunderkrankung anzeigen mit entsprechend nachfolgenden Therapieschritten. Eine Früherkennung ist insbesondere bei aggressiven hämatologischen Neoplasien, welche sich primär oder orzugsweise am Hautorgan manifestieren (SS, BP-DCN) vordergründig, um zeitnah eine Ausbreitungsdiagnostik und Entitäten-gerechte Therapiemaßnahmen ergreifen zu können.

Referenzen:

- 1. Dippel E, Assaf C, Becker JC, von Bergwelt-Baildon M, Beyer M, Cozzio A, et al. S2k Guidelines - Cutaneous Lymphomas Update 2016 - Part 1: Classification and Diagnosis (ICD10 C82 - C86). Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology: JDDG. 2017;15(12):1266-73.
- 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. Pagano L, Valentini CG, Grammatico S, Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: diagnostic criteria and therapeutical approaches. British journal of haematology. 2016;174(2):188-202.
- 4. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica. 2013;98(2):239-46.
- 5. Lee WJ, Won KH, Won CH, Chang SE, Choi JH, Moon KC, et al. Secondary cutaneous lymphoma: comparative clinical features and survival outcome analysis of 106 cases according to lymphoma cell lineage. The British journal of dermatology. 2015;173(1):134-45.
- 6. Calado R, Relvas M, Morgado F, Cardoso JC, Tellechea O. Specific cutaneous infiltrates in patients with haematological neoplasms: a retrospective study with 49 patients. Australas J Dermatol. 2021;62(2):e228-e35.
- 7. Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, Kerl H, Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: a clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. Journal of the American Academy of Dermatology. 1999;40(6 Pt 1):966-78.
- 8. Robak E, Robak T. Skin lesions in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma. 2007;48(5):855-65.
- 9. Cerroni L, Zenahlik P, Höfler G, Kaddu S, Smolle J, Kerl H. Specific cutaneous infiltrates of B-cell chronic lymphocytic leukemia: a clinicopathologic and prognostic study of 42 patients. The American journal of surgical pathology. 1996;20(8):1000-10.

- 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. www.leukaemie-hilfe.de

Stemline Therapeutics www.stemline.com

Das von-Willebrand-Syndrom

Klinik, Therapie und Diagnose

In Deutschland sind schätzungsweise 800.000 Menschen von dem von-Willebrand-Syndrom (vWS) betroffen. Das von-Willebrand-Syndrom ist die häufigste genetisch bedingte Blutgerinnungsstörung, die sowohl Frauen als auch Männer gleichermaßen betrifft. Ausprägung und Schweregrad können jedoch individuell unterschiedlich sein. In diesem Zusammenhang werden drei Verlaufsformen klassifiziert. Häufige Symptome sind vor allem die Neigung zu Schleimhautblutungen oder blauen Flecken. Ursächlich ist ein Mangel am sogenannten "von-Willebrand-Faktor", einem Protein, das in der Blutgerinnungskaskade eine relevante Funktion einnimmt. Das Syndrom erfordert besondere Aufmerksamkeit vor allem bei operativen Eingriffen und in der Geburtshilfe.

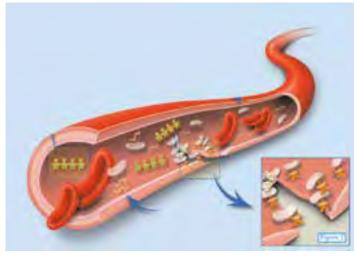


Abb. 1: Funktion des von Willebrand Faktors Der vWF transportiert den für die Blutgerinnung essentiellen Faktor VIII und schützt diesen vor einem zu raschen Abbau.

Einleitung

Die Krankheit wurde nach ihrem Entdecker Erik von Willebrand benannt. Der finnische Arzt beschrieb das ererbte Syndrom erstmals 1926. Dr. Erik von Willebrand beobachtete bei einer Familie von den Åland Inseln gehäuft auffällige Blutungsereignisse und diagnostizierte bei allen Familienmitgliedern eine Blutgerinnungsstörung. Erst in den 1970er Jahren konnte dann mittels biochemischer Verfahren der Faktor identifiziert werden, der die Erkrankung verursacht und auch eine Klassifizierung erfolgen (Tab.1). Insbesondere die leichten Verlaufsformen des vWS werden häufig nicht erkannt und/ oder fehlinterpretiert. Da der Schweregrad und die vorherrschenden Symptome sehr unterschiedlich sein können, ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Spezialisten in Blutgerinnungszentren für eine optimale, individuelle Versorgung dieser Patienten zwingend erforderlich. Das von-Willebrand-Syndrom tritt im Gegensatz zur klassischen Hämophilie A und B gleich häufig bei Männern und Frauen auf und ist grundsätzlich eine genetisch bedingte Erkrankung, die von einem oder beiden Elternteilen übertragen werden kann. Bestimmte Arzneimittel oder Krankheiten können zu einer erworbenen Form des vWS führen.

Von-Willebrand-Faktor das entscheidende Protein

Der sogenannte von-Willebrand-Faktor (vWF) ist ein Protein, das sowohl für die primäre Blutstillung (primäre Hämostase) sowie in der Blutgerinnung als Stabilisator des Faktors VIII (FVIII) von besonderer Bedeutung ist. Bei dem von-Willebrand-Syndrom handelt es sich um eine qualitative oder quantitative Abweichung dieses vWF (Tab.1). In Folge der Störung des vWF kann es auch zu einer Verminderung des FVIII-Gehalts im Blut kommen, da der vWF den FVIII normalerweise vor vorzeitigem Abbau schützt. Außerdem ermöglicht der vWF die Bindung der Blutplättchen (Thrombozyten) an die Kollagenfasern am Ort der verletzten Gefäßwand und wirkt dort wie ein "biologischer Klebstoff" (Abb.1).

Diagnostik und Klassifizierung

Die Diagnose erfolgt durch die Messung der Menge und Aktivität des von-Willebrand-Faktors und des Faktors VIII - sowie mittlerweile immer häufiger durch genetische Laboranalysen. Zu beachten ist auch, dass bei Menschen mit der Blutgruppe 0 und A2 der vWF-Spiegel 25 - 35 % niedriger als bei den anderen Blutgruppen ist. Das von-Willebrand-Syndrom wird in drei Kategorien unterteilt: Typ 1 ist die häufigste und leichteste Form, hier wird der von-Willebrand-Faktor nicht in ausreichender Menge gebildet. Bei Typ 2 wird dieser Faktor fehlerhaft und bei Typ 3, der seltensten und schwersten Form der Erkrankung, gar nicht gebildet. Typ 3 wird in der Regel autosomal-rezessiv vererbt, was bedeutet, dass die Kinder defekte Gene von beiden Elternteilen erwerben können. Menschen mit der Erkrankung des Typs 3 haben wenig oder keinen vWF und erleben spontane Blutungen, die häufig in Gelenken, Muskeln und Schleimhäuten auftreten.

Symptomatik

Patienten mit dem von Willebrand-Syndrom leiden unter langen Nachblutungen nach Verletzungen, Operationen, Zahnbehandlungen und bei bzw. nach der Entbindung (Abb. 2). Betroffene mit Blutungsneigungen (Abb. 2) weisen vermehrt und schnell Hämatome auf. Frauen mit vWS können starke oder langanhaltende Menstruationsblutungen haben, für die oftmals keine plausible Erklärung gefunden wird. Die Behandlung ist abhängig vom Typ und dem Schweregrad des vWS. Patienten mit Typ 3 werden



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg



Dr. med. Georg Goldmann

Tab. 1: Klassifizierung des von Willebrand Syndroms

VWS-Typen	Pathophysiologie	Häufigkeit d. Vorkommens	Klinik
Тур І	Quantitative Abweichungen VWF-Synthese vermindert bei normaler Multimerenstruktur	~ 60-70%	V.a. Epistaxis, mukokutane Blutungen, Blutungen aus kleinen Wunden postoperative Blutungen inkl. nach Zahnextraktion, Menorrhagien, postpartale Blutungen, Hämatome, seltener gastrointestinale, intraartikuläre Blutungen sowie Hämaturie. Sehr selten intracerebrale Blutungen
Тур 2	Qualitative VWF-Abweichungen	~ 25-30 %	Wie Typ I, jedoch mit erhöhter Blutungsneigung einhergehend, v.a. bzgl. gastrointestinaler Blutungen
Тур 2А	Fehlen oder Verminderung hochmoleku- larer Multimere (HMWM) inkl. Vermin- derung der Thrombozyten-abhängigen Funktion	58 %	
Тур 2В	Erhöhte Affinität von VWF für GPIb mit selektivem Mangel von HMWM	7 %	
Typ 2M	Erniedrigte Plättchen-abhängige Funktion des VWF ohne HMWM-Mangel	28 %	
Typ 2N	Bindungsdefekt seitens VWF für FVIII	7 %	Klinisches Bild kann Hämophilie A gleichen
Тур 3	Vollständiges Fehlen des VWF	~ 1-2%	Wie Typ I, insgesamt deutlich verstärkte Blutungsneigung, v.a. postoperativ, post partum sowie vermehrt gastrointestinale sowie Muskel- und Gelenkblutungen wie bei Hämophilie-A-Patienten

Tab. 1: Differenzierung kongenitale vWS (Typen 1, 2 und 3) nach Pathophysiologie, Klinik und Häufigkeit nach Schneppenheim, Budde 2010

Vom Typ 1 des von-Willebrand-Syndroms sind 60 - 80 % der Patienten betroffen: etwa 15 - 20 % vom Typ 2; die klinisch am schwersten verlaufende Form vom Typ 3 ist eher selten.

häufig regelmäßig, also prophylaktisch mit Faktorkonzentraten behandelt, die eine Kombination aus FVIII und vWF oder reinem vWF in hohen, standarisierten Konzentrationen enthalten. Die meisten Menschen mit vWS, die zum sogenannten Typ 1 bzw. 2 gehören, benötigen in der Regel keine dauerhafte Behandlung. Jedoch kann es bei operativen Eingriffen, Unfällen, der Menstruation oder Entbindungen zu Blutungen kommen, die dann eine medikamentöse Behandlung zwingend erforderlich machen. Die Diagnostik und Therapie des von-Willebrand-Syndroms wird in der Regel in spezialisierten Behandlungszentren und Laboratorien durchgeführt. Adressen von spezialisierten Einrichtungen sind u.a. auf den Seiten der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG) und der Interessensgemeinschaft Hämophiler (IGH) (siehe Infokasten) oder über das Orphanet für seltene Erkrankungen (seit 2021 dem Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) zugehörig) zu finden.

Therapie

Es stehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Patienten mit einem vWS Typ 1 (der

> häufigsten Form) benötigen im Alltag nur selten eine Prophylaxe, also eine regelmä-Bige medikamentöse Therapie. Mit dem Hormon Vasopressin (DDAVP) wird In Abhängigkeit vom Willebrand-Typ (vor allem bei Typ 1-Patienten) als therapeutische Maßnahme zunächst versucht, die Freisetzung des körpereigenen von Willebrand-Faktors zu erhöhen. Hier sollten vorher Kontraindikationen gegen DDAVP abgeklärt werden, und möglichst eine individuelle Austestung zur Überprüfung der Wirksamkeit erfolgen. Zudem sollte vor allem bei Kindern insbesondere bei mehrmaliger Anwendung und an heißen Tagen auf die antidiuretische (wasserausscheidungshem

mende) Wirkung des Medikamentes hingewiesen werden. DDAVP kann intravenös oder als Nasenspray eingesetzt werden. Zu beachten ist, dass sich die DDAVP-Wirkung nach mehreren Anwendungen erschöpft.

Faktorkonzentrate

Neben der prophylaktischen - also regelmäßigen -Behandlung von Patienten mit dem Typ 3 des von-Willebrand-Syndroms sollten insbesondere bedrohliche Blutungen oder vor Eingriffen mit Blutungsgefahr bei von-Willebrand-Erkrankung Typ 1 oder bei von-Willebrand-Erkrankung Typ 2 und Typ 3 mit Faktor VIII-/von-Willebrand-Faktor-Konzentrat oder bei Elektiveingriffen mit entsprechender Vorlaufzeit von 12 Stunden auch mit einem Faktor VIII-freiem von-Willebrand-Faktor-Konzentrat behandelt werden. Dosis und Dauer der Therapie richten sich nach der individuellen klinischen Situation (Tab.2).

Die Faktorkonzentrate werden in die Vene inji-

ziert und führen zu einem sofortigen Anstieg des von-Willebrand-Faktors im Blut des Patienten. Hergestellt werden die Faktorkonzentrate, die für die prophylaktische Therapie des von Willebrand-Syndroms zugelassen sind, aus menschlichem Plasma, das aus Plasmaspenden stammt. Aus Plasma hergestellte Faktorkonzentrate sind aufgrund der Aufreinigungs- und Virusinaktivierungsverfahren sicher hinsichtlich der Übertragung von Infektionskrankheiten. Außerhalb der prophylaktischen Therapie ist seit einiger Zeit für die Bedarfsbehandlung noch ein gentechnisch hergestelltes, ausschließlich von-Willebrand-Faktor-haltiges Präparat auf dem Markt. Mit der Verfügbarkeit von Daten aus klinischen Studien ist auch mit einer Zulassung für die Prophylaxeindikation zu rechnen. Wirkstoffe, die heutzutage in der Therapie des von-Willebrand-Syndroms zum Einsatz kommen, haben sich über Jahre in der klinischen Anwendung bewährt und etabliert. Voraussetzung für eine effektive Therapie ist ein ausreichender Anteil eines funktionell aktiven von-Willebrand-Faktors in diesen Präparaten, der viele hochmolekulare Multimere enthalten sollte - entsprechend dem natürlich vorkommenden von-Willebrand Faktor. Da bei Patienten mit vWS Typ 3 der von-Willebrand-Faktor vollständig fehlt, kann daher auch kein körpereigener von-Willebrand-Faktor freigesetzt werden. Zur Prophylaxe und Therapie des von-Willebrand-Syndroms Typ 3 sowie schwereren Verlaufsformen des Typ 1 und Typ 2 kommen daher nur Faktorenkonzentrate in Betracht, die den von-Willebrand-Faktor in ausreichender Menge enthalten. Eine Prophylaxe mit dem von-Willebrand-Faktor wird besonders bei Patienten mit häufigen Blutungen empfohlen (z.B. bei Gelenkblutungen, Magen-Darm- und Nasenblutungen sowie starken Menstruationsblutungen). Eine Langzeitprophylaxe kann dazu beitragen, sekundäre Komplikationen (wie z.B. Arthrosen) und Klinikaufenthalte zu vermeiden und die Lebensqualität betroffener Patienten zu verbessern.

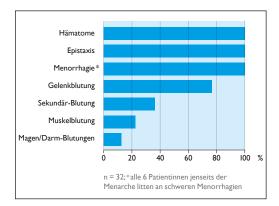


Weitere Therapiemaßnahmen

Für betroffene Frauen ist eine Östrogenbehandlung mittels hormoneller Verhütungsmittel (Pille, Hormonspirale), die die Aktivität der Gebärmutterschleimhaut reduzieren und dadurch die monatliche Blutung abschwächen ein zusätzlicher Therapieansatz. Tranexamsäure kann bei allen Typen des von-Willebrand-Syndroms zur alleinigen oder begleitenden Therapie (Faktor VIII/vWF bzw. DDAVP) von Schleimhautblutungen eingesetzt werden. Durch Tranexamsäure verzögert sich die Auflösung von Blutgerinnseln und die Wunde stabilisiert sich dadurch schneller. Unbedingt vermieden, oder nur nach ärztlicher Absprache eingenommen, werden sollten Medikamente, die die Thrombozyten- also Blutplättchenfunktion zusätzlich beeinträchtigen. Hier ist insbesondere auf Acetylsalicylsäure-haltige Schmerz- oder Erkältungsmittel hinzuweisen.

Selbstmanagement der Erkrankung

Patienten mit dem von-Willebrand-Syndrom müssen lernen, Blutungen zu erkennen und zu beurteilen, Blutungsrisiken einzuschätzen und Blutungen zu vermeiden, die Bedeutung der Medikamente und deren Wirkungsweise zu verstehen und vieles mehr. Es handelt sich um einen fortlaufenden Lernprozess, der vom betreuenden Hämophilie-Zentrum therapiebegleitend interdisziplinär mitgestaltet werden sollte. Die Behandlung der meisten Patienten mit Typ 3 des von-Willebrand-Syndroms erfolgt durch die Gabe von Gerinnungsfaktoren in die Venen und in der Regel als "ärztlich kontrollierte (Heim-)Selbstbehandlung". Das bedeutet, die Patienten injizieren sich das Medikament gemäß ärztlicher Dosierung selbst. So können Blutungen durch regelmäßige, also prophylaktische, Faktorsubstitution vermieden bzw. schnell und oft schon im Entstehen eigenständig behandelt werden. Der Patient gewinnt an Unabhängigkeit und Selbständigkeit. Das Erlernen der Venenpunktion – eine Voraussetzung für die Durchführung der "ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung" - ist nicht nur ein Training technischer Fertigkeiten, sondern auch ein vielschichtiger Anpassungsprozess, von dem - zumindest bei Kindern - alle Familienmitglieder betroffen sind. Hierzu wer-



den zwar gelegentlich auch spezielle Informationsveranstaltungen angeboten, im Wesentlichen erfolgt die Schulung der Patienten aber individuell, entsprechend der jeweiligen Bedürfnisse. Effektives Krankheitsmanagement stellt hohe Anforderungen an die Zuverlässigkeit des Patienten und seine Bereitschaft, Verantwortung für die eigene Gesundheit zu übernehmen. Diese Anforderungen werden Patienten nur dann angemessen erfüllen können, wenn sie überzeugt sind, dass ihr Verhalten einen positiven Einfluss auf den Erkrankungsverlauf hat. Die dafür erforderlichen Kompetenzen zu vermitteln ist neben zuverlässiger Diagnostik und Therapie eine der Hauptaufgaben eines Hämophilie-Zentrums.

Das Hämophilie-Zentrum der Universitätsklinik Bonn

Das Hämophilie-Zentrum Bonn ist seit über 50 Jahren weltweit eines der größten seiner Art. Als Zentrum mit der höchsten Versorgungsstufe CCC (Comprehensive Care Center) wird in Bonn eine umfassende integrierte Betreuung für betroffene Kinder, Erwachsene und Überträger angeboten. Jährlich werden in Bonn rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit schweren Erkrankungsformen einen Anteil von 30 % ausmachen. Jährlich werden ca. 200 Hämophilie- bzw. von-Willebrand-Patienten operiert und durch die verschiedenen Kliniken der Universitätsklinik Bonn interdisziplinär betreut. Das Hämophilie-Zentrum Bonn verfügt für ambulante und stationäre Patienten, über einen "rund um die Uhr" besetzten ärztlichen Notdienst sowie ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung.



Abb. 2: Häufigkeiten der Blutungssymptomatik bei Patienten mit vWS Typ 3 (modifiziert nach Schneppenheim, Budde 2010).

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

Aufzeichung des IGH Patienten-Webinars vom 11.6.2021: Blaue Flecken, Nasenbluten, Blutergüsse? Das Wichtigste zum von-Willebrand-Syndrom https://ogy.de/IGH-Video https://selpers.com/live/von-willebrandfaktor-syndrom-selperslive-2021/

■ Weitere Informationen

Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. www.dhq.de

Interessensgemeinschaft Hämophiler e.V. www.igh.info

World Federation of Hemophilia www.wfh.org

LFB GmbH An der Alten Ziegelei 5 D-48157 Münster www.lfb-pharma.de

Tab. 2: Europäische Empfehlungen für die Substitutionstherapie bei von Willebrand Patienten. Modifiziert nach Castaman 2013



Familiäre Hypercholesterinämie

Behandlungsoption Lipoprotein-Apherese

Der Zusammenhang von erhöhtem LDL-Cholesterin (LDL-C) und Lipoprotein(a) (Lp(a)) und dem damit einhergehendem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist lange bekannt. Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine angeborene Störung des Lipidstoffwechsels, die durch eine ausgeprägte Erhöhung des LDL-("low density"-Lipoprotein-) Cholesterins im Plasma und einer frühzeitigen Manifestation einer koronaren Herzkrankheit charakterisiert ist.

Einleitung

Bleibt die FH-Erkrankung unbehandelt, können Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall daraus resultieren. Bei der leichteren, heterozygoten Ausprägung der Erkrankung liegen die LDL-Cholesterinwerte im Bereich 200 bis 400 mg/dl. Bei der schweren, homozygoten Form der FH finden sich Gesamtcholesterinwerte von 500 mg /dl bis 1200 mg/dl im Blut betroffener Patienten.

Die sogenannten "Lipoprotein-Aphereseverfahren" (LA) wurden in den 1980iger Jahren entwickelt, um Patienten mit homozygoter oder heterozygoter Hypercholesterinämie vor weiteren oder neuen kardiovaskulären Ereignissen zu bewahren. Dabei handelt es sich um ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem das LDL-Cholesterin und das Lipoprotein(a) effektiv aus dem Blut entfernt werden können. Die Lipoprotein-Apherese ist ein sicheres und hochwirksames Verfahren für die Patienten, bei denen andere Therapieoptionen nicht anwendbar sind oder nicht ausreichen, um das gewünschte Therapieziel zu erreichen. Die Indikation zur Lipoprotein-Apheresebehandlung bleibt auch unter Berücksichtigung neuer lipidsenkender Medikamente unverändert:

"LA können nur bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung, mit schwerer Hypercholesterinämie

Prof. Dr. med. Volker J. J. Schettler

durchgeführt werden, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-C nicht ausreichend gesenkt werden kann. (...) Bei Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung über 60 mg/dl (Kommentar: entsprechend 120 nmol/l, Erklärung siehe Kapitel "LA bei Lp(a)-Hyperlipoproteinämie") und LDL-C im Normbereich sowie mit gleichzeitig klinisch und durch bildgebende Verfahren dokumentierter progredienkardiovaskulärer Erkrankung (koronare Herzerkrankung, periphearterielle Verschlusskrankheit oder zerebrovaskuläre Erkrankungen). (...) Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamt-Risikoprofil des Patienten stehen." (Auszug aus dem Standard für Therapeutische Apherese 2019; S21ff.)

Lipoprotein-Apherese und PCSK9i

Seit 2015 befinden sich vollhumanisierte Antikörper gegen Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) wie Alirocumab und Evolocumab (PCSK9i) als weitere lipidsenkende Medikamente auf dem deutschen Markt. In prospektiven randomisierten Studien (Odyssey Outcomes, Fourier) konnte gezeigt werden, dass eine LDL-C Absenkung auf nahezu 30 mg/dl noch einen Effekt auf die Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen hatte. Bemerkenswert ist allerdings, dass in beiden Studien kein Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität bzw. Gesamtmortalität innerhalb der Studiendauer von 2,2 bzw. 2,8 Monaten als auch kein signifikanter Unterschied zwischen westeuropäischen Studienteilnehmern in Bezug auf kardiovaskuläre Ereignisse in der Placebogruppe gesehen wurde. Die Gründe für diese Ergebnisse sind vielschichtig, u.a. sind unterschiedlich vorbehandeltes Patientenklientel in anderen Ländern (z.B. wurden in den USA auch Patienten mit unbehandeltem arteriellem Hypertonus mit eingeschlossen) und eine zu kurze Studiendauer zu diskutieren.

In der Odyssey Escape-Studie wurde untersucht, ob bei Patienten unter chronischer LA-Therapie und zusätzlicher Gabe von Alirocumab die LDL-C-Absenkung so gut war, dass das LA Behandlungsintervall verlängert bzw. die LA-Therapie vollständig ausgesetzt werden konnte. In dem kleinen Patientenkollektiv wurde aufgezeigt, dass ca. 68 % keine Apheresebehandlung mehr benötigten. Dennoch war die Beobachtungszeit zu kurz, um zeigen zu können, ob diese Patienten dauerhaft mit der LA pausieren konnten. Am Studienende zeigten sich LDL-C-Konzentrationen, die deutlich höher lagen als es die aktuellen ESC/ EAS-Leitlinien heute für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko empfehlen. Die kürzlich erschienene Veröffentlichung von Spitthöver et al. zeigt die Komplexität der verschiedenen lipidsenkenden Therapieformen auf. Nicht jede PCSK9i-Gabe führt zu den gewünschten Zielwerten. Es traten in einigen Fällen erhebliche Nebenwirkungen wie z. B. Muskelbeschwerden, Juckreiz, verbreitete Exantheme bei den mit PCSK9i therapierten Patienten auf. Nur bei 18,1 % der Patienten unter chronischer LA konnte die LA-Therapie ausgesetzt werden. PCSK9i senken neben der LDL-C Konzentration in bestimmten Fällen auch die Lp(a) Konzentration ab. Der genaue physiologische Mechanismus ist weiterhin noch unverstanden. Die Effektivität der Lp(a)-Absenkung ist von der Höhe der Lp(a)-Konzentration abhängig: Je höher die Lp(a)-Konzentration war, umso schwächer fiel die Lp(a)-Absenkung aus: max. 16 %.

Betont werden muss auch, dass die dazu durchgeführten Outcome-Studien nicht das Ziel verfolgten, speziell Lp(a) durch PCSK9i abzusenken. Daher sind die Ergebnisse kritisch zu werten: In Hinblick auf die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen kann nicht sicher entschieden werden, ob es sich noch um einen Effekt der LDL-Cholesterinabsenkung bei vorher erhöhten LDL-C-Konzentrationen handelt, oder ob diese Ergebnisse tatsächlich auf einer Lp(a)-Konzentrationsabsenkung beruhen.

Der Cholesterinsenker Inclisiran stellt einen kürzlich in Deutschland zugelassenen intrazellulär wirkenden PCSK9i dar, der durch RNA-Interferenz das Auslesen von mRNA für die PCSK9-Proteinbildung effektiv blockiert. Durch diese Blockade wird wie bei den PCSK9-Antiköpern eine Absenkung von LDL-C durch eine vermehrte intrazelluläre Aufnahme von LDL hervorgerufen, in dem eine höhere LDL-Rezeptorenanzahl für die LDL-Aufnahme auf der Zelloberfläche zur Verfügung steht. Für Inclisiran liegen noch keine Outcome-Daten vor.

Die neuen ESC/EAS-Leitlinien 2019

In den aktuellen ESC/EAS-Leitlinien vom 31.08.2019 wurden die therapeutischen Zielwerte für LDL-Cholesterin (LDL-C) unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos deutlich abgesenkt: So soll für Patienten mit sehr hohem Risiko für neue oder wiederholte kardiovaskuläre Ereignisse ein LDL-C-Zielwert von 55 mg/dl (1,4 mmol/l) und eine mindestens 50%ige Absenkung vom Ausgangs-LDL-C-Wert erreicht werden. Für Patienten, die innerhalb von zwei Jahren ein weiteres Ereignis (unabhängig vom Gefäßbett) erleiden, soll eine noch niedrigere LDL-Cholesterinabsenkung (< 40 mg/dl (< 1 mmol/l)) angestrebt werden. Hierbei sind die letzten Ergebnisse zu Ezetimib (IMPROVE-IT) und den Outcome-Studien der PCSK9-Antikörper-Studien (Fourier und Odyssey Outcome) berücksichtig worden. In dieses LDL-C-absenkende Therapiekonzept gehört wie vorher auch die LA, da es weiterhin Hoch- oder Extremhoch-Risikopatienten für wiederholte kardiovaskuläre Ereignisse oder Progress geben wird, bei denen die definierten Zielwerte durch die bisherigen lipidsenkenden Therapiemaßnahmen nur unzureichend erreicht werden.

Erstmalig wird auch Lipoprotein(a) (Lp(a)) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor in den neuen ESC/ EAS-Leitlinien gesehen. Weiterhin wird in der Abklärung von kardiovaskulären Risikofaktoren auch die Bestimmung von Lp(a) empfohlen.

Bisher konnte man davon ausgehen, dass in klinischen, therapeutischen Leitlinien vor allem Ergebnisse aus klinischen Studien einflie-Ben sollten. Umso mehr erstaunt es, dass beim Lp(a) erst bei einer Konzentration von > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) ein hohes oder sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bestehen soll. Dieser Grenzwert wurde aus einer Metaanalyse entnommen, bei der der interessanten Frage nachgegangen war, um wieviel die Lp(a)-Konzentration abgesenkt werden müsse, um die gleiche Risikoreduktion wie bei der LDL-C-Absenkung um 38,6 mg/dl (1 mmol/l) zu erreichen. Es handelt sich um einen hochgerechneten Wert, der sich in keiner klinischen Studie bisher so bestätigen ließ. Im Gegensatz dazu konnte bereits 2009 die Arbeitsgruppe um Nordestgaard et al. in der dänischen Bevölkerung für Lp(a) keine Schwellenwertkonzentration finden, mit der das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (z. B. Herzin-

Bei Patienten, die an der familiären Form der Hypercholesterinämie leiden, versagen medikamentöse Behandlungsverfahren zumeist. Hier stellt die therapeutische Apherese eine sehr effektive und verträgliche Alternative dar. Bei der Kaskadenfiltration (Doppelfiltration, Lipidfiltration) wird das in einem ersten Schritt abgetrennte Blutplasma über einen zweiten Filter von hochmolekularen Substanzen wie LDL-Cholesterin und Lp(a) gereinigt und danach wieder dem Blutkreislauf des Patienten zugeführt. Damit werden insgesamt auch die rheologischen Eigenschaften (Fließeigenschaften) des Bluts und damit die Zirkulation in kleinsten Blutgefäßen positiv beeinflußt.



farkt, Schlaganfall) ansteigt. Vielmehr nimmt das kardiovaskuläre Risiko schon ab 20 mg/dl kontinuierlich zu, ab einer Lp(a)-Konzentration von > 50 mg/dl findet sich eine zunehmende, erhöhte geometrische Wahrscheinlichkeitsverteilung für kardiovaskuläre Ereignisse. Dieser Widerspruch von Ergebnissen aus Beobachtungsstudien und potentieller therapeutischer Absenkungen aus einer Metaanalyse kann zu Verwirrungen auch in der Beurteilung für Indikation zur LA führen. Fest steht, dass bei Patienten mit isoliert erhöhtem Lp(a) an der Konzentrationsgrenze von 60 mg/dl für die Indikation zur LA Behandlung keine Änderung eintritt.

Das Deutsche Lipoproteinapherese Register (DLAR)

Seit dem Jahr 2000 ist die Apheresekommission als eigenständige Untereinheit der Gerätekommission der DGfN tätig. Dieser Arbeitsgruppe gehören mittlerweile viele Mitglieder aus anderen Fachgesellschaften an. Seit 2017 wurde die Apheresekommission als eigenständige Einheit in "Kommission Therapeutische Apherese" umbenannt.

Ziel der Kommission war es zunächst, die Indikationen zu den einzelnen in Deutschland praktizierten Aphereseverfahren zu sammeln und unter Berücksichtigung der aktuellen Leitlinien von Fachgesellschaften zu aktualisieren. Aus dieser Gruppe heraus wurde u.a. 2003 der sogenannte "Apherese-Standard" der DGfN entwickelt.

Seit 2007 wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) die Indikation zur Lipoprotein-Apherese erneut auf den Prüfstand gestellt. In dieser Zeit präzisierte die Arbeitsgruppe innerhalb der Fachgesellschaften die Indikation zur Lipoprotein-Apherese, sodass neben dem S-LDL-Cholesterin als Therapieparameter zusätzlich das S-Lipoprotein (a) unter bestimmten Voraussetzungen bei Patienten mit progredienten kardiovaskulären Schäden auch vom G-BA akzeptiert wurde.

Zusätzlich forderte der G-BA eine zentrale Erfassungsstelle möglichst aller Lipoprotein-Aphereseverfahren und entsprechend behandelter Patienten. Hierzu wurde das "Deutsche Lipoproteinapherese Register" (DLAR) aufgebaut. Seit April 2012 hat das DLAR bereits mehr als 2.100 Apheresepatienten und über 48.000 Behandlungen erfasst (Stand 28.02.2021). Seit Ende 2019 ist die DGFF (Lipid-Liga) Träger und Betreiber des DLAR.

Die klinischen Ergebnisse aus dem DLAR-Register sind beeindruckend. In dem letzten Jahresbericht aus dem Jahr 2020 konnte gezeigt werden, dass wie bei der Auswertung der Pro(a)LiFe-Studie eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse von mehr als 75 % unter chronischer LA über einen Zeitraum von mehr als 7 Jahren beobachtet werden konnte. In dem DLAR kommen alle Aphereseverfahren zum Einsatz, die in Deutschland zugelassen sind: Lipidpräzipitation, Lipidfiltration, Lipidthermofiltrationsadsorption (Thermofiltration) und Lipidadsorption.

Bei der Thermofiltration handelt es sich um eine Weiterentwicklung der Lipidfiltrations- oder Doppelfiltrations-Plasmaphereseverfahren. Nach der Plasmaseparation wird das Plasma durch einen zweiten Filter geleitet, der Moleküle oder Partikel mit einer Größe von mehr als 1.500 kDa, so auch Chylomikronen remnants, Very-Low-Density-(VLDL)-, Intermediate Density-Lipoprotein (IDL), LDL-C und Lp(a), aber auch Fibrinogen zurückhält. Dieses Grundprinzip ist bei allen genannten Verfahren gleich. Allerdings wird durch die zusätzliche Anwärmung des Plasmas auf nahezu physiologische Temperaturen im Filter (ca. 37 °C) als ein weiterer Effekt genutzt: Es kommt zur Adsorption und weiterer Verdichtung der vorhandenen Lipoproteinpartikel im Filter, sodass eine verbesserte Absenkung dieser Partikel erreicht werden kann (Thermofiltration).

Wandel auch hin zur Akut-Lipoproteinapherese

Die Arbeitsgruppe Khan et al. zeigte in einer 3-monatigen Cross-Over-Studie speziell bei Lp(a)-Patienten mit stabiler Angina pectoris, dass sich u.a. bei den Patienten unter LA-Therapie Angina pectoris-Anfälle deutlich reduzierten, myokardiale Perfusionen deutlich verbesserten und sich nicht verkalkte Ablagerungen in den Carotiden signifikant zurückbildeten. Weitere Auswertungen aus dieser Studie zeigten, dass sich durch diese kurzzeitigen LA-Behandlungen die thrombotischen und fibrinolytischen Parameter verbesserten. Diese schnelle Einflussnahme auf die Klinik von Patienten ist bisher mit keinem anderen lipidsenkenden Medikament gezeigt worden. Unter diesem Aspekt sollte überlegt werden, ob nicht eine Studie aufgelegt werden sollte, bei der bei Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom neben der Gabe von Statinen auch Akut-Lipoprotein-Apherese-Behandlungen durchgeführt werden, bis die Konzentrationen des LDL-Cholesterins bzw. Lp(a) nach mindestens 2-3x LA Behandlungen

konnten gür
blick auf ei
onsverbesse
Volker J.J. Schettler
Stellv. Vorsitzender der Deutschen
konnten gür
blick auf ei
onsverbesse
der LA-bedir
LDL-C geze

Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen Nephrologisches Zentrum Göttingen

Innere Medizin, Nephrologie, Intensiv- und Notfallmedizin, Lipidologe (DGFF), Qualitätsmanagement, Hypertensiologe (DHL) An der Lutter 24, D-37075 Göttingen www.nz-goe.de

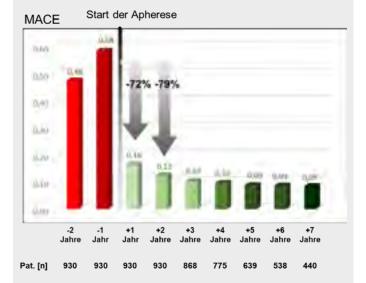
■ Weitere Informationen

Lipid-Liga e. V.
Deutsches LipoproteinaphereseRegister (DLAR)
www.lipid-liga.de
www.apherese-register.org

Meise Medizintechnik GmbH Im Gewerbepark 6 58579 Schalksmühle www.meise.com

unter 60 -70 % der LDL-Cholesterin-/ Lp(a)-Ausgangswerte abgesenkt werden. Schon früher konnten günstige Effekte in Hinblick auf eine schnelle Perfusionsverbesserung am Myokard bei der LA-bedingten Absenkung von LDL-C gezeigt werden. Wäre dann nicht basierend auf diesen Erkenntnissen eine Akut-LA bei Patienten mit Myokardinfarkt, akutem Gefäßverschluss bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) oder Apoplex in einem bestimmten Zeitfenster zu fordern?

Diese beeindruckenden klinischen Ergebnisse bei LA-Patienten scheinen im Widerspruch zu den eher mittelmäßigen durchschnittlichen LDL-C bzw. Lp(a)-Absenkungen von 30 - 35 % unter chronischer LA zu stehen. obwohl die LDL-C- und Lp(a)-Absenkungsraten unmittelbar nach den LA-Behandlungen bei mehr als 60 - 70 % liegen. Mittlerweile gibt es zahlreiche Hinweise aus Studien, die zeigen, dass LA-Verfahren per se eben nicht nur LDL-C/Lp(a) absenken, sondern erheblich in den gesamMajor coronary event-Raten (MACE) von Patienten unter chronischer Lipoproteinapheresebehandlung.



MACE = akutes Koronarsyndrom (ST-Strecken-Hebungsinfarkt (STEMI), Nicht-ST-Strecken-Hebungsinfarkt (NSTEMI)), instabile Angina pectoris (AP) oder eine der Interventionen: Bypass-Operation, perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA), Stentimplantation (Auszug aus dem DLAR-Jahresbericht 2020; Datenbankabfrage Februar 2021).

ten Inflammationsprozess der Atherosklerose eingreifen können (Sinzinger H, et al. Pleiotropic effects of regular lipoprotein-apheresis. Atheroscler Suppl. 2017;30122-127) u.a. die Reduktion von C-reaktivem Protein (CRP), Interleukin-1 α , Interleukin-6 und TNF- α . In einer weiteren Publikation fordern die Autoren Aday und Ridker, dass nicht nur die Absenkung der Lipidpartikel LDL-C und Lp(a) bei kardiovaskulären Ereignissen, sondern auch eine Therapie der atherosklerotischen Inflammationsprozesse der Atherosklerose zu erfolgen habe.

Es scheint so zu sein, dass neben der LDL-C / Lp(a) Absenkung durch die LA-Behandlung zusätzlich immunmodulierende, antiinflammatorische Effekte auf die Pathogenese der Atherosklerose anzunehmen sind (pleiotrope Effekte). Unter diesem Aspekt sind allerdings noch weitere Studien bei Patienten unter chronischer LA unter Berücksichtigung der neuesten Erkenntnisse aus den bekannten Inflammationsmodellen zu fordern.

Fazit

Nach wie vor stellen die in Deutschland zugelassenen LA-Verfahren zurzeit die optimale Therapieform in der Behandlung von Patienten mit erhöhten Lp(a)-Konzentrationen und progredienten kardiovaskulären Affektionen sowie für Patienten mit erhöhten LDL-C-Konzentration trotz maximal lipidsenkender Therapie mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko dar. Die Indikation zur Lipoprotein-Apheresetherapie bleibt auch unter Berücksichtigung neuer lipidsenkender Medikamente und Leitlinien in der Behandlung von Dyslipidämien unverändert bestehen. Diese lipidsenkende Therapieform führt nicht nur zur Absenkung von LDL-C und Lp(a), sondern wirkt zusätzlich antiinflammatorisch, antiatherogen und antithrombogen.

Literatur beim Verfasser

Sicca-Syndrom

Das Trockene Auge – eine multifaktorielle Erkrankung

Schätzungen zufolge leiden in Deutschland bis zu 15 Millionen Menschen unter den Symptomen eines trockenen Auges (Sicca-Syndrom), einer ernstzunehmenden Benetzungsstörung der Augenoberfläche. Dabei handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die eine ständige Behandlung erfordert. 60 % der Patienten fühlen sich durch die Beschwerden dieser multifaktoriellen Erkrankung der Augenoberfläche im täglichen Leben sehr belastet; bei 40 % der Betroffen ist die Arbeitseffizienz eingeschränkt. Durch veränderte Lebensbedingungen (z. B. Computerarbeit, klimatisierte Büros) aber auch aufgrund der demographischen Entwicklung ist weiterhin mit einem deutlichen Anstieg von betroffenen Patienten zu rechnen.

Der Betroffene kann das Sicca-Syndrom in erster Linie durch das Auftreten der typischen Symptome wie brennende, juckende, kratzende Augen sowie ein Trockenheits- und Sandkorngefühl erkennen. Häufig sind auch die Lider geschwollen und/oder die Lidränder entzündet. Allgemein ist das Auge besonders empfindlich zum Beispiel gegen äußere Einflüsse wie spezifische Allergene, Luftzug, Rauch oder Licht. Oftmals berichten deshalb auch Patienten über einen vermehrten Tränenfluss und können die Diagnose "Trockenes Auge" nicht nachvollziehen.

Der Tränenfilm

Der Tränenfilm schützt die empfindliche Hornhaut, die Bindehaut und die Innenseite der Augenlider nicht nur vor dem Austrocknen und vor schädlichen Substanzen oder Fremdkörpern; er versorgt die Hornhaut gleichzeitig mit Sauerstoff und anderen, für die Zellen lebenswichtigen Nährstoffen. Als Schmierstoff erleichtert der Tränenfilm zudem den Lidschlag. Darüber hinaus enthält die Träne Antikörper aus dem körpereigenen Immunsystem und hat somit die lokale Abwehrfunktion für eindringende Fremdsubstanzen inne. Die Träne besteht nicht einfach aus "salzigem Wasser", sondern aus drei unterschiedlichen Schichten, deren komplexes Zusammenspiel für die reibungslose Aufgabenerfüllung die Grundvoraussetzung ist:

Direkt auf der Augenoberfläche liegt die Muzinschicht, eine dünne Schleimschicht, die dafür sorgt, dass die, an sich Wasser abstoßende Hornhaut, überhaupt erst benetzbar wird. Die Muzine werden in den schleimbildenden Drüsenzellen der Augenbindehaut (Becherzellen) und der Hornhaut gebildet. In der Mitte befindet sich die wässrige Phase, die zur Befeuchtung, zur Ernährung und zum Schutz der Hornhaut dient. Sie besteht aus Wasser und enthält die zur Ernährung und Keimabwehr erforderlichen Stoffe wie beispielsweise Proteine, Vitamine und Elektrolyte. Die Basisproduktion von zwei Millilitern wird von den sogenannten Hilfsträ-

nendrüsen in der Bindehaut der Augenlider des Auges übernommen. Wird das Auge gereizt (und beim Weinen) wird die Produktion in der Haupttränendrüse seitlich oberhalb des Auges auf mehr als das Hundertfache gesteigert.

Den Abschluss nach außen bildet die physiologisch sehr wichtige Lipidschicht: ein dünner Fettfilm. Diese Lipidschicht wird von den sogenannten "Meibomschen Drüsen" im Ober- und Unterlid gebildet. Dort werden die fettigen Sekrete durch Öffnungen auf den inneren Lidrand abgegeben. Ist die Fettschicht intakt, reduziert sie die Verdunstung der Tränenflüssigkeit um 90 - 95 %. Außerdem verleiht die Lipidschicht dem Tränenfilm die nötige Stabilität und Konsistenz, verhindert ein Überlaufen der Tränenflüssigkeit über den Lidrand und sorgt für eine glatte Oberfläche des Tränenfilms, die für eine gute Sehqualität wichtig ist. Dieser Verdunstungsschutz ist auch ein Schutz gegen mechanische und entzündliche Irritationen und bildet eine antibakterielle Barriere.

Eine weitere mögliche Ursache können aber auch Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber



Trockene Augen können das Leben der Betroffenen erheblich beeinträchtigen Fast 1,4 Milliarden Menschen weltweit leiden an Symptomen des Trockenen Auges¹ Die Beeinträchtigung der Lebensqualität Betroffene berichten 3x mal häufiger über durch trockene Augen ist **vergleichbar mit** Probleme im Alltag als Menschen ohne Symptome des Trockenen Auges² der Beeinträchtigung durch andere Leiden

allergenen Substanzen (z. B. Pollen, Tierhaaren, Chemikalien, Kosmetika, Hausstaub oder auch bestimmten Medikamenten) sein. Da sich eine Allergie mit ähnlichen Beschwerden wie ein trockenes Auge zeigen kann, ist die Unterscheidung zwischen trockenen und allergisch bedingt gereizten Augen für den betroffenen Patienten oftmals schwierig. Trockene, brennende, juckende oder tränende Augen sowie das Gefühl, Sand in den Augen zu haben, sind grundsätzlich Symptome eines gereizten Auges, deren Ursache unbedingt beim Augenarzt abgeklärt werden sollte. Bei den meisten Patienten ist diese Symptomatik zwar als harmlos zu bewerten, die Betroffenen fühlen sich jedoch im Alltag eingeschränkt und durch das Trockene Auge massiv belastet.

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 guälende Symptomatik der Patienten lindern. Altbekannte und neue Substanzen, auf synthetischer oder naturidentischer Basis, ermöglichen eine gute lokale Behandlung des trockenen Auges. Insbesondere die Hyalu-

Die unerfüllten Bedürfnisse der Betroffenen zu erkennen und darauf einzugehen, sind Schlüsselfaktoren für Ihren Erfolg Betroffene mit mittelschweren, häufigen Symptomen des Trockenen Auges benötigen ein schnell wirksames Produkt zur Linderung Betroffene mit mittelschweren, chronischen Symptomen des Trockenen Auges brauchen Sie, um das richtige Mittel für eine lang anhaltende Linderung zu finden Chirurgie-Patienten benötigen ein Mittel, das die Symptome des Trockenen Auges nach Operationen lindert

ronsäure - eine bestens verträgliche, altbewährte - sogar körpereigene Substanz - wird schon lange erfolgreich beim trockenen Auge eingesetzt. Die feuchtigkeitsbindende Substanz erfüllt aufgrund ihrer wasserbindenden Eigenschaften einige bedeutsame Aufgaben. Eine zusätzliche Schutzfunktion kann durch den Inhaltsstoff Hydroxy-Propyl-Guar (HP-Guar) erzielt werden, der die Muzinschicht des Tränenfilms imitiert und sehr gut an der Augenoberfläche haftet. Bei einem schwereren Verlauf der Erkrankung und abhängig von der individuellen Diagnose stehen auch Augencremes oder Gelformulierungen für eine langanhaltende Versorgung (z. B. über Nacht) zur Verfügung. Konservierungsmittel-freien Präparaten sollte der Vorzug gegeben werden. Patienten mit bereits geschädigter Hornhaut oder dem Beschwerdebild des "Trockenen Auges" reagieren auf Konservierungsmittel besonders empfindlich. Bei bakteriellen entzündlichen Prozessen muss ein lokal verabreichtes Antibiotikum verordnet werden. Bisweilen ist auch der gezielte Einsatz von Cortison sinnvoll und medizinisch indiziert. Die Therapie ist immer von der individuellen Diagnose und den Grunderkrankungen des jeweiligen Patienten abhängig.

Körperliche Grunderkrankungen als Ursache des trockenen Auges

Bei zunehmend chronisch-entzündlichen Prozessen ist das Auge selten isoliert erkrankt. Vielmehr ist das Auge auch oftmals ein Symptom für zugrundeliegende Erkrankungen des Gesamtorganismus. Dies wird belegt durch die Immunforschung, die aufgezeigt hat, dass die Bindehaut des Auges als ein vernetzter Bestandteil des allgemeinen Schleimhaut-Immunsystems zu betrachten ist. Die Augenoberfläche hat gemeinsam mit den anderen Schleimhäuten des Magen-Darm-Trakts, des Atemsystems und des Urogenitaltrakts viele (Abwehr-) Gemeinsamkeiten. Über die lymphatischen Bahnen besteht eine enge Verbindung zwischen den verschiedenen Schleimhäuten im menschlichen Körper, was selbstverständlich auch die Bindehaut des Auges einschließt. Hierdurch erklärt sich, warum das - für den Patienten scheinbar vollkommen unabhängige - trockene Auge mit vielen anderen systemischen Grunderkrankungen (siehe Tabelle) einhergehen kann. Vergegenwärtigt man sich die vielfältigen Aufgaben und die Zusammensetzung des Tränenfilms, so wird schnell deutlich, dass es sich beim "Trockenen Auge" um eine hochkomplexe Erkrankung handelt. Auch Störungen im Hormonsystem (Östrogen-/Progesteron-Mangel in der Menopause oder im Menstruationszyklus) sowie das Tragen von Kontaktlinsen können das "Trockene Auge" ursächlich bedingen oder die Symptomatik verschlimmern. Oftmals ist hier der geschulte Augenarzt der erste und sicherste Diagnostiker, der den Patienten zum entsprechenden Facharzt überweisen wird.

Tränenproduktionsstörungen im Rahmen autoimmuner Systemerkrankungen

- rheumatoide Arthritis
- Lupus erythematotes
- Sklerodermie u. u.
- Sjögren-Syndrom
- Nervenschädigungen

Tränenproduktionsstörungen bei Hauterkrankungen

- Ekzeme
- Neurodermitis
- Schuppenflechte
- Rosacea

Das Phänomen der paradoxen Tränen

Die meisten Patienten assoziieren mit der Diagnose "Trockenes Auge" ausschließlich einen Mangel an Tränenflüssigkeit. Epidemiologische Studien der letzten Jahre haben aber gezeigt, dass lediglich bei einem geringen Teil der Patienten ein Mangel an Tränenflüssigkeit bzw. der wässrigen Schicht im Tränenfilm als Auslöser der Beschwerden zu diagnostizieren war (verminderte Tränenproduktion). Stattdessen kann bei fast 80 % der Betroffenen eine Störung der Lipidschicht (Fettschicht) dingfest gemacht werden. Bei diesen Patienten bilden die Tränendrüsen grundsätzlich genügend Flüssigkeit, ohne intakte Fettschicht jedoch reißt der vorhandene Tränenfilm zu schnell auf und es verdampft mehr Tränenflüssigkeit als beim gesunden Auge (vermehrte Verdunstung). So erklärt sich auch das Phänomen der paradoxen Tränen beim sog. "Trockenen Auge". Der Tränenfilm ist nicht stabil genug; es fehlt die abschließende fetthaltige Lipidschicht, die Tränen kippen über die Lidkante und die Hornhaut trocknet aus. Das Endstadium beider Formen des "Trockenen Auges" ist eine Entzündung der Augenoberfläche. Die Verringerung des Tränenfilms führt durch die lokale Austrocknung zu einer konstanten mechanischen Belastung der Zellen der Augenoberfläche. Die dadurch verursachten Hornhautdefekte begünstigen eine vermehrte Besiedlung mit Bakterien und anderen pathogenen Keimen. Darauf reagiert das Immunsystem in der Schleimhaut, indem es versucht, die Mikroorganismen zu beseitigen. In Folge dessen kommt es zur Entzündung, die sich durch rote ggf. tränende Augen manifestiert.

Differentialdiagnose und Therapie

Unterschiedliche diagnostische Möglichkeiten erlauben eine sichere Differentialdiagnose und die Festlegung des jeweiligen Entzündungsgrades der Augen. Die genaue Untersuchung der Lidkanten und der Bindehaut (Hornhautfärbung mit gelbem Farbstoff) sind essentiell. Wichtige zusätzliche Maßnahmen sind die Überprüfung von Tränenlaufzeit und Tränenmenge. Mit dem sog. "Schirmer-Test" kann die Menge der wässrigen Tränenflüssigkeit bestimmt werden.

Das Krankheitsbild wird in die hypovolämische Form, die häufigere evaporative Form sowie in Mischformen unterteilt. Bei der hypovolämischen Form wird zu wenig Tränenflüssigkeit produziert; bei der evaporativen Form verdunstet der wässrige Anteil zu schnell, weil der Lipidanteil zu gering ist. Als Haupttherapie zur Behandlung des trockenen Auges werden von DEWS II künstliche Tränen empfohlen - dadurch soll der Tränenfilm stabilisiert und der Mangel an Feuchtigkeit beziehungsweise Lipiden ausgeglichen werden. Je nach Krankheitsbild stehen dafür wässrige oder lipidhaltige Präparate zur Verfügung. Mit Systane® COMPLETE ist ein Tränenersatzpräparat auf dem deutschen Markt, das erstmals die HP-Guar-Technologie und die Nano-Lipid-Technologie kombiniert. HP-Guar, ein biokompatibles modifiziertes Guarkernmehl mit hoher Viskosität, dient als Gelbildner und hält aufgrund der Gitternetzstruktur der Moleküle die körpereigene Tränenflüssigkeit sowie weitere Tränenersatzstoffe auf der Oberfläche des Auges fest. Gleichzeitig steigen Lipidtropfen in Nanogröße an die Oberfläche des Tränenfilms auf und stabilisieren so Lücken im Tränenfilm. In klinischen Studien wurde eine 8-stündige Linderung bei allen Formen des Trockenen Auges nachgewiesen.

Grundsätzlich ist es wichtig zu betonen, dass es nicht die Therapie gibt, die für jeden Patienten geeignet ist. Oft müssen viele Wege zum Erfolg beschritten werden. Beim Trockenen Auge handelt es sich um ein chronisches und vielschichtiges Leiden, das einer Langzeittherapie bedarf. Bekannte Störfaktoren (Klimaanlagen, überheizte Räume, Gebläse, Rauch) sind abzustellen, Brillengläser sollten optimiert werden (verborgene Weitsichtigkeit).

Die langfristige Substitution der Tränenflüssigkeit durch Tränenersatzmittel/künstliche Tränen stellt den Grundpfeiler einer jeden Therapie dar. Für jede Phase des Tränenfilms gibt es entsprechende Tränenersatzmittel. Durch die bessere Gleitfunktion wird eine mechanische Belastung an der Augenoberfläche vermieden. Die Therapie des "Trockenen Auges" richtet sich zunächst danach, welche Phase des Tränenfilms betroffen ist. Bei Patienten mit Störungen der Lipidphase sind Präparate empfehlenswert, die ganz gezielt diese Schicht des Tränenfilms substituieren. Neuerdings werden hier sehr wirkungsvoll Nano-Lipide eingesetzt. Eine längere Verweildauer des Tränenfilms auf der Augenoberfläche wird durch den lang bewährten Wirkstoff "Hyaluronsäure" erreicht. Nachdem neben der hohen Wasserbindungskapazität auch zellschützende und regenerative Eigenschaften nachgewiesen wurden, ist die Hyaluronsäure aus der Therapie nicht mehr wegzudenken. Bei schwerer Symptomatik ist ggf. eine zusätzliche Regeneration der Hornhaut mit dem Wirkstoff "Dexapanthenol" oder mit Vitamin-A-Augensalbe zu erwägen. Präparate, die die wasserspeichernden und viskoelastischen Eigenschaften von Hyaluronsäure sowie die mukoadhäsiven Eigenschaften von HP-Guar kombinieren, können eine Schutzwirkung im Vergleich zu Einzelpolymerformulierungen noch wesentlich verstärken, da die Oberflächenretentionszeit erhöht wird. Bei einer bakterienbedingten Lidrandentzündung sollten lokale Antibiotika eingesetzt werden.

Obwohl eine ursächliche Heilung des trockenen Auges noch nicht möglich ist, können die Symptome bei stadiengerechter Therapie weitgehend gelindert werden.

■ Augenarztpraxis Wienhues und Kollegen Mackebenstraße 8 33647 Bielefeld

www.augenarzte-bielefeld.de

- Augen-Diagnostikzentrum-OWL 33649 Bielefeld Ummelner Straße 2 www.adz-owl.de
- Weitere Informationen

www.de.alcon.com Trockene Augen Selbsttest http://systane-de.myalcon.com

Menstruationszyklus-Monitoring

Digitale Anwendungen



Immer mehr Frauen möchten ihren Körper besser kennenlernen, die fruchtbaren Tage sicher erkennen können und wünschen sich eine hormonfreie Verhütung. Dafür greifen sie häufig auf die zahlreich zur Verfügung stehenden digitalen Anwendungen (Apps) zurück, um ihren Menstruationszyklus aufzuzeichnen. Unter den kostenfreien und kostenpflichtigen Apps gibt es sogenannte Prognose-Apps und NFP-Apps mit und ohne zusätzliche Tools. Anwenderinnen sollten eine App nutzen, für die wissenschaftlich validierte Studien vorliegen.

Der Menstruationszyklus

Die hormonellen Lebensphasen einer Frau sind in die präpubertäre (infantile) Phase, die reproduktive (fertile) Phase und die postmenopausale Phase unterteilt. Mit der Menarche, der ersten Periodenblutung, tritt die junge Frau in die reproduktive (fertile) Phase ein. Auch wenn in den ersten Jahren der Menstruationszyklus noch sehr unregelmäßig sein kann, pendelt er sich im Verlauf auf einen durchschnittlich 28-tägigen Menstruationszyklus ein. Der Zyklus wird in eine Follikel- und eine Lutealphase unterteilt. In der Follikelphase werden aus der Hypophyse die Gondatropine FSH (follikelstimulierendes Hormon) und LH (Luteotrophes Hormon) ausgeschüttet, die am Ovar die Follikelreifung vom Primär- über den Sekundär- bis zum Tertiärfollikel, dem sprungreifen Follikel, stimulieren. In den Granulosazellen der Follikel wird Östradiol gebildet und sezerniert, das wiederum zur Zyklusmitte den LH-vermittelten Eisprung triggert. Nach dem Eisprung verändert sich der Follikel zu dem sogenannten Gelbkörper und die Granulosazellen wandeln sich zum größten Teil in Theka-Lutein-Zellen um, die v.a. Progesteron bilden und sezernieren. Außerdem werden in den Theka-Lutein-Zellen Androgene und weitere Prohormone (z. B. IGF oder Inhibin) sezerniert. Progesteron führt dazu, dass sich das Endometrium sekretorisch umwandelt und für die Einnistung des Embryos vorbereitet wird. Wenn es nicht zu einer Schwangerschaft kommt, dann atrophiert der Gelbkörper, die Hormonproduktion der Theka-Lutein-Zellen nimmt ab, so dass es zu einer Abstoßung des Endometriums durch den Hormonverlust kommt und die Menstruationsblutung einsetzt. Wenn eine Schwangerschaft ein-

tritt, wird durch das hCG (humane Choriongonadotropin) der Gelbkörper erhalten und die Progesteronbildung und -Sezernierung wird fortgeführt, so dass es nicht zu einer Menstruationsblutung kommt und die Schwangerschaft sich weiterentwickelt. Neben der Follikelreifung, dem Eisprung und der Umwandlung des Endometriums werden weitere Körperfunktionen durch die unterschiedlichen Hormonserumlevel beeinflusst.

Cervix uteri und Mukus

Der Mukus (Schleimpfropf am Zervikalkanal) wird von den Drüsen (Glandulae cervicales) des Gebärmutterhalses (Cervix uteri) gebildet. Durch die ansteigenden Östradiollevel in der Follikelphase verändert sich der Mukus aus der Cervix uteri sichtbar: Das Volumen erhöht sich, er wird hell und klarflüssig. Des Weiteren begünstigt er die Kapacitation der Spermien und ist für diese gut passierbar. Der äußere Muttermund öffnet sich leicht und wird weicher. Diese Veränderung des Cervialmukus beginnt circa 3-4 Tage vor der Ovulation und hält bis circa einen Tag nach der Ovulation an. Durch den Progesteroneinfluss in der Lutealphase wird der Mukus wieder dickflüssiger, geringer an Volumen und schlechter passierbar für die Spermien. Dadurch wird die Kapacitation für die Spermien nicht mehr begünstigt. Diese Veränderungen können von jeder Frau mit etwas Übung leicht beobachtet und zugeordnet werden.

Körpertemperatur

Progesteron wirkt zentral über den Hypothalamus auf die Temperaturregulation ein und führt zu einer



Prof. Dr. med. Katharina Hancke

Erhöhung der Körperkerntemperatur um circa 0,3 - 0,5°C ab der Ovulation. Um die Temperatur mit einem Thermometer korrekt zu messen, sollte die Messung in den frühen Morgenstunden direkt nach dem Aufwachen erfolgen. Die Frau sollte vor der Messung weder zur Toilette gegangen sein noch etwas zu sich genommen haben. Schichtdienst beeinflusst die Temperaturmessung ungünstig.

Natürliche Familienplanung

Die natürliche Familienplanung (NFP) ist eine Methode, die sowohl für die Verhütung als auch für das Erzielen einer Schwangerschaft genutzt werden kann. Um diese Methode sinnvoll nutzen zu können, müssen die oben genannten hormonellen Veränderungen und die damit einhergehenden Veränderungen der Körperfunktionen während des Menstruationszyklus bzw. vor und nach dem Eisprung bekannt sein. Da die Eizelle nur 12-24h nach dem Eisprung befruchtet werden kann und die Spermien circa 3-5 Tage im Körper der Frau überleben können, sind die Chancen für eine Schwangerschaft ab ungefähr 5 Tagen vor dem Eisprung und ungefähr 24h nach dem Eisprung am größten. Die sogenannte "Sensi-Plan-Methode" (eine Kombination aus intensiver Körperwahrnehmung und Fruchtbarkeitsbeobachtung) der Sektion "Natürliche Familienplanung" basiert auf einem Anwendertraining (fertility awareness training), um gezielt die Veränderungen des Cervicalmukus und der Temperatur festzustellen bzw. zu messen und dadurch die fruchtbaren Tage im Vorfeld bestimmen zu können. P Frank-Herrmann et al konnten 2017 zeigen, dass die Schwangerschaftsrate bei Frauen, die ein fertility awareness-Training erhielten, höher war als bei Frauen, die dieses Training nicht erhielten. Mit dem Fertilitätsset OT 80 lassen sich diese fruchtbaren Tage einfach ermitteln. Mittels Hormonteststreifen werden FSH und LH im Urin gemessen und in der "Pearl Fertility" App analysiert. Damit gelingt eine exakte und frühe Vorhersage der Fertilität. Da leichte Temperaturschwankungen und andere Merkmale keinen Einfluss auf das Testergebnis nehmen, ist die Anwendung auch für Frauen mit unregelmäßigem Zyklus möglich.

Fertility-Apps

Inzwischen werden viele digitale Apps zur Bestimmung der fruchtbaren Tage ("fertility apps") aber auch zur Verhütung angeboten. Bei der Beurteilung zur Wirksamkeit und Sicherheit der verschiedenen Apps ist es wichtig auf die jeweilige Methode zu achten, die angewendet wird. Dabei werden reine Prognose-Apps von NFP-Apps unterschieden. Weiterhin stehen auch optimierte Apps zur Verfügung, die anhand von zusätzlichen Tools (Temperturmessung, Urin-Teststreifen) den Zyklus überwachen. Wie die Apps tatsächlich den Eisprung messen oder berechnen, wird allerdings häufig in den Anwendungsinformationen nicht angegeben.

Studienteilnehmerinnen gesucht

Fertility-App-Studie zu Schwangerschaftschancen durch Messung von LH und FSH im Urin

Für diese Studie sollen LH und FSH im Urin mittels Urin-Teststreifen über den gesamten Zyklus täglich gemessen und die Ergebnisse aufgezeichnet werden. Die digital vorhergesagte Ovulation wird durch eine Ultraschall-Untersuchung vor und nach der Ovulation überprüft. Insgesamt soll zunächst in 3 aufeinanderfolgenden Monaten die Ovulation bestimmt werden. Die Studie ist aktuell noch offen und schließt Frauen zwischen 18 und 42 Jahren ein, die keine Kont-

razeptiva nehmen und keinen unerfüllten Kinderwunsch haben. Die Studienzentren befinden sich in Ulm (UniFee Ulm) und in München (TU München). Eine örtliche Nähe der Studienteilnehmerinnen würde sich anbieten.

(https://colorimetrix.com/study/).



Das Fertilitätsset OT 80 "pearl by Beurer" unterstützt den Kinderwunsch mittels Hormonanalyse. Das Set besteht aus 30 Hormonteststreifen und 2 Schwangerschaftstests und ermöglicht in der Kombination mit der "Pearl Fertility" App den Eisprung sowie den fruchtbaren Zeitraum individuell vorherzusagen. Getestet werden die beiden wichtigsten Fruchtbarkeitshormone: das follikelstimulierende Hormon (FSH), welches hauptsächlich bei der Ei-





zellreifung gebildet wird und das luteinisierende Hormon (LH), das mit dem Eisprung im Körper ausgeschüttet wird. Es ist mit dem OT 80 möglich, beide Hormone mit einer Genauigkeit von 99 Prozent mit den Teststreifen unabhängig voneinander zu ermitteln. Die Messung erfolgt täglich im Morgenurin. Getestet werden die beiden Hormone von Beginn des Zyklus an, bis nach dem ermittelten Eisprung. Somit kann ein Hormonprofil individuell und für den jeweiligen Zyklus erstellt werden. Die Auswertung ist unkompliziert über die Kamera des Smartphones und die "Pearl Fertility" App möglich. Die App visualisiert nicht nur ein persönlich auf die Anwenderin zugeschnittenes Hormonprofil, sondern gibt auch eine Echtzeit-Information zum Zyklus und zum Fruchtbarkeitsfenster. Das Fertilitätsset OT 80 sowie die "Pearl Fertility" App sind zugelassene Medizinprodukte.

Prognose-Apps

Diese Apps basieren auf der Kalendermethode, bei der die Frau ihre Menstruationstage einträgt. Auf Grund der Eintragungen errechnet die App (Methode der künstlichen Intelligenz = artificial intelligence= AI) eine Vorhersage für die nächste Periodenblutung. Auf Basis dieser Information und der Annahme, dass die fruchtbaren Tage ungefähr 12 - 14 Tage vor der Menstruationsblutung eintreten, werden die fruchtbaren Tage für den jeweiligen Zyklus errechnet. Wichtig ist, dass die Qualität der Vorhersage mit Anzahl der Eintragungen (ideal ≥ 12 Monate) und der Regelmäßigkeit des Zyklus steigt. Die meisten Apps geben allerdings keine Information über die Art der Al für die Errechnung der Ovulation bzw. des fertilen Fensters.

Eine 2018 (Johnson et al) publizierte Studie (n=768) untersuchte die Vorhersage dieser Prognose-Apps, in dem die Angabe der App mittels Kalendermethode mit urinär gemessenem LH korreliert wurde. Die verschiedenen Apps prognostizierten ein fertiles Fenster von 4 – 12 Tagen; die Ovulation wurde in nur 17 – 21 % korrekt vorhergesagt. (Um so länger die Zeit des fertilen Fensters, desto größer die Wahrscheinlichkeit, dass der Zeitpunkt der tatsächlichen Ovulation eingeschlossen ist.) Interessanterweise hatten nur 15 % der Teilnehmerinnen tatsächlich einen 28-tägigen Zyklus, >70 % der Teilnehmerinnen hatten einen 25 – 30-tägigen Zyklus. Bei Frauen mit einem 28-tägigen Zyklus erfolgte die Ovulation am häufigsten am 16. Tag des Zyklus (range Tag 11-20).

NFP-Apps kombiniert mit unterschiedlichen Tools

NFP Apps kombinieren die Kalendermethode mit der Temperaturmethode und der Beobachtung des Cervikalmukus. Wissenschaftliche Untersuchungen gibt es lediglich zur Anwendung der SensiPlan Methode (siehe oben).

Die Methode des NFP wird aktuell auch mit verschiedenen zusätzlichen Tools angeboten. Zum Beispiel gibt es Uhren oder Armbänder, die eine Temperaturmessung integrieren, oder auch Apps, die in Kombination mit Urin-Tests verwendet werden. Hierzu publizierte randomisierte kontrollierte Studien (RCT) sind zwar aktuell noch selten, rücken allerdings immer mehr in den Fokus und es werden zukünftig weitere Ergebnisse erwartet. Für die "Pearl Fertility" App wird zu den bereits bestehenden Studien aktuell eine erweiterte klinische Studie durchgeführt.

In einer aktuellen Beobachtungsstudie (Zhu et al 2021) wurde die Validität der kontinuierlichen nächtlichen Temperaturmessung mittels eines Armbandes mit einer oralen einmaligen morgendlichen Temperaturmessung verglichen und die Ovulation durch einen LH-Urintest überprüft. Für diese Studie konnten 193 Zyklen von 55 Frauen untersucht werden. Diese Studie zeigte eine höhere Sensitivität (0,62) für die kontinuierliche Messung als für die einmalige Messung (0,23), allerdings war der Temperaturanstieg in nur 54,9 % zeitgleich mit dem Anstieg von LH im Urin und in nur 20,2 % bei einer einmaligen Messung. Ein falsch negatives Ergebnis für die Ovulation wurde bei der kontinuierlichen Temperaturmessung zwar nur in 33,2 % im Vergleich zur Einmalmessung in 67,9 % festgestellt, ist somit aber denkbar ungenügend für die Verhütung einer Schwangerschaft. Aktuell liegt eine erste wissenschaftliche Studie zu einer Urintest-basierten Fertility-App vor: Diese Studie (2021 Johnson et al) untersuchte die Chancen auf eine Schwangerschaft, wenn Frauen eine App kombiniert mit einem Urintest auf LH und estrone-3-glucuronide/E3G [ein Abbauprodukt von Östradiol, das über Urin ausgeschieden wird]) nutzten, im Vergleich zu Frauen, die diesen Urintest nicht verwendeten. Von den über 800 Frauen konnten nach Ausschlusskriterien und drop-outs insgesamt 383 Frauen für die Testgruppe und 403 Frauen für die Kontrollgruppe gewonnen werden. Nach zwei Zyklen Beobachtungszeit waren 36,2 % der Frauen in der Testgruppe und nur 28,4 % der Frauen in der Kontrollgruppe schwanger, obwohl die Frauen in der Kontrollgruppe häufiger Geschlechtsverkehr hatten als die Frauen in der Testgruppe.

Ausblick

Obwohl der Menstruationszyklus wissenschaftlich bereits gut untersucht ist, können viele der digitalen Anwendungen den Eisprung noch nicht so valide vorhersagen, wie es sich viele Frauen wünschen bzw. von den Apps erwarten. Nichtsdestotrotz liefern die bisher publizierten Daten wertvolle Informationen. Kombinierte Apps mit unterschiedlichen Tools sind bei korrekter Anwendung zuverlässiger als Prognose Apps. Allerdings muss bei der Interpretation dieser Daten immer darauf geachtet werden, dass Frauen mit Kinderwunsch ggf. auch bisher unerfülltem Kinderwunsch eingeschlossen werden und somit ein Selektionsbias vorliegt. Dies gilt natürlich auch für die Studien, die digitale Anwendungen mit verschiedenen Tools (Temperaturmessung oder Urin-Tests) kombinieren. Günstig wäre es, wenn zukünftige Studien nicht nur Frauen mit Kinderwunsch einschließen würden, sondern den Zyklus bei Frauen ohne Kinderwunsch aber auch ohne Kontrazeptionswunsch untersuchen würden. Erst dann können voraussichtlich valide Daten zu den positiven und negativen Vorhersagewerten von Fertility Apps erwartet werden. Die bisherigen Tools am Markt können Paare aber sinnvoll bei der Familienplanung unterstützen – auf natürliche Weise und auch bei unregelmäßigem Zyklus.

Literaturhinweise

Arch Gynecol Obstet. 2017 Apr;295(4):1015-1024. doi: 10.1007/s00404-017-4294-z. Epub 2017 Feb 9. Natural conception rates in subfertile couples following fertility awareness training P Frank-Herrmann 1, C Jacobs 2, E Jenetzky 3, C Gnoth 4, C Pyper 5, S Baur 4, G Freundl 4, M Goeckenian 6. T Strowitzki 2Affiliations expand PMID: 28185073 DOI: 10.1007/s00404-017-4294-z

Sarah Johnson, Lorrae Marriott & Michael Zinaman (2018) Can apps and calendar methods predict ovulation with accuracy?, Current Medical Research and Opinion, 34:9, 1587-1594, DOI:

10.1080/03007995.2018.1475348

JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH Volume 29, Number 1, 2020 Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/jwh.2019.7850 Increased Likelihood of Pregnancy Using an App-Connected Ovulation Test System: A Randomized Controlled Trial Sarah Johnson, PhD.1 Joseph B. Stanford, MD.2 Graham Warren, PhD,1 Sharon Bond, BSc,1 Sharon Bench-Capon, MSc,1 and Michael J. Zinaman, MD3

Zhu TY, Rothenbühler M, Hamvas G, Hofmann A, Welter J, Kahr M, Kimmich N, Shilaih M, Leeners B, The Accuracy of Wrist Skin Temperature in Detecting Ovulation Compared to Basal Body Temperature: Prospective Comparative Diagnostic Accuracy Study, J Med Internet Res 2021;23(6):e20710, doi: 10.2196/20710, PMID: 34100763

- Prof. Dr. med. Katharina Hancke Leitung UniFee und stellvertretende Klinikdirektorin Universitätsfrauenklinik Ulm UniFee - Universitäres Kinderwunsch- und Hormonzentrum Prittwitzstraße 43 89075 Ulm www.unifee-ulm.de https://colorimetrix.com/study
- Weitere Informationen

BEURER GmbH Soeflinger Strasse 218 89077 Ulm www.beurer.com

www.beurer-shop.de/info/ pearl-by-beurer/

Akutbehandlung epileptischer Anfälle im Kindesalter

Prähospitale Möglichkeiten

4-10 % aller Kinder und Jugendlichen erleiden einen epileptischen Anfall. Die Inzidenz epileptischer Anfälle beträgt etwa 60-90/100.000 mit einem großen Anteil fiebergebundener epileptischer Anfälle; 3-4 % aller Kinder erleiden einen fiebergebundenen epileptischen Anfall. Prähospital zählen fiebergebundene Anfälle nach Atemnot zu den häufigsten Notfällen im Kindesalter. In der Regel sistiert ein Grand mal Anfall in > 90 % der Fälle innerhalb von 3 Minuten. Epileptische Anfälle mit einer Dauer von länger als 5 Minuten enden i.d.R. nicht mehr spontan, sondern drohen in einen lebensgefährlichen Status epilepticus überzugehen und sind somit ein absoluter Notfall.

Je später ein epileptischer Anfall effektiv unterbrochen wird, desto schwieriger wird die Anfallsbeendigung. Eine Erklärung ist das sog. "Rezeptor-Trafficking" - mit zunehmender Anfallsdauer kommt es zu Rezeptorveränderungen. GABA-Rezeptoren werden heruntergeregelt, NMDA-Rezeptoren hochgeregelt mit der Folge, dass Benzodiazepine nicht mehr effektiv wirken können. Je früher behandelt, desto schneller ist der Anfall unterbrochen. Benzodiazepine durchbrechen den epileptischen Anfall innerhalb der ersten 15 Minuten nach Anfallsbeginn zu 96 % - wird die Akutmedikation aber erst später als 15 Minuten verabreicht, so gelingt eine Anfallsunterbrechung nur noch in 57 % der Fälle.

Vorgehen beim epileptischen Anfall

Die erste Massnahme bei einem epileptischen Anfall ist immer die Herstellung einer sicheren Umgebungssituation.

Mögliche Abfälle der Sauerstoffsättigung im Rahmen prolongierter Anfälle, die auch mal über das Ende des Anfalls andauern können, sind selbstlimitierend. Bei geschlossenen Augen auch an nicht epileptische psychogene Anfälle denken.

Medikamentöse Intervention

Epileptische Anfälle, die länger als fünf Minuten dauern, stellen einen potentiell lebensbedrohlichen Notfall dar, der schnell, zuverlässig und sicher behandelt werden muss. Das Hinauszögern medikamentöser Maßnahmen kann zu permanenten neurologischen Folgen bis hin zum Tod führen. Jedes Kind, das aktiv länger als fünf Minuten krampft, sollte medikamentös behandelt werden. Es wird nur der akute epileptische Anfall behandelt, wenn ein Anfall sistiert, ist er zu Ende und muss nicht mehr medikamentös unterbrochen werden. Die prophylaktische Gabe eines Akutmedikamentes ist nicht indiziert! Im Rahmen bestimmter Epilepsiesyndrome wie z. B. dem Dravet-Syndrom dauern epileptische Anfälle, gerade wenn sie fiebergetriggert sind, häufig lange, so dass hier die Empfehlung besteht, nicht 5 Minuten oder auf ein spontanes Ende des Anfalls zu warten, sondern direkt medikamentös zu intervenieren. Das gleiche gilt für das Rezidiv eines fiebergebundenen Anfalls, wenn der erste fiebergebundene Anfall ein prolongierter Anfall war, da ein deutlich erhöhtes Risiko für einen erneuten prolongierten Anfall besteht.

Benzodiazepine haben sich zur akuten prähospitalen Anfallsunterbrechung als Akutmedikation sehr bewährt. Sie verstärken die antikonvulsive Wirkung des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA), einem wichtigen Hemmstoff des ZNS. Als Verabreichungsfor-

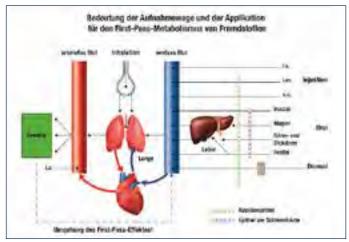


Abb. 1: First-Pass-Metabolismus in Abhängigkeit der Applikation

men sind die rektale, orale, bukkale, nasale, intramuskuläre, intravenöse und intraossäre Applikation verfügbar. Allerdings können die beiden letzteren nur durch geschultes ärztliches Personal eingesetzt werden. In Deutschland sind für die Akuttherapie Diazepam rektal und Midazolam bukkal zugelassen. Nasales Midazolam über einen MAD®-Nasenzerstäuber ist in Deutschland noch nicht verfügbar, selbst hergestellt wird es in Einrichtungen und auf den Notarztwagen erfolgreich eingesetzt. Bei korrekter Anwendung sind Benzodiazepine gut verträgliche und sichere Arzneimittel; häufigste Nebenwirkung ist die Sedie-

rung. Eine sehr seltene Komplikation ist die Atemdepression, die vor allem bei gleichzeitiger Einnahme weiterer ZNS-wirksamer Medikamente auftreten kann. Diese ist im Kindesalter aber bei korrekter Anwendung sehr selten; eine Atemdepression kann auch durch den epileptischen Anfall selbst ausgelöst werden.

In der ambulanten Anfallsunterbrechung im Kindes- und Jugendalter werden in Deutschland derzeit vor allem drei Benzodiazepine in unterschiedlicher Applikationsform eingesetzt: Diazepam rektal, Midazolam bukkal und Lorazepam bukkal.

Diazepam rektal wird seit Jahrzehnten effektiv und sicher einge-



Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann

Name	Dosierung		Appli- kation	Intervallgabe	Indikation
Diazepam	Sgl. und Kinder < 15 kg KG Kinder > 15 kg KG – 10 n	_	rektal rektal	2. Gabe nach 10 Minuten	Anfallsunter- brechung
Midazolm*	Sgl.: 3 Mon < 1 Jahr: 1 Jahr - <5 Jahre: 5 Jahre - <10 Jahre: 10 Jahre - <18 Jahre:	2,5 mg 5,0 mg 7,5 mg 10 mg	bukkal	2. Gabe nach 10 Minuten	Anfallsunter- brechung

Tab. 1: Dosierung von Diazepam rektal und Midazolam bukkal zur Akutunterbrechung eines epileptischen Anfalls im Kindesalter.

*zugelassen in Deutschland nur bei Epilepsie, wird aber auch bei Fieberkrämpfen, die länger als 5 Minuten andauern, verabreicht (Heilversuch).

setzt, die Wirkung tritt rasch innerhalb von Minuten ein, die Anwendung ist sicher und einfach, aber umständlich und wird bei älteren Kindern und Jugendlichen aus psychosozialen Gründen oft nicht akzeptiert und als Beeinträchtigung der Lebensqualität empfunden. (Dosierung Tab. 1).

Bei rektaler Applikation wird der First-Pass-Metabolismus umgangen, so dass das Medikament schneller am Wirkort verfügbar ist (Abb. 1). Bei der rektalen Applikation kann eine Leberpassage nicht ganz vermieden werden, jedoch ist der betreffende Wirkstoffanteil, der zunächst die Leber passiert, wesentlich geringer als bei der oralen Applikation.

Die Alternative stellt die bukkale Verabreichungsmöglichkeit in die seitliche Wangentasche zwischen Zahnfleisch und Wange dar (Abb. 2). Die bukkale Schleimhaut hat altersabhängig etwa eine Größe vom 50 cm² Oberfläche, ist hoch vaskularisiert mit nur geringer Enzymexpression. Prinzipieller Resorptionsweg bukkal ist die passive Diffusion über die Membran. Auch bei bukkaler Applikation wird der First-Pass-Metabolismus umgangen.

Lange Zeit wurde in Ermangelung anderer bukkaler Substanzen zur Akuttherapie Lorazepam bukkal eingesetzt. In Deutschland besitzt Lorazepam bukkal jedoch keine Zulassung für die Anfallsunterbrechung (Off-label-use). Die Resorption von bukkal verabreichtem Lorazepam erfolgt vorwiegend nicht über die Mundschleimhaut, sondern mit dem Speichel im Gastrointestinaltrakt. Daher setzt die Wirkung deutlich verspätet und unregelmäßig ein; die maximale Serumkonzentration wird erst nach 138 Minuten erreicht, außerdem durchläuft die Substanz den First-Pass-Metabolismus. Jugendliche berichten nach bukkaler Verabreichung von Lorazepam zudem häufig über einen langen Hang-over-Effekt. Aus den genannten Gründen kommt bukkales Lorazepam als orale Standardtherapie für die akute Anfallsunterbrechung nicht in Betracht. Trotz dieser Daten wird Lorazepam bukkal immer noch eingesetzt.

Zugelassen ist bukkales Midazolam in bukkal anwendbarer Formulierung für die Behandlung von länger anhaltenden, akuten Krampfanfällen bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen von drei Monaten bis unter 18 Jahren. Der Wirkstoff Midazolam findet bereits seit Jahrzehnten in verschiedenen Formulierungen Anwendung. Bukkales Midazolam wird über die Mundschleimhaut schnell resorbiert und verteilt. Der First-Pass-Effekt wird vermieden, was im Vergleich zur peroralen Applikation zu einer höheren Bioverfügbarkeit führt (Abb. 1). Die antikonvulsive Wirkung setzt innerhalb von 10 Minuten ein. Bukkales Midazolam darf von Eltern und Pflegepersonen nur eingesetzt werden, wenn eine gesicherte Epilepsie-Diagnose vorliegt. Midazolam bukkal steht als mitführbare, nadellose, vorgefüllte Applikationsspritze in vier altersgerechten, farblich unterschiedlichen Dosisstärken zur Verfügung (Tab. 1) und wird in die Wangentasche zwischen Zahnleiste und Wangenschleimhaut appliziert (Abb. 2). Es empfiehlt sich, jeweils die Hälfte der vorgefertigten Applikationsspritze auf einer Seite zu applizieren.

Diazepam rektal und Midazolam bukkal im Vergleich

In vier klinischen Vergleichsstudien hat sich Midazolam bukkal bei der Beendigung epileptischer Anfälle bei Kindern und Jugendlichen hinsichtlich der Wirksamkeit und Schnelligkeit des Wirkeintritts gegenüber der bislang zugelassenen Standardtherapie mit Diazepam rektal als entweder vergleichbar oder überlegen erwiesen.

1. In einer englischen Studie erhielten 42 Internat-Schüler und Studenten mit schwerer Epilepsie (5 bis 22 Jahre alt) bei länger andauernden Krampfanfällen (> 5 Min.) entweder 10 mg bukkales Mida-

zolam oder 10 mg rektales Diazepam. Innerhalb von 10 Min. beendete Midazolam bukkal 30 von 40 Krampfanfällen (75 %) und Diazepam rektal 23 von 39 (59 %) (p = 0,16). Die mediane Zeit von der Verabreichung des Arzneimittels bis zum Ende des Krampfanfalls betrug 6 Min. vs 8 Min. zugunsten des bukkalen Midazolam. Dieser Unterschied war nicht signifikant. In keiner der beiden Patientengruppen wurden klinisch bedeutsame Beeinträchtigungen von Herz oder Atmung festgestellt. Fazit: Bukkales Midazolam ist bei der Behandlung akuter Krampfanfälle mindestens ebenso wirksam wie rektales Diazepam. Die bukkale Verabreichungsform von Midazolam ist gerade für ältere Kinder sozial sehr gut akzeptiert und lebenspraktisch.

2. Ebenfalls in einer englischen Studie wurde die Wirksamkeit von Midazolam bukkal und Diazepam rektal bei 177 Kindern (≥ 6 Monate) mit länger andauernden Krampfanfällen in einer Kliniknotaufnahme verglichen. Die Patienten erhielten die beiden Medikamente in einer altersabhängigen Dosierung von ungefähr 0,5 mg/kg Körpergewicht. Midazolam bukkal unterbrach innerhalb von 10 Min. signifikant mehr Anfälle als rektales Diazepam (56 % versus 27 % p < 0,001). Bukkales Midazolam beendete die Krampanfälle signifikant rascher als der Vergleichswirkstoff (8 Min. vs 15 Min., p = 0.01). Die Atemdepressionsrate unterschied sich in beiden Behandlungsgruppen nicht. Fazit: Midazolam bukkal ist wirksamer als rektales Diazepam bei Kindern, die aufgrund akuter Krampfanfälle im Krankenhaus behandelt werden müssen.

3. In einer dritten Studie wurden 330 Kinder (3 Monate bis 12 Jahre) mit langanhaltenden Anfällen mit bukkalem Midazolam oder rektalem Diazepam behandelt. Die Dosis beider Antikonvulsiva betrug etwa 0,5 mg/ kg. Auch in dieser Studie konnte bukkal gegebenes Midazolam die Anfälle innerhalb von 10 Min. und ohne Rezidiv in der folgenden Stunde häufiger beenden als rektales Diazepam (69,7% versus 57,0%, p = 0,016). Dieser Unterschied wird noch deutlicher bei Betrachtung der Subgruppe der Kinder ohne Malaria (73,5 % versus

Bukkale Applikation

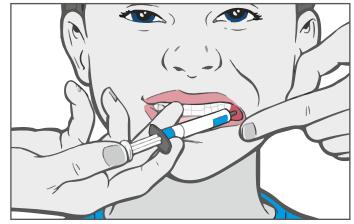


Abb. 2: Bukkale Applikation in die Wangentasche

44,1 %, p = 0,002). Unter Midazolam bukkal entwickelten nur 8 % ein Rezidiv innerhalb von einer Stunde nach Kontrolle des ersten Anfalls gegenüber 17,5 % in der Diazepam-Gruppe (p = 0,026). Fazit: Bukkal verabreichtes Midazolam ist gut verträglich und in der Behandlung von Krampfanfällen wirksamer als rektales Diazepam.

4. Effektivität und Verträglichkeit von bukkalem Midazolam und rektalem Diazepam wurden bei 43 Kindern zwischen 2 und 12 Jahren in einer kleineren türkischen Studie untersucht. Die Dosierungen betrugen für Midazolam 0,25 mg/kg und für

Diazepam entweder 0,5 mg/kg bei Kindern unter 5 Jahren oder 0,3 mg/kg bei älteren Kindern. Innerhalb von 10 Min. konnten 18 von 23 Patienten (76,9 %) in der Midazolam-Gruppe und 17 von 20 Kindern (85 %) in der Diazepam-Gruppe mit Erfolg behandelt werden. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden in keiner der beiden Gruppen beobachtet. Fazit: Bukkales Midazolam ist sicher und genauso effektiv wie rektales Diazepam.

5. In einer Metaanalyse aus sechs klinischen Studien wurde die Wirksamkeit von nicht-intravenösem Midazolam mit der von Diazepam bei allen Applikationsformen in der Behandlung länger andauernder Krampfanfälle verglichen; bukkales Midazolam war dem rektalen Diazepam für die Beendigung des Anfalls überlegen. Bukkales Midazolam wurde rascher verabreicht als intravenöses Diazepam. Die Zeit zwischen Gabe des Medikamentes und dem Unterbrechen des Anfalls war vergleichbar (mittlerer Unterschied 0,68 Minuten; -0,03 bis 1,39 Minuten). Die Sicherheit von bukkalem Midazolam und von Diazepam war identisch. Fazit: Nicht-intravenöses Midazolam ist gut verträglich und wirksam zur Behandlung länger anhaltender Krampfanfälle (siehe Tab. 2).

Empfehlung

Durch die rektale oder bukkale Benzodiazepingabe besteht die Chance, den epileptischen Anfall in bis zu 80 % der Fälle wirksam zu unterbrechen. Die rektale Medikamentengabe in Alltagssituationen im öffentlichen Raum wie z. B. Schule, Kita etc. ist für die Betroffenen gleich welchen Alters mit Ausnahme des Säuglings- und Kleinkindesalters sozial ein großes Problem. Lehrer*innen verweigern verständlicherweise per se eine rektale Medikamentenapplikation. Somit ist die Diazepamrektiole mit Ausnahme bei Säuglingen und Kleinkindern eher ein Auslaufmodell. Die bukkale Medikamentengabe ist eindeutig die psychosozial verträglichste Darreichungsform eines Benzodiazepins zur akuten Anfallsunterbrechung und durch Laien und Bezugspersonen wie Eltern, aber auch Lehrer*innen und Kitamitarbeiter*innen einfach und sicher anzuwenden. Nasales Midazolam oder Midazolam i.m. sind in Deutschland bislang noch nicht zugelassen. Aus Sicht von Betroffenen, Eltern und Betreuungspersonal haben neben der Wirksamkeit auch die Anwenderfreundlichkeit des anfallsunterbrechenden Medikamentes und die damit verbundene Lebensqualität eine große Bedeutung in der Behandlung länger anhaltender Krampfanfälle. Zwei Umfragen belegen, dass die bukkale Verabreichung von Midazolam in der häuslichen Anwendung sozial besser akzeptiert wird als die rektale Applikation von Diazepam. Im Interesse des Kindes/Jugendlichen mit Epilepsie und dem Risiko für spontan auftretende epileptische Anfälle sollten folgende Strategiemaßnahmen gelten:

	Diazepam rektal	Midazolam bukkal	Lorazepam bukkal
Wirkungseintritt	rasch verfügbar	rasch ver- fügbar	deutlich verzögert
Wirksamkeit	wirksam	wirksam	bedingt wirksam
Verträglichkeit	gut	gut	gut
Anwenderfreundlichkeit	weniger gut	anwender- freundlich	anwenderfreundlich
soziale Akzeptanz bei Patienten*innen	problematisch bei älteren Kindern/Jugendlichen;	sozial akzeptiert	sozial akzeptiert; Hang-over Effekt
soziale Akzeptanz bei Eltern/ Betreuern*innen	problematisch bei älteren Kindern + Jugendlichen	sozial akzeptiert	sozial akzeptiert
Zulassung zur Anfallsunterbrechung	zugelassen	zugelassen	nicht zugelassen
Rechtssicherheit für den Laien	vorhanden	vorhanden	nicht gegeben

Tab. 2: Vergleich der medikamentösen Therapie-Optionen zur prähospitalen Anfallsunterbrechung bei Kindern und Jugendlichen mit akuten, länger anhaltenden epileptischen Anfällen.

- 1. Eltern und Betreuer müssen über die Erkrankung und ihre Behandlungsmöglichkeiten intensiv informiert werden.
- 2. Für jedes betroffene Kind sollte in Schule, Kindergarten, Sportvereinen etc. ein individueller Notfallplan bereitgehalten werden.
- 3. Eltern und Betreuungspersonal sollten eine systematische Schulung für den Notfall erhalten.

Bei der Umsetzung dieser Maßnahmen spielt der betreuende Arzt eine Schlüsselrolle. Er kennt die Lebensverhältnisse des betroffenen Kindes und hat einen persönlichen Zugang sowohl zum Kind als auch zu dessen Eltern.

Fazit: Für die akute prähospitale Anfallsunterbrechung durch Bezugspersonen, bei der die rasche Wirkung des Medikamentes und der sichere Umgang mit dem Medikament vorrangig ist, haben sich die Benzodiazepine Diazepam rektal und Midazolam bukkal sehr bewährt. Die bukkale Applikation von Midazolam ist bei gleich guter Verträglichkeit mindestens ebenso wirksam wie rektales Diazepam. Bukkales Lorazepam ist ineffektiv in der Akutsituation und ist zudem zur Anfallsunterbrechung in Deutschland nicht zugelassen, es sollte nicht mehr für die Akuttherapie verordnet werden. Durch die unkompliziertere Verabreichungsform kann bukkales Midazolam gerade auch von Eltern und Betreuern sicher angewendet werden. Die Nebenwirkungen beider Medikamente und deren Applikation unterscheiden sich nicht. Vor einem Atemstillstand nach

Gabe des einen oder des anderen Medikamentes sollte keine Angst bestehen. Midazolam bukkal wird im Vergleich zu Diazepam rektal von älteren Kindern und Jugendlichen sozial viel besser akzeptiert und als eine Verbesserung der Lebensqualität empfunden. Natürlich wirkt bukkales Midazolam auch bei Erwachsenen ebenso gut wie bei Kindern und Jugendlichen, ist aber aktuell für Erwachsene nicht zugelassen. Für eine optimale Behandlung betroffener erwachsener Patienten empfiehlt sich der persönliche Brief an die jeweilige Krankenkasse zur Übernahme der Kosten.

Literatur beim Verfasser

- Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann Bonifatius Hospital Lingen Klinik für Neuropädiatrie Epilepsieambulanz Wilhelmstraße 13 49808 Lingen www.bonifatius-hospital-lingen.de
- Weitere Informationen

neuraxpharm® Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 23 D-40764 Langenfeld www.neuraxpharm.com/de www.epilepsieverstehen.de

Ein pflanzliches Arzneimittel bei degenerativen und entzündlichen rheumatischen Beschwerden des Bewegungsapparates

Phytotherapeutischer Ansatz

Alkoholischer Frischpflanzenauszug aus:



Rinde von Fraxinus excelsior = Steinesche



Blätter und Rinde von Populus tremula zitterpappel



oberirdische Teile von Solidago virgaurea

Die Phytotherapie ist eine wissenschaftlich begründete Disziplin und darf keinesfalls mit der Homöopathie verwechselt werden. Die hochwirksamen pflanzlichen Wirkstoffe und Arzneimittel haben neben den synthetischen Präparaten, die oftmals mit starken Nebenwirkungen behaftet sind, eine Berechtigung in der schulmedizinischen Behandlung.

Kombinationen durchbrechen die Entzündungs-Schmerz-Kaskade, indem die Produktion von Schmerz-Botenstoffen deutlich reduziert wird. Dadurch bilden sich weniger entzündungsfördernde Moleküle. Dies gilt insbesondere für die Vielfalt der verschiedenen schmerzhaften Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises wie z. B. genetisch prädisponierte Störungen des Immunsystems, Entzündungen, Störungen des Gleichgewichts zwischen oxidativen und antioxidativen Substanzen; bei den sogenannten degenerativen Formen auch Reaktionen auf Abnutzung und Überlastung. Im Vergleich zu NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drug) sind pflanzliche Wirkstoffkombinationen in der Regel besser verträglich und meistens frei von Neben- und Wechselwirkungen. Wirkstoffkombinationen aus Eschenrinde (Fraxinus excelsior) Zitterpappelrinde (Populus tremula) und Goldrutenkraut (Solidago virgaurea) haben sich therapeutisch bewährt. Eschenrinde besitzt eine antioxidative, entzündungshemmende und schmerzstillende Wirkung, Zitterpappelrinde hat entzündungshemmende, schmerzstillende, antibakterielle und krampflösende Eigenschaften, Goldrutenkraut verfügt über antibakterielle, harntreibende, schmerzlindernde und leicht krampflösende Eigenschaften. Das in den 1960er Jahren aufgrund pharmakologischer Überlegungen entwickelte Kombinationsarzneimittel Phytodolor® (STW1) enthält Konzentrate aus frischer Rinde und Blättern der Zitterpappel, aus frischer Rinde der Esche und aus der Goldrute. Das Arzneimittel wird über die Trocknung der Pflanzen vor dem Extraktionsprozess in 60 %-igem Alkohol verdichtet. Damit bleiben die Inhalts- und Wirkstoffe der aktiven Pflanze erhalten. Als Dosierung werden 20 bis 30 Tropfen 3 bis 4 x täglich verordnet, bei

Einleitung

Pflanzliche Fertigarzneimittel müssen in Deutschland und der EU gemäß der gesetzlichen Vorgaben des Arzneimittelrechts behördlich zugelassen werden. Dazu sind Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vom Hersteller nachzuweisen. Phytopharmaka sind somit standardisierte und hochwirksame Medikamente. Insbesondere bei degeneentzündlichen rheumatischen und Erkrankungen (wie z. B. Rückenbeschwerden, Arthrosen, Arthritis, M. Bechterew, Fibromyalgie) haben sich pflanzliche Kombinations-Arzneimittel mit einer studienbelegten schmerzstillenden und entzündungshemmenden Wirkung über Jahrzehnte in der klinischen Praxis bewährt. Während chemischsynthetische Schmerzmittel über immer spezifischere Mechanismen Entzündungen hemmen, wirken pflanzliche Therapeutika ganzheitlich.



Schmerzen sind bei rheumatisch bedingten chronischen und auch degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates häufig mit Entzündungen, Schwellungen und Ödemen assoziiert. Reflektorisch führen Schmerzen zu einer Erhöhung des Muskeltonus im Sinne einer Verkrampfung der Skelettmuskulatur, welche dann aber die Gelenke in Folge um so stärker belastet und die wichtige Regeneration während des Schlafes einschränkt. Heilpflanzen-



Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernhard Uehleke

starken Beschwerden kann die Dosis auf bis zu 40 Tropfen erhöht werden. Die Dosierung liegt damit im mittleren phytotherapeutischen Bereich. Die Wirkung und Sicherheit von Phytodolor® wurde in 11 klinischen und 10 pharmakologischen Studien umfassend untersucht.

Phytotherapie ist keine Homöopathie

Die Therapie mit nachgewiesenermaßen wirksamen Pflanzenextrakten darf keinesfalls mit homöopathischen Zubereitungen verwechselt werden, in denen keine Wirksubstanz mehr nachweisbar ist. Zur Herstellung von homöopathischen Tropfen oder Globuli werden die Grundsubstanzen einer sogenannten Potenzierung (Verdünnung) unterzogen. Das bedeutet, diese Substanzen werden wiederholt (meist im Verhältnis 1:10 oder 1:100) mit Wasser oder Ethanol verschüttelt und verdünnt. Die Prozedur des Verdünnungsverfahrens widerspricht naturwissenschaftlichen Erkenntnissen. Die Homöopathie wird zu den Pseudowissenschaften gezählt, während die Phytotherapie als ein wissenschaftlich fundierter Therapieansatz mit hochwirksamen Pflanzenextrakten zu bewerten ist.

Historie

Die Verwendung von Heilpflanzen läßt sich bis in die Antike zurückverfolgen. Dioskurides nennt die verwandte Weißpappel bzw. Silberpappel und empfahl den Saft der Blätter eingeträufelt bei Ohrenschmerzen oder bei Ischias. Später schätzt Hildegard von Bingen die Rinde der Zitterpappel/Espe recht universell als Salbenbestandteil und speziell als Badezusatz bei Gicht. Auch die Esche wird von Hildegard von Bingen therapeutisch genutzt und in ihren Aufzeichnungen beschrieben. Hufeland empfiehlt Teeaufgüsse aus Rinde und Blättern der Esche bei Muskelrheuma und Gicht. Sowohl Rinde und Blätter von Zitterpappel und Esche enthalten hohe Mengen an Salicin-Verbindungen sowie weitere entzündungshemmende Inhaltsstoffe. Bereits im 19. Jahrhundert wurde Salicin als chemische Ausgangssubstanz aus der Weidenrinde extrahiert und erfolgreich gegen Schmerzen eingesetzt. Heutzutage ist Salicin als Grundlage des bewährten Schmerzmittels "Aspirin®" bekannt.

Pharmakologische und klinische Daten zu Phytodolor®

Echtes Goldrutenkraut (Solidago virgaurea) verfügt über antibakterielle, harntreibende, schmerzlindernde und leicht krampflösende Eigenschaften; es wird traditionell zur Anregung der Urinausscheidung (Durchspülung) und bei Beschwerden der Harnwege eingesetzt. Goldrute wirkt durch seine entzündungshemmenden Inhaltsstoffe in Kombination mit den ebenfalls entzündungshemmenden Salicilaten und Flavonoiden aus Eschenrinde und Pappelrinde und Pappelblättern.

Extract	Zymosane induced blood leucocytes	Bengal rose	Ribo- flavin	Xanthin- oxidase	Dia- phorase	Lipoxy- genase	Myelo- peroxidase	DHFR*	AAPH- decomposi- tion**	IFN-y / LPS activated human monocytes ***		
	Antioxidativ								Antiinflammatorisch			
Phytodolor	xx	x	xx	x	x	xx	x	xx	xx	xx		
Populus tremula	x	x	xx	xx	x	xx	x	x	xx	xx		
Fraxinus excelsior	x	x	x	<u>xx</u>	x	x	x	xx	xx	x		
Solidago virgaurea	x	x	x	xx	x	x	0	x	x	(x)		

- nly those studies and models are listed, in which in addition to Phytodolor® all three herbal components were tested = Dihydrofolatereductase

- Dinyarotolatereductase
 = 2,2"-Azobis(2-amidinopropane)dihydrochloride
 = IFN-y / LPS = interferon-y / Lipopolysaccharide
 = strong effect x = medium effect (x) = slight effect o = no effect

Die pharmakologischen Wirkungen der Bestandteile von Phytodolor®:

- P. tremula: entzündungshemmend, analgetisch, Bakterien-hemmend, spasmolytisch
- F. excelsior: entzündungshemmend, analgetisch, antioxidativ
- (iii) S. virgaurea: antiexsudativ, analgetisch, Bakterien-hemmend, spasmolytic, diuretisch

In einer aktuellen Übersichtsarbeit (Gundermann et al. 2020) werden die pharmakologischen Wirkungen von Phytodolor® und seiner Bestandteile in allen üblichen Schmerzmodellen in-vitro und invivo dargestellt. Zusammenfassend zeigen die Einzelkomponenten von Solidago virgaurea, Popula tremula, and Fraxinus excelsior deutliche antioxidive und antiinflammatorische Wirkungen, wobei die Kombination stärker wirkt. Hervorzuheben ist, dass alle Bestandteile und deren Kombination eine Hemmung der Lipoxidase zeigen. Damit wird die Bildung von entzündungsfördernden Leukotrienen gehemmt. Diese erstmals bei der aus der Ayurveda stammenden Heilpflanze "Weihrauch" (Boswellia serrata), später auch bei anderen pflanzlichen Analgetika entdeckte andersartige entzündungshemmende Wirkung ist deswegen vorteilhaft, weil die unerwünschte Belastung des Magen-Darm-Trakts vermieden wird: Bei der durch NSARS induzierten Cyclooxigenase-Hemmung wird die Prostaglandinbildung gehemmt - auch die Bildung der Magen-Darm-schützenden Prostaglandine E.

Außerdem zeigt STW1 radikalfangende Eigenschaften in verschiedenen Testsystemen. Es hemmt auch die entzündungsfördernde TNF-α Gen-Expression. Diese entzündungshemmenden Eigenschaften waren vergleichbar zu Diclofenac.

Saponine, Flavonoids und Caffeylsäuren der Solidago virgaurea hemmen die Activität der Leukocyten-Elastase. Veresterte Saponine erhöhen die Zellpermeabilität und stimulieren die Bildung und Freisetzung von Glucokortikoiden in der Nebenniere (Melzig et al. 2000). Auch in weiteren Modellen wurde eine verminderte Bildung von reaktiven Sauerstoff-Verbindungen gezeigt (Germann 2005).

Klinische Studien

Es liegen eine Vielzahl von klinischen Studien mit Phytodolor (STW1) sowie einige Reviews vor, aus denen eine ähnlich starke Wirksamkeit bei verschiedenen rheumatischen Beschwerden erkennbar



					Hemmung der Entzündungsn			smediatoren		Dextran-		
Extrakt	Phenylquinone- writhing test	Hefe- induziertes Fieber (analgetisch)	Carrageenan- induziertes Pfotenödem	Cotton pellet test	O	hr	Lu	nge	Hista	mine	Adjuvant- induzierte Arthritis (antiproliferativ)	induziertes Ratten-Pfoten- Ödem (antiexsudativ)
	Schmerzlinderung	Fiebersenkung		Entzündungshemmung								
Phytodolor	x	<u>xx</u>	<u>xx</u>	<u>xx</u>	x	x	<u>xx</u>	x	x	x	<u>xx</u>	<u>xx</u>
Populus tremula	xx	x	x	(x)	<u>xx</u>	xx	<u>xx</u>	xx	<u>xx</u>	x	(x)	x
Fraxinus excelsior	x	x	x	x	x	(x)	x	<u>xx</u>	(x)	(x)	x	x
Solidago virgaurea	x	x	x	(x)	0	<u>xx</u>	x	(x)	x	<u>xx</u>	x	x

ist wie von NSAID. (Chrubasik and Pollak 2003; Ernst 2004; Jorken and Okpanyi 1996; Klein-Galczinsky 1999, Gundermann et al. 2000)

9 doppelt geblindete Studien waren Placebokontrolliert und umfassten degenerative rheumatische Erkrankungen wie Arthrosen und Rückenbeschwerden sowie entzündliche Erkrankungen wie Rheumatische Arthritis. Bei 4 Studien war eine zusätzliche "Rescue-Medikation" mit bis zu 6 x 25 mg Diclofenac sowie ggfs. Paracetamol am Tag erlaubt. 3 dieser 4 doppelt geblindeten, Placebokontrollierten RCTs (randomized controlled trials) zeigten ähnliche Ergebnisse zugunsten STW1, wobei in der Verumgruppe viel weniger Diclofenac und Paracetamol eingenommen wurde als in der Placebogruppe.

Wir führten eine Re-Analyse der Rohdaten von geeigneten publizierten und unpublizierten RCTs durch und «poolten» die Ergebnisse für eine Meta-Analyse nach den Cochrane-Richtlinien und «Intention-to-treat» um bessere Aussagen zur Wirksamkeit auch in entsprechenden Untergruppen von rheumatischen Erkrankungen abzuleiten (Uehleke et al. 2011). Der primäre Zielparameter war dementsprechend relativ unspezifisch die globale Patientenbewertung der Wirksamkeit, der sekundäre Zielparameter war Schmerz in Ruhe und Bewegung. Die Ergebnisse wurden dann nach Untergruppen von rheumatischen Diagnosen stratifiziert. Patientendaten aus 12 RCTs (8 unpublizierte) mit 680 mit STW1 behandelten Patienten waren zur Poolbildung geeignet, von denen jedoch eine Studie wegen Inhomogenität der Gruppen bei Studienbeginn nicht bezüglich der Wirksamkeit ausgewertet wurde. STW1 war dem Placebo bezüglich der globalen Bewertung der Wirksamkeit durch die Patienten sowohl in der Gesamtpopulation (Gruppendifferenz der Anteile mit Bewertung sehr gut/ qut 20 % Placebo 48,9 % und STW1 69,1 %; p < 0,001; OR 0,43; 95 % Cl 0,28-0,65) als auch in der Untergruppe «andere rheumatische Erkrankungen», wozu auch die relativ häufigen Rückenschmerzen gehören (Placebo 45,4 %; STW1 72,3 %; p < 0,001; OR 0,32; 95 % Cl 0,2-0,52) signifikant überlegen, aber nicht in der Untergruppe «Gonarthrose».

STW1 unterschied sich bei den von uns eingeschlossenen 4 Studien nicht signifikant im Vergleich zu nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs), weder in der Gesamtpopulation noch in den Subpopulationen, wobei in der Untergruppe "andere rheumatische Erkrankungen" STW1 sogar eine Überlegenheit zeigte, welche die Signifikanz nur knapp verfehlte.

Ähnliche Ergebnisse fanden sich bei den Parametern Schmerz in Ruhe oder Bewegung. Es traten keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf; nur geringfügige unerwünschte Ereignisse wurden berichtet (8,1 % der Patienten mit Placebo; 14,2 % STW1; 18,9 % NSAR).

Schlussfolgerung: Entsprechend unserer analysierten Daten ist STW1 bei Patienten mit rheumatisch bedingten Schmerzen analgetisch wirksamer als Placebo, etwa vergleichbar zu NSAR, und wird gut vertragen. Der Review von Gundermann et al. 2020 nennt 8 Vergleichsstudien versus NSAIDs und kommt zu dem Ergebnis, dass STW1 eine ähnlich gute Wirkung zeigt wie NSAIDs in mittleren Dosierungen.

Ferner gibt es 21 offene Studien über spezielle Schmerzen nach orthopädischen Operationen: Lumbago und Ischialgie, Fibromyalgie, Periarthritis, M. Bechterew, pädiatrische entzündliche Gelenkerkrankungen und unklare chronische Schmerzen des Bewegungsapparats. In einer interessanten retrospektiven Studie (Adler et al.) wurden bei 300 ambulanten Patienten die generelle Gesundheit, Druckschmerz der Gelenke, Bewegungseinschränkung und Gelenkschwellungen sowie Gehstrecke, Handgriffkraft, Treppensteigen und C-reaktives Protein über 72 Wochen erhoben. Diese Variablen verbesserten sich kontinuierlich n- unabhängig von einer Vorbehandlung mit überwiegend Ibuprofen. Nebenwirkungen und Interaktionen wurden nicht berichtet. Ähnliche Ergebnisse ergab eine großangelegte Anwendungsbeobachtung mit 1.827 Patienten, von denen 58 % keine weitere Schmerztherapie angaben und 73,8 % die Wirkung von STW1 als positiv beurteilten. Nur 3 % der Patienten brachen die Therapie ab, 16 % gaben Nebenwirkungen wie Bauchschmerz, Blähungen und Schwindel an (Haertel 1989).

Die Häufigkeiten geringfügiger Nebenwirkungen hauptsächlich Magen-Darm-Beschwerden entsprechen denjenigen unserer Re-Analyse: Unter STW1 waren es 14,2 %, unter Placebo 8,1 % und unter NSAIDs 18,9 %.

Fazit

Wissenschaftliche Studien konnten die therapeutische Relevanz von pflanzlichen Kombinationspräparaten bei degenerativen und entzündlichen rheumatischen Erkrankungen wie Rückenbeschwerden, Arthrosen, Arthritis, M. Bechterew oder Fibromyalgie belegen. Phytopharmaka sind standardisierte und hochwirksame Medikamente, die den Körper nicht mit Nebenwirkungen oder Wechselwirkungen belasten. Bei starken akuten Schmerzen können chemische Schmerzmittel zusätzlich eingenommen werden, da Phytodolor® keine Wechselwirkungen mit diesen zeigt. Die schmerzstillenden und entzündungshemmenden Eigenschaften haben sich in klinischen Studien und der klinischen Praxis bewährt. Phytodolor® wird von Ärzten für Naturheilkunde bereits seit Jahrzehneten erfolreich eingesetzt.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernhard Uehleke Mitarbeiter Forschergruppe Klostermedizin, Würzburg Gründer von Clinical Evidence Evaluations UG. Berlin ehemals Abt. Naturheilkunde der Charité - Universitätsmedizin Berlin Königstr. 63 14109 Berlin

Weitere Informationen

www.phytodolor.de

Die Spenderplasmapherese

Lebensrettende Arzneimittel aus Spenderblut

Eine Versorgung mit therapeutisch dringend benötigten Präparaten aus Spenderblut ist für viele meist lebensbedrohliche Krankheiten unverzichtbar und nur durch ausreichend freiwillige Spenden zu gewährleisten. Die Spenderplasmapherese ist von großer Relevanz bei der Gewinnung von Rohplasma zur Fraktionierung. Aus dem Plasma werden nach Poolung hochkonzentrierte, haltbare Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren, Albumin und Immunglobuline für die medizinische Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Mangel an Proteinen hergestellt. Moderne Gerinnungstherapeutika und Immunglobuline sind lebensrettende Arzneimittel für Patienten mit Hämostasestörungen oder Immundefizienz. Weiterhin wird aktuell zur Behandlung von COVID-19 Patienten Rekonvaleszenten-Plasma zur Gewinnung von SARS-CoV-2-Antiköpern hergestellt. Jeder gesunde Mensch im Alter ab 18 Jahren sollte über eine Blutplasmaspende und den Dienst an der Allgemeinheit nachdenken.



Einleitung

Plasma zur Herstellung von Albumin, Immunglobulin und Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren wird durch Plasmapherese (source plasma) oder durch Plasma aus Vollblutspenden (recovered plasma) gewonnen. Die unterschiedlichen Rohplasmaarten unterscheiden sich in ihren Qualitätseigenschaften und der Menge des hergestellten Plasmavolumens. In Deutschland überwiegt die Herstellung durch präparative Plasmapherese. Gemäß Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts wurden im Jahr 2019 ca. 1,25 Millionen Liter pro Jahr als recovered plasma und 2,1 Millionen Liter als source plasma hergestellt. Die Herstellung erfolgt im pluralistischen System des deutschen Blutspendesystems bei den staatlich-kommunalen Blutspendediensten, den Blutspendediensten des Roten Kreuzes und bei privaten Blutspendeeinrichtungen. Die hergestellte Menge an Rohplasma ist nicht ausreichend, um den Bedarf für die Herstellung von Gerinnungstherapeutika und Immunglobulinen in Deutschland zu decken. Daraus resultiert eine Abhängigkeit vom internationalen Plasmamarkt, insbesondere von den USA, um den Bedarf an Plasma zur Fraktionierung zu decken. Der Gesamtimport an Plasma zur Fraktionierung betrug in 2019 in Deutschland ca. 7.683 Millionen Liter.

Die Plasmagewinnung pro Kopf ist international sehr unterschiedlich: In den USA werden 113 Liter pro Einwohner hergestellt, in Europa nur 14 Liter Plasma pro Einwohner, wobei erhebliche Unterschiede in den einzelnen europäischen Ländern bestehen. Österreich stellt mit 75 Litern pro Einwohner fast doppelt so viel Plasma her wie Deutschland (36 Liter). Tschechien und Ungarn sind "gute" Plasmaproduzenten (45 bzw. 41 Liter), Schlusslichter der europäischen Plasmaproduktion im einstelligen Liter-Bereich pro Einwohner sind einige osteuropäische Länder.

Eignung und Tauglichkeit

Die Eignung zur Plasmapherese setzt eine sog. Qualifizierung des Spenders (englisch: qualified donor) voraus. Spendewillige im Alter von 18 bis 60 Jahren unterziehen sich hierzu nach einer ausführlichen Aufklärung über die Plasmaspende nebst Einwilligung einer Eingangsuntersuchung, bei der durch anamnestische Angaben, körperliche Untersuchung und Blutuntersuchungen die Eignung zur Plasmapherese geprüft wird. Bei der Anamnese werden relevante Organerkrankungen und Operationen sowie Zugehörigkeit zu Risikogruppen für eine potentiell erhöhte Wahrscheinlich der Übertragung von Transfusions-assoziierten Infektionskrankheiten erfragt. Die körperliche Untersuchung prüft relevante Organsysteme und die Venenbeschaffenheit. An Blutuntersuchungen werden die Bestimmung des Hepatitis B Antigens, Antikörperscreenings auf Hepatitis C und humanes Immundefizienz-Virus, Blutgruppe mit Antikörpersuchtest, Gesamteiweiß, Immunglobulin G (IgG) und ein Blutbild durchgeführt (Tabelle 1).

Vor jeder Plasmaspende wird die Spendetauglichkeit durch einen Arzt an Hand von Körpertemperatur und -gewicht, Hämoglobinkonzentration, Vitalparametern sowie anamnestischen Angaben auf einem mehrseitigen Spenderfragebogen, der die aktuelle individuelle Gesundheitssituation sowie mögliche Risikofaktoren abfragt, geprüft. Spender, die den Tauglichkeitscheck passieren, dürfen in Deutschland pro Jahr bis zu 60 Plasmaspenden leis-

ten. Zwischen 2 Plasmaspenden müssen mindestens 2 Spende-freie Tage liegen [1]. Qualifizierte Dauerspender dürfen bis zum Alter von 68 Jahren spenden, ältere Dauerspender dürfen nach individueller ärztlicher Entscheidung zur Spende zugelassen werden. Reduzierungen des Gesamteiweißes und des IgG werden durch regelmäßige Blutuntersuchungen erfasst und durch eine individualisierte Spenderführung begleitet. Bei jeder 5. Plasmapherese wird die Gesamteiweißkonzentration und das lgG bestimmt. Die Gesamteiweißkonzentration muss > 60 g/l betragen und das IgG muss > 6 g/l sein. Unterschreitet das IgG 6,0 g/l wird der Spender bis zur nächsten Plasmapherese mindestens für 2 Wochen zurückgestellt. Durch individualisierte Spenderführung ist es möglich, einen Dauerausschluss, der nach dreimaliger IgG-Unterschreitung zwingend vorgesehen ist, zu vermeiden.

Präparative Plasmapherese

Plasma zur Fraktionierung wird in Deutschland überwiegend durch die präparative Plasmapherese, bei der Spender gewichtsabhängig Plasma spenden, gewonnen. Die Plasmagewinnung erfolgt automatisiert mit Hilfe von Blutzellseparatoren, die das Blut durch Zentrifugation oder Filtration auftrennen und das gewünschte Plasmavolumen zurückbehalten unter intermittierender oder gleichzeitiger Retransfusion nicht benötigter Blutbestandteile (Erythrozyten, Leukozyten). Hierzu wird ein steriles Einmalsystem verwendet, eine Infektionsgefahr für den Spender während der Plasmapherese besteht daher nicht. Die Antikoagulation des extrakorporalen Blutes erfolgt niedrig dosiert mit Citrat, das Calciumionen bindet. Durch die niedrige Antikoagulation sind Citrat-Nebenwirkungen bei der Plasmapherese selten. Das extrakorporale Volumen wird bei der Plasmaspende kontinuierlich durch Wägeeinrichtungen überwacht, ein Luftdetektor verhindert eine akzidentelle Luftinfusion. Da die Spendedauer der Plasmapherese im Vergleich zur Vollblutspende länger ist, hat der Kreislauf des Spenders ausreichend Zeit, um sich an die Volumenverschiebung anzupassen. Die Plasmaspende dauert in der Regel ca. 30 - 45 Minuten. Eine Kochsalzgabe am Ende der Apherese ermöglicht eine Volumenkompensation des gespendeten Plasmas, so dass die Plasmapherese als ein "schonenderes" Verfahren im Vergleich zur Vollblutspende angesehen werden kann. Die Kochsalzsubstitution nach der Apherese hilft Erythrozytenverluste durch Spülung des Einmalsets zu minimieren [2], wodurch eine Anämisierung des Spenders - wie sie insbesondere häufig bei der Vollblutspende auftritt - verhindert bzw. reduziert wird. Die Frequenz kann bei diesem blutsparenden Verfahren bis zu 60 Plasmapheresen pro Spendejahr betragen. Nach der Spende wird eine Ruhezeit im Spendezentrum zwecks Überwachung der Verträglichkeit angeordnet. Hierbei werden den Spendern Getränke und Nahrungsmittel zur Verfügung gestellt.



Prof. Dr. med. Rainer Moog



Univ.-Prof. Dr. med. C. Knabbe

In Zeiten der Corona-Pandemie hat sich die Therapie von COVID-19-Patienten mit rekonvaleszentem Plasma als eine Behandlungsoption herausgestellt. Hierbei wird durch Plasmapherese bei genesenen Patienten Plasma mit Antikörpern gegen SARS-CoV-2 hergestellt und anschließend akut erkrankten SARS-CoV-2-Patienten infundiert. Hohe Titer von neutralisierenden SARS-CoV-2-Antiköpern können bei Patienten in der frühen Phase der Erkrankung eine Virus-Elimination bzw. Reduktion bewirken, wodurch der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden kann.

IgG-Management

Das IgG hat sich im Laufe der letzten Jahre zum meist vertriebenen Plasmaderivat entwickelt und die Produkte Albumin und plasmatische Gerinnungsfaktoren in den Hintergrund gedrängt. IgG wird neben dem klassischen Indikationsgebiet der Immundefizienz zunehmend bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Daher ist der IgG-Gehalt von Plasmapools zunehmend in den Qualitätsfokus der Plasmafraktionierer gelangt. Source plasma weist wegen der häufigen Spendenfrequenz einen niedrigeren IgG-Spiegel als recovered plasma auf. Daher ist der IgG-Wert von Plasmaspendern von Bedeutung für die Qualität von Plasmapools. Das IgG wird von den Plasmazellen gebildet und ist im Gegensatz zum Gesamteiweiß nicht diätetisch beeinflussbar. Es besteht ein Spender-individueller Zusammenhang zwischen initialem IgG-Wert des Spenders, Spendefrequenz und langfristig stabil eingestelltem IgG-Spiegel des Spenders. Bei vielen Plasmaspendern kommt es im Verlauf ihrer Spendetätigkeit zu einem Abfall des IgG-Spiegels im Vergleich zum Ausgangswert. Meist stellt sich schon nach wenigen Spenden wieder ein stabiler IgG-Spiegel ein, der für ein individualisiertes IgG-Management nutzbar ist. Ziel ist es, den Spender zu einer Spendehäufigkeit zu bewegen, die zu einem langfristigen IgG-Wert > 6,0 g/L führt. Um IgG-Unterschreitungen zu vermeiden, sollte ein Sicherheitsabstand mit einem Zielwert von z. B > 6,5 g/L eingehalten werden. Es gibt keinen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des initialen IgG-Wertes und der persönlichen Syntheserate des Spenders. Bei Spendern mit langsamer Syntheserate kann ein höherer Zielwert als 6.5 g/L sinnvoll sein. Die Wiederanstiegskinetik des IgG nach Plasmapherese ist individuell unterschiedlich. Durch eine personalisierte Spenderführung mit Festlegung von Spendehäufigkeit und -abstand, läßt sich ein permanenter Dauerausschluss bei 3 Spenden mit einem IgG-Wert von < 6,0 g/L gem. Hämotherapierichtlinie vermeiden und die Spendersicherheit gewährleisten.

Donor-Vigilanz

Nationale und internationale Daten zur Donor-Vigilanz belegen, dass die präparative Plasmapherese - auch im Vergleich zu anderen Apheresespenden und zur Vollblutspende - ein sicheres Verfahren ist [3]. Vasovagale Reaktionen und hypotone Kreislaufreaktionen ohne Behandlungsnotwenigkeit zeigten sich mit einer leicht höheren Inzidenzrate bei Plasmaspenden als bei Vollblutspenden. Kreislaufbedingte Reaktionen wurden bei Plasmapheresen in einer Häufigkeit von 0,49 % berichtet [3]. Dauerspenden und höheres Spenderalter waren Prädiktoren von geringen Nebenwirkungsraten. Diekamp et al. analysierten mehr als 1,1 Millionen Plasmapheresen im Zeitraum von 2008 bis 2011 und fanden am häufigsten technische Probleme bei den Plasmapheresen (4,6 %) [4]. Systemische Spenderreaktionen wurden mit nur 0,55 % angegeben und Lokalreaktionen mit 1,4 %.

Plasmafraktionierung

Die Auftrennung von Plasma in seine Proteine nebst Aufkonzentrierung erlaubt die Durchführung einer gezielten Hämotherapie. Dies hat den Vorteil, dass eine Volumenüberladung des Patienten mit therapeutischem Plasma vermieden werden kann und Plasmaderivate mit spezifischen Plasmafaktoren oder -inhibitoren hochkonzentriert und haltbar zur Verfügung gestellt werden können. Bei der Fraktionierung wird das Plasma mit verschiedenen physikalischen (Fällung, Filtration, Adsorption, Elektropherese) und chemischen Methoden aufgetrennt und gereinigt. Wichtige Schritte bei der Plasmaauftrennung sind die Kryropräzipitation und die Fraktionierung nach Cohn.

Bei der Kryopräzipitation wird das Plasma in kontrollierter Weise eingefroren und danach über mehrere Stunden bei einer Temperatur knapp über 0° Celsius wieder aufgetaut. Es fallen bestimmte Eiweiße aus, die durch Zentrifugieren abgetrennt werden. Das Kryopräzipitat ist eine gelbliche Masse mit Pudding-artiger Konsistenz, in dem Gerinnungsfaktor VIII angereichert ist. Neben Faktor VIII enthält das Kryopräzipitat noch den von-Willebrand-Faktor, Fibrinogen, Fibronektin und den Gerinnungsfaktor XIII. Oberhalb des Kryopräzipitats setzt sich der flüssige Plasmaanteil als Kälteüberstand ab. Durch Zugabe eines Ionenaustauschers erhält man die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X als Prothrombinkomplexkonzentrat (PPSB), das zur Substitution von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren eingesetzt wird.

Die Fraktionierung nach Cohn erfolgt durch Alkoholfällung, bei der das Albumin und die Immunglobuline getrennt werden. Die Methode wurde von Edwin Cohn während des II. Weltkrieges an der Harvard Universität in Boston entwickelt. Bei dem Verfahren wird das unterschiedliche Lösungsverhalten der Plasmaproteine genutzt. Zunächst bringt man das Plasma auf einen relativ niedrigen Alkoholgehalt, bei dem der Gerinnungsfaktor I unlöslich wird und ausfällt. Danach wird mehr Alkohol zugegeben und es bilden sich zwei Fraktionen, die die Immunglobuline enthalten. Am Ende des Prozesses fällt das Albumin aus. Tabelle 2 gibt einen Überblick über Plasmaderivate, die bei der Fraktionierung entstehen.

Analyt	Anforderung
Blutgruppe (ABO, RhD)	Bestimmt
Anti-HIV-1/-2	Negativ
Anti-HCV	Negativ
HBs-Antigen	Negativ
HAV-, HBV-, HCV-, HEV*-, HIV- und, Parvo B 19-Genom (PCR)	Negativ

Tabelle 1: Laboruntersuchungen beim Plasma zur Fraktionierung vor der Freigabe * HEV: Hepatitis E nur bei recovered plasma

Tabelle 2: Blutplasmaderivate durch Fraktionierung; PPSB: Prothrombinkomplexkonzentrat

- Konzentrate von Gerinnungsfaktoren

- PPSB
- Faktor VIII
- Faktor IX
- Fibrinogen
- Faktor VII
- Faktor XIII

- Humanalbumin

- Immunglobuline

• Spezifische Immunglobuline, z. B. Anti-D

- Konzentrate von Inhibitoren

- Antithrombin
- Protein C und Protein S
- C1-Esterase-Inhibitor
- Fibrinolytika

Fazit

Die Spenderplasmapherese wird nach stringenten Qualitätsanforderungen der Hämotherapierichtlinie durchgeführt. Blutspender durchlaufen einen aufwendigen Prozess der Eignungsprüfung zur Qualifikation zum Dauerplasmaspender. Donorvigilanz-Daten belegen die Sicherheit der Spenderplasmapherese im Vergleich zur klassischen Vollblutspende.

Literatur

- (1) Guidelines for the collection of blood components and the usage of blood products (hemotherapy): ed rev. ed. Cologne, Deutscher Ärzteverlag, 2017.
- (2) Fischer T, Surikova I, Heesen E, Wilms G, Laitinen T, Taborski U: Loss of red cell mass in a plasmapheresis machince: Effect of rinsing the disposable tubing system with normal saline and reinfusion. Transfus Apheresis Sci 2013; 49:80-83.
- (3) Burkhardt T, Dimanski B, Karl R, Sievert U, Karl A, Hübler C, Tonn T, Sopivnik I, Ertl H, Moog R: Donor vigilance data of a blood transfusion service: A multicenter analysis. Transfus Apheresis Sci 2015; 53:180-184.
- (4) Diekamp U, Gneißl J, Rabe A, Kießig ST: Donor hemovigilance during preparative plasmapheresis. Transfus Med Hemother 2014; 41(2):123-133.

- Prof. Dr. med. Rainer Moog Schatzmeister der Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese c/o Regionalleiter Medizin Octapharma Plasma GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld
- Univ.-Prof. Dr. med. Cornelius Knabbe Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese c/o Herz und Diabeteszentrum NRW Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin Georgstr. 11 32545 Bad Oeynhausen
- Weitere Informationen

Arbeitsgemeinschaft Plasmapherese e. V. www.arge-plasmapherese.de

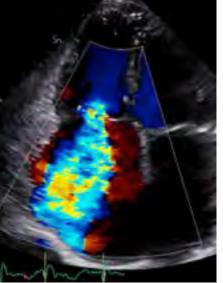


Abb. 1: Hochgradige "massive" Trikuspidalklappeninsuffizienz prä-interventionem. Pseudoprolaps in der anteroseptalen Kommissur durch Vorhofvergrößerung – HFpEF.

Interventionelle Klappentherapie bei Herzinsuffizienz

Schwerpunkt Trikuspidalklappeninsuffizienz

In den Industrieländern ist die Prävalenz der Herzinsuffizienz (HI) bei Erwachsenen mit 1-2 % beschrieben; bei über 70-jährigen steigt diese auf >10 %. Die HI ist eine schwerwiegende Erkrankung mit einem mittleren Überleben von 35 % fünf Jahre nach Erstdiagnose. Neben dem hohen Sterblichkeitsrisiko ist die HI auch mit einer deutlichen Hospitalisierungsrate assoziiert. Die während des Krankheitsverlaufs auftretenden geometrischen Veränderungen der Herzkammern können sekundär die Funktion der Atrioventrikular (AV)-Klappen, der Mitralklappe und der Trikuspidalklappe beeinträchtigen, die über ihren Klappenring (Annulus) und ihren Segelhalteapparat strukturell in die Herzhöhlen integriert sind. Daraus resultierende "sekundäre" Undichtigkeiten oder Insuffizienzen der Mitralund Trikuspidalklappe führen zu einer Volumenbelastung der bereits funktionseingeschränkten Herzkammern, was mit einem Progress der HI, erhöhter Symptomlast und schlechterer Prognose der Patienten verbunden ist. Deshalb bilden sekundäre AV-Klappeninsuffizienzen einen interessanten Ansatz für symptomatische und möglichweise auch prognostische Therapien. Die kathetergestützte Klappenreparatur hat bei der Behandlung der sekundären Mitralinsuffizienz schon einen festen Stellenwert, so dass sich dieser Artikel auf die neuen Erkenntnisse zur Behandlung der Trikuspidalinsuffizienz (sTI) beschränkt.



Prof. Dr. med. Roman Pfister

Dr. med. Christos Iliadis

Kathetergestützte Techniken

Die aktuell verfügbaren, CE-zertifizierten Katheterverfahren zur Behandlung von AV-Klappeninsuffizienzen funktionieren entweder über eine Segelbasierte Reparatur (TriClip [Abbott, Santa Clara, California] und PASCAL Transcatheter Valve Repair System [Edwards Lifesciences, Irvine, California]) oder über eine direkte Annuloplastie (Cardioband Tricuspid Valve Reconstruction System [Edwards Lifesciences, Irvine, California]). Initial wurden die Systeme für die Behandlung der Mitralklappen entwickelt. Mittlerweile sind alle 3 Systeme auch mit zum Teil kleineren Modifikationen für die Trikuspidalklappe verfügbar.

Bei den Segel-basierten Systemen werden korrespondierende Segel an der Stelle der maximalen Regurgitation auf zwei aufgeklappte Greifarme ge-

legt, mit Retentionsmechanismen fixiert, und dann durch eine Schließbewegung der Arme entweder zentral aneinander oder an einen sogenannten "Raumfüller" (englisch: Spacer) des Devices geführt, und so die Segelkoaptation verbessert. Der zentrale Raumfüller beim PASCAL soll bei sekundären Klappeninsuffizienzen die Regurgitationsöffnung, die aus einem relativen Gewebemangel aufgrund der verzogenen Segel entsteht, ausfüllen, und so - ohne aggressiven Zug auf die Segel - die Abdichtung der Insuffizienz mit größerer Restöffnungsfläche ermöglichen. Daneben unterscheiden sich Clip und PASCAL in verschiedenen weiteren technischen Bestandteilen und Fertigkeiten. So erfolgt der Schluss des PASCALs durch passive Rückstellkräfte des Nitinolgestells und somit Gewebeschonender. Auch die Anordnung der Retentionsmechanismen erlaubt beim PASCAL einen Segelschonenderen Griff, und somit die Möglichkeit auch mehrfach sicher nachzugreifen, ohne das Segelgewebe zu verletzen. Das PASCAL-System kann außerdem aufgrund seines Designs komplett elongiert werden, so dass das ganze System ohne grö-Beres Risiko von Strukturverletzungen sowohl innerhalb der Klappe bewegt, als auch aus den Klappen rückgezogen werden kann. Dies ist gerade bei der Trikuspidalklappe von besonderer Bedeutung, da sich das Device hier durch einen sehr ausgeprägten Sehnenfadenbesatz verfangen könnte.

Das Cardioband Device kopiert im Wesentlichen eine inkomplette, chirurgische Annuloplastie. Hier wird eine Polymerhülse mit Hilfe von mehreren Ankern (12 bis 17 Stück) entlang des freien Klappenannulus befestigt. Am Ende der Prozedur erfolgt eine Raffung (,cinching') der Klappe, indem ein Stahldraht in dem Band auf eine Spule aufgerollt wird. Der Raffungsprozess ist umkehrbar, so dass unter "realtime" Bedingungen echokardiographisch der optimale Grad der Raffung eingestellt werden kann.

Trikuspidalklappeninsuffizienz

Eine sTI findet sich häufig bei einer Herzinsuffizienz. Bei hospitalisierten Patienten mit Herzinsuffizienz hatten 12 % der Patienten eine mittel- bis hochgradige TI. Bei Patienten mit mittelgradiger TI lag nach einem medianen Follow-Up von 3,3 Jahren die Rate an Rehospitalisierung wegen HI bei 11 %, bei hochgradiger TI hingegen bei 20 %, und damit um den Faktor 3,94 und 7,93 höher als bei Patienten ohne TI (2,9 %).

Auch das Überleben bei Vorhandensein einer sTI ist deutlich eingeschränkt. Bereits eine mittelgradige TI ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert: Die 1-Jahres Mortalität war 30 % für Patienten mit mittelgradiger TI und 46 % für Patienten mit schwerer TI.

Patienten mit sTI haben oft eine langjährige Vorgeschichte einer Herzinsuffizienz. Damit leben sie auch lange mit den klassischen Symptomen der HI wie Flüssigkeitsretention, Luftnot, reduzierte Belastbarkeit, Schwäche und in fortgeschrittenen Stadien Kachexie. Im Gegensatz zu primären Klappenvitien ist damit eine sTI nicht durch die Entwicklung von neuen oder sprunghaft progredienten Symptomen erkennbar. Oft wird die TI und Rechtsherzinsuffizienz ausschließlich mit den Leitsymptomen "refraktäre Ödeme" und Aszites assoziiert, was aber bei den meisten Patienten erst in den sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadien auftritt. Interessanterweise kann eine schwergradige TI auch ausschließlich zu Luftnot führen, was über die Volumenbelastung des rechten Ventrikels und konsekutive Übertragung des erhöhten Druckes auf den linken Ventrikel im Rahmen der interventrikulären Dependenz erklärt wird. Eine klinische Unterscheidung zwischen Links- oder Rechtsherzinsuffizienz ist daher häufig nicht möglich - und damit sind auch die Auswirkungen einer sTl nicht spezifisch abgrenzbar. Auch dieser Aspekt trägt zu einer verspäteten Wahrnehmung der sTI im klinischen Alltag bei. Nur durch eine dezidierte und seriell wiederholte Echokardiographie kann die Entwicklung und Bedeutung einer sTI korrekt eingeordnet werden.

Pathomechanismen

Folgende Ätiologiecluster lassen sich für die sTl abgrenzen: Tl a) in Anwesenheit von Linksherzklappenvitien (ca. 50 %), b) bei einer pulmonalen Hypertonie (ca. 23 %) c) bei linksventrikulärer Dysfunktion (ca. 13 %) oder d) isoliert (8 %) und bei angeborenen Herzfehlern (2 %). Eine isolierte TI wird in Anwesenheit von Vorhofflimmern oder anderweitiger rechtsatrialer Vergrößerung ohne weitere Pathologie definiert. Es konnte gezeigt werden, dass die ätiologische Zuteilung wichtige Auswirkungen auf den klinischen Verlauf dieser Patienten hat. Die schlechteste Prognose trägt die TI, die mit Linksherzklappenvitien oder Herzinsuffizienz mit eingeschränkter Ejektionsfraktion (HFrEF) assoziiert ist (jährliche Mortalitätsrate 30 % bzw. 28 %, HI-Hospitalisierungsrate 34 % bzw. 26 %).

Die bisherigen Erfahrungen an perkutan behandelten Patienten mit sTI zeigen, dass es sich vor allem um ältere Patienten handelt, die entweder eine idiopathische sTI meist auf dem Boden eines chronischen Vorhofflimmerns mit rechtsatrialer Dilatation haben, oder aber eine linksventrikuläre Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion.

Diagnostik

Die Diagnosestellung der TI erfolgt mit der Echokardiographie. Die transthorakale Echokardiographie macht eine rasche und zuverlässige Erhebung der funktionellen Parameter möglich (Tabelle 1). Im Gegensatz zur Gradierung bei anderen Insuffizienzvitien, die auf 3-4 Schweregraden beruht, wurde für die Quantifizierung der TI ein fünf-Grad System vorgeschlagen (Tabelle 2), da das übliche drei-Grad System nicht das gesamte Spektrum des möglichen Schweregrads einer TI ausreichend darstellen kann. Die Schwere über "severe" heraus ist ein weiterer Prädiktor für die Mortalität. Dies zeigt indirekt an, dass für dieses Krankheitsbild eine nur geringe Wahrnehmung besteht und dadurch Patienten erst in sehr fortgeschrittenen Stadien vorgestellt werden.

Behandlungsoptionen

Der Goldstandard für die ursächliche Behandlung einer bedeutsamen Trikuspidalklappeninsuffizienz ist traditionell der chirurgische Klappenersatz oder die Klappenreparatur. Kontrollierte Studien zu dieser Behandlung fehlen, so dass die aktuellen Empfehlungen zur isolierten sTI auf Expertenmeinung basiert: Eine operative Therapie wird als mögliche Option bei ausgeprägter Symptomatik oder zunehmender rechtsventrikulärer Dilatation/Dysfunktion empfohlen, aber nicht bei zu schwerer links- oder rechtsventrikulärer Dysfunktion. Alleine aufgrund der patientenseitigen Risikofaktoren wie höheres Alter, relevante Komorbiditäten, Gebrechlichkeit und/oder eine vorangegangene Herzoperation kommt bei Patienten mit sTI eine operative Klappentherapie nur in Ausnahmefällen in Frage. Die innerklinische Mortalität bei isolierten Operationen einer TI ist mit ca. 9 % hoch. In einer aktuellen Beobachtungsstudie wurden 95 % der Patienten mit isolierter schwerer TI medikamentös behandelt, nur 5 % wurden operiert. Insgesamt konnte kein Unterschied zwischen beiden Therapieformen bezüglich der Mortalität gezeigt werden.

Die medikamentöse Auswahl zur Behandlung der sekundären TI ist sehr eingeschränkt: Zur Volumenentlastung des rechten Herzens und Reduktion der Stauung des venösen Systems stehen ausschließlich Diuretika zur Verfügung. Diese dienen nur der Symptomverbesserung und bringen keinen prognostischen Vorteil. Allerdings ist der Einsatz der Diuretika bei schwerer Rechtsherzinsuffizienz limitiert durch Diuretikaresistenz und Anstieg der Nierenretentionsparameter. Spätestens ab diesem Zeitpunkt ist eine kausale Therapie der TI ratsam.

Kathetergestützte Behandlungsoptionen für die sekundäre TI

Die ersten Erfahrungen im Trikuspidalklappenbereich gab es mit Gebrauch des MitraClip Systems und des PASCAL Mitral außerhalb der Zulassung. Hier wurden 64 inoperable Patienten mit schwerer, therapierefraktärer TI mittels MitraClip als individuellen Heilversuch behandelt. Die TI konnte bei 91 % mindestens um einen Grad reduziert werden, 3 Patienten sind vor Entlassung verstorben. Das PASCAL-System wurde ebenfalls bei 28 inoperablen Patienten mit schwerer TI als individuelle Heilbehandlung eingesetzt. 85 % der Patienten hatten postprozedural eine TI Grad<=2+, und 88 % hatten eine New York Heart Association (NYHA) Klasse I-II nach 30 Tagen. Die 6-Minuten Gehstrecke wurde von 240 auf 335 Meter signifikant verbessert (p<0,001). Die 30-Tages Mortalität betrug 7 %. In einem ähnlichen Patientenkollektiv wurde bei 30 Patienten das 1-Jahres Follow-Up berichtet. Die TI war mindestens severe (zu 80 % massive oder torrential) mit 90 % der Patienten symptomatisch mit NYHA Klasse III/IV. Nach einem Jahr konnte in 86 % eine Reduktion der TI auf moderat oder weniger erzielt werden. Das 1-Jahres Überleben betrug 93 %, die NYHA Klasse war I/II in 90 % der Patienten und die 6-Minuten Gehstrecke verbesserte sich um 72+/-82 Meter (p<0,0001). Im Verlauf wurde das MitraClip System technisch modifiziert, um auf Trikuspidalseite eine bessere Steuerung zu ermöglichen. In der TRILUMINATE Studie wurden 85 Patienten mit symptomatischer TI mit dem TriClip System behandelt. Nach einem Jahr hatten 71 % der Patienten eine moderate TI (im Vergleich zu 8 % prä-Interventionen, signifikant reduziert p<0,001). Es kam zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik (NYHA Klasse I-II 83 %, davor 31 %, p<0,001) und Verbesserung der 6-Minuten Gehstrecke (303 Meter, davor 272 Meter, p=0,002). Das PASCAL Mitral Device kann ohne technische Anpassung aufgrund der guten dreidimensionalen Manövrierbarkeit unverändert an der Trikuspidalklappe eingesetzt werden. Besonders das unabhängige Greifen der beiden Segelanteile mit dem PASCAL ist in Abgrenzung zum TriClip System von Vorteil, wenn es um die Behandlung von Patienten im fortgeschritte-

Vena contracta	≥7 mm		
EROA	≥0.4 cm ²		
RV	≥45 ml		
Systolische Lebervenenflussumkehr	Vorhanden		
Proximal isovelocity surface area (PISA)	>9 mm		
Dominante E-Welle	≥1 m/s		
CW-Doppler des Insuffizienzjets	Dicht, dreieckig		
Diameter rechter Ventrikel basal im apikalen 4-Kammer Blick	≥41 mm oder progressive Dilatation		
RV-Funktion	Absolut reduziert: TAPSE <17 mm FAC <35% S' <9.5 cm/s Oder im Vergleich zur Voruntersuchung		
Vena cava inferior Diameter	>2,1 cm, <50% Atemvariabilität		

Tabelle 1. "Red flags" für die Hochgradigkeit einer Trikuspidalinsuffizienz und die Entwicklung einer Rechtsherzdilatation/-insuffizienz in der Echokardiographie.

nen Stadium mit großer Koaptationslücke geht. So konnte in der o.g. Studie mit dem PASCAL System Patienten mit einer mittleren Koaptationslücke von 6.9+/-3 mm erfolgreich behandelt werden. Ferner kann hiermit auch die Behandlung eines Pseudoprolaps oder eines restriktiven Segels, also einer Pathologie am Segel die durch Ventrikel- oder Vorhofvergrößerung sekundär entsteht, ermöglicht werden (Abbildung 1, 2). In der TriCLASP Studie (NCT04614402) wird aktuell die Effektivität, Sicherheit und symptomatischer Nutzen des PAS-CAL-Systems zur Behandlung der TI systematisch an 300 Patienten prospektiv beobachtet. Die CLASP II TR Studie (NCT04097145) ist eine randomisierte Studie mit 825 Patienten, die die Effektivität, Sicherheit und symptomatischen Nutzen zwischen PASCAL-Intervention plus optimaler medikamentöser Therapie gegen eine alleinige optimale medikamentöse Therapie untersucht.

Das Cardioband Trikuspidal wurde in der europäischen TRI-REPAIR Studie an 30 inoperablen Patienten mit sekundärer TI untersucht. 72 % der Patienten hatten eine signifikante Reduktion der TI auf <=2+ (p=0,016). Es konnte ein symptomatischer Nutzen gezeigt werden (17 % präprozedural vs. 82 % postprozedural NYHA Klasse I-II, p=0,002). In einer ähnlich designten US amerikanischen Studie zeigte sich bei der Cardioband Behandlung an 30 Patienten bereits nach 30 Tagen eine Abnahme des



Abb. 2: Leichtgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz nach Implantation von 2 PASCAL Ace Implantaten.

rechtsventrikulären Diameters als Zeichen eines reversen Remodelings. Dies ist insofern von hohem Interesse, da reverses Remodeling bei Herzinsuffizienz ein guter Surrogatmarker für einen verbesserten klinischen Verlauf der Erkrankung ist.

Bislang liegen noch keine kontrollierten Therapiestudien für die kathetergestützte Behandlung der TI mit einer konservativen Behandlungsgruppe vor. Im internationalen TriValve Register wurden 472 Patienten mit sTI zu 90 % und Trikuspidalklappenintervention unterschiedlicher Techniken eingeschlossen, und mit einer historischen Kontrollkohorte von konservativ behandelten Patienten verglichen. Nach statistischem Ausgleich der etwas unterschiedlichen Patientencharakteristika wurden 268 Therapiepaare analysiert: Die Patienten der Interventionsgruppe wiesen eine höhere Überlebensrate und eine reduzierte HI-Hospitalisierungsrate auf, verglichen mit der Kontrollgruppe. Dies deutet zumindest vorläufig den auch potenziell prognostischen Nutzen einer perkutanen Rekonstruktion der Trikuspidalklappe bei sekundärer Tl an.

Zusammenfassung

Eine chronische Herzinsuffizienz kann unabhängig von der Grunderkrankung meist aufgrund der hämodynamischen Belastung des rechten Ventrikels mit konsekutiv dilatiertem Klappenannulus zu einer sekundären TI führen. Eine sTI bei Herzinsuffizienz ist mit ausgeprägterer Symptomatik und ungünstigerem Krankheitsverlauf verbunden. Die interventionelle Klappentherapie mit verschiedenen aktuell verfügbaren Devices ist ein neuer Ansatz in der Behandlung der sTI und damit auch der Herzinsuffizienz.

Literatur beim Verfasser

Prof. Dr. med. Roman Pfister				
Dr. med. Christos Iliadis				
Klinik III für Innere Medizin -				
Allgemeine und interventionelle				
Kardiologie, Elektrophysiologie,				
Angiologie, Pneumologie und				
internistische Intensivmedizin				
Herzzentrum der Universität zu Köln				

Kerpenerstr. 62 50937 Köln

www.kardiologie.uk-koeln

■ Weitere Informationen

Edwards Lifesciences Route de l'Etraz 70 1260 Nyon

Edwards Lifesciences Services GmbH Edisonstraße 6 85716 Unterschleißheim www.edwards.com

Variable	Mild	Moderate	Severe	Massive	Torrential
VC (biplane)	<3 mm	3-6.9 mm	7–13 mm	14-20 mm	≥21 mm
EROA (PISA)	<20 mm ²	20-39 mm ²	40-59 mm ²	60-79 mm ²	≥80 mm ²
3D VCA or quantitative EROA			75-94 mm ²	95-114 mm ²	≥115 mm ²

Tabelle 2. Fünf-Grad Schema zur Quantifizierung der Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Chirurgische Behandlung der therapieresistenten schweren Form der obstruktiven Schlafapnoe

Als obstruktive Schlafapnoe (OSA) wird eine vollständige oder partielle Obstruktion der oberen Atemwege definiert, die erhebliche physiologische Störungen mit verschiedenen klinischen Auswirkungen bedingen kann. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist eine schwere und ernstzunehmende Erkrankung mit multifaktoriellen Ursachen, welche durch starkes Schnarchen und Atemaussetzer im Schlaf gekennzeichnet ist.



Einleitung

Die Erkrankung geht mit einem reduzierten Rachenmuskel-Tonus einher und führt zur partiellen Verlegung der Atemwege durch die nachts zurückfallende Zunge. Allein In Deutschland sind ca. 4 Millionen Menschen von einer obstruktiven Schlafapnoe betroffen. Die Entwicklung der OSA zu einer Volkskrankheit korreliert mit der rasanten Zunahme von Zivilisationsproblemen wie Übergewicht, Typ-2-Diabetes und Bewegungsmangel. Es wird angenommen, dass bei ca. 75 - 80 % der betroffenen Patienten die Erkrankung nicht erkannt wird. Durch eine unbehandelte Schlafapnoe steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie z. B. Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Bluthochdruck signifikant an. Nicht nur die Lebensqualität betroffener Patienten ist durch eine obstruktive Schlafapnoe eingeschränkt, sondern auch die Lebenszeit kann durch die oftmals schweren Folgeerkrankungen limitiert sein. Neben der Hauptsymptomatik, dem nächtlichen Schnarchen, berichten betroffene Patienten häufig über Kopfschmerzen beim Aufwachen, Tagesschläfrigkeit und eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Neuere Studien deuten darauf hin, dass eine obstruktive Schlafapnoe in etwa 2 - 4 % bei Männern und in 1 - 2 % bei Frauen häufig im mittleren Alter diagnostiziert wird. Die jeweilige Therapieentscheidung sollte abhängig vom klinischen Beschwerdebild auf Basis objektivierbarer Befunde multidisziplinär erfolgen, um eine ursachenorientierte und erfolgversprechende Behandlung einleiten zu können.

Diagnostik

In der Regel erfolgt die primäre Diagnostik durch einen geschulten Schlafmediziner. Zur Klärung der

Ursachen und des Schweregrades der Erkrankung erhalten die Patienten eine standardisierte und umfassende Untersuchung im Schlaflabor (Somnographie oder Polysomnographie). Mit Abschluss der Schlaflabordiagnostik steht der Schweregrad der schlafbezogenen Atmungsstörungen fest, welcher in erster Linie als ein wegweisender Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) vorliegt. Ein AHI von 5/h entspricht 5 Entsättigungsphasen innerhalb einer Stunde und ab diesem Stadium spricht man generell von einer obstruktiven Schlafapnoe. Entsprechend werden hier folgende Definitionen verwendet: AHI 5–15/h: milde OSA AHI 15–30/h, mittelschwere OSA, AHI >30/h: schwere OSA.

Therapieoptionen

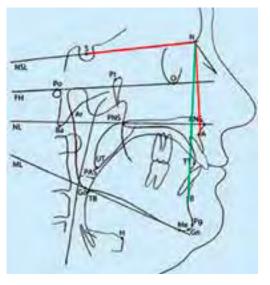
Die Therapie orientiert sich an den auffälligen Befunden und den damit einhergehenden Symptomen. Für die first-line Therapie stehen meistens individuell angefertigte Überdruckmasken (CPAP-Masken) zur Verfügung, welche die Patienten im Schlaf auf Mund und/oder Nase tragen. Eine weitere konservative Therapieoption stellt die Unterkiefer-Protrusionsschiene dar. Die apparative anteriore Vorverlagerung des Unterkiefers wirkt positiv auf eine Straffung und Stabilisierung der pharyngealen Weichteile mit Vorverlagerung des Zungenbeins und der Epiglottis (oberer Teil des Kehlkopfs) sowie eine Querschnitterweiterung der betroffenen Rachenabschnitte. Diese Maßnahmen sind effizient, wenn weitere Risikofaktoren wie Übergewicht und übermäßiger Alkoholkonsum reduziert werden. Bei einigen Patienten ist es therapeutisch erforderlich, den weichen Gaumen zu straffen, die Mandeln zu entfernen oder die Nasenmuscheln zu verkleinern.

Bei Therapie-resistenten Fällen und bei Patienten, die aus vielfachen Gründen keine CPAP-Maske anwenden können, bestehen aktuell zwei weitere



Prof. Dr. Dr. med. Samer Hakim

Abbildung 1: Ein Fernröntgenseitenbild (FRS) wird zur kephalometrischen Analyse herangezogen. Insbesondere spielen die SNA und SNB Winkel sowie das "Posterior Airway Space" zwischen dem Zungengrund und der Rachenhinterwand eine entscheidende Rolle in der Abschätzung der erforderlichen Vorverlagerung.



vielversprechende und Evidenz-basierte chirurgische Therapieoptionen:

Die bimaxilläre Vorverlagerung

Eine bereits abgeschlossene Diagnostik und eine entsprechende Indikation durch den Schlafmediziner sind Voraussetzung für die Therapieplanung. Die chirurgische Prozedur einer bimaxillären Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer und der damit einhergehenden Vorverlagerung des Zungenbeins ist im Fach Kiefer- und Gesichtschirurgie ein lange etablierter Standardeingriff. Diese Methode wird häufig zur Korrektur von Fehlbiss-Situationen nach kieferorthopädischer Therapie im Jugendalter eingesetzt. Die Richtung der Verlagerung ist bei der chirurgischen OSA-Therapie immer konstant: grundsätzlich nach ventral gerichtet. Zur Therapie-Planung gehört neben einer Symptom-bezogenen Untersuchung durch einem Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgen auch eine spezielle radiologische Diagnostik zur Beurteilung der jeweiligen Biss-Verhältnisse.

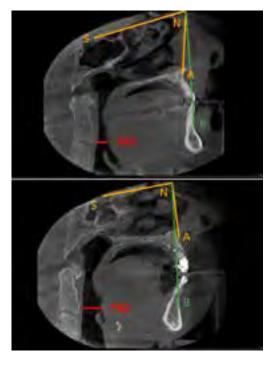


Abbildung 2: Prä- und postoperative Darstellung des Posterior Airway Space in einer 3-dimensionalen Aufnahme (Digitale Volumentomographie).

Insbesondere Patienten mit einem retrognathen Gesichtstyp (Retrognathie: Rückverlagerung des Kiefers im Verhältnis zur Schädelbasis) profitieren von einer bimaxillären Umstellungsosteotomie und einer Vorverlagerung des unteren Gesichtsdrittels. Voraussetzung ist ebenfalls eine gut abgestützte Okklusion und die Compliance für die Weiterbehandlung bei potentiellen postoperativen Biss-Störungen. Diese können kieferorthopädisch oder prothetisch korrigiert werden.

Prä-operative Vorbereitung

Die primäre Diagnostik hinsichtlich der operativen Planung erfolgt durch Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgen und beinhaltet:

- 1. Eine klinische Untersuchung der Zähne, der Okklusion und des Gesichtsprofils.
- 2. Eine radiologische Untersuchung des skelettalen Profils, die sogenannte FRS-Aufnahme (Fernröntgenseitenbild). Dabei werden knöcherne Orientierungspunkte markiert und die Verlagerungsstrecke simuliert (Abbildung 1).
- 3. Anfertigung von Gipsmodellen des jeweiligen Kiefers und Übertragung der Simulation auf die artikulierten Modelle.
- 4. Anfertigung von sogenannten Splints zwecks Übertragung der geplanten Vorverlagerungsdistanz in den intraoperativen Situs.

Der Eingriff

Die Operation findet unter Vollnarkose statt. Zunächst werden spezielle Schienen am Ober- und Unterkiefer befestigt, um die Okklusion während der Operation zu sichern. Die Schienen verbleiben auch für die postoperative Nachbehandlungszeit von etwa 2-6 Wochen in situ.

Die Vorverlagerung des Oberkiefers wird auf der sogenannten Le Fort-I Ebene vorgenommen. Der Unterkiefer wird soweit nach ventral verlagert bis die ursprüngliche Okklusion wieder hergestellt ist. Insgesamt sollte die Vorverlagerung zwischen 8 und 10 mm betragen, um ein vorhersagbares Ergebnis zu erzielen. Die stationäre Aufenthaltsdauer beträgt 5-7 Tage. Die Patienten können in dieser post-operativen Phase Nahrung zu sich nehmen. Eine intramaxilläre Fixation ist nicht erforderlich.

Etwa 6 Monate nach dem Eingriff kann das Osteosynthesematerial in einer kurzen Narkose wieder entfernt werden. Der Eingriff ist hocheffektiv im Sinne einer langfristigen Therapie der OSA.

Zungen-Schrittmacher Neurostimulation des N. hypoglossus

Eine neue, klinisch erprobte und minimal-invasive Methode zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe ist die Implantation eines Schrittmachers zur Stimulation der Zungenmuskeln. Durch eine atemsynchrone Stimulation des Nervus hypoglossus kommt es zu einer Kontraktion der Zungenmuskulatur, vor allem des M. genioglossus. Die Vorwärtsbewegung dieses Muskels führt zu einer Vorverlagerung des Zungengrundes und damit zu einer Erweiterung des Posterior Airway Space.

Die einzelnen Komponenten des Hypoglossusstimulators umfassen einen Atemsensor und eine Stimulationselektrode, die von einem kleinen Generator betrieben wird. Die Fixierung der Stimulationselektrode am distalen Ende des Nervus hypoglossus sorgt für eine effektive Stimulation bestimmter Muskeln der Atemwege. Dadurch wird das Lumen auf Höhe des Zungengrundes und des Weichgaumens geöffnet. Im Rahmen eines speziellen Algorithmus überwacht das Therapiesystem kontinuierlich den Atemrhythmus des Patienten und erzeugt eine gezielte Stimulation während der Einatmung und der späten Ausatmung - wenn die Atemwege am anfälligsten für einen Kollaps sind.

Das System wird dem Betroffenen während eines kurzen stationären Aufenthalts von 3 bis 5 Tagen implantiert. Der Eingriff erfolgt unter Vollnarkose minimal-invasiv über zwei bis drei kleine Schnitte an Hals und Brustkorb. Die Behandlung mit dem Hypoglossusstimulator ist eine wirksame und nachhaltige Therapiealternative für Patienten, die für eine Standardbehandlung nicht geeignet sind. Bei bestimmten Personen zeigt die CPAP-Therapie keinen therapeutischen Erfolg oder die Maske wird als belastend empfunden. Die Therapie wird daher von der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung für bestimmte Betroffene empfohlen, bei denen eine CPAP-Maske nicht ausreicht oder diese nicht toleriert wird.

Die Therapie ist für folgende Patienten geeignet:

- die unter einer mittleren bis schweren obstruktiven Schlafapnoe leiden,
- bei denen eine CPAP-Therapie nicht ausreichend wirkt oder denen die Maske Probleme bereitet,
- die nicht stark übergewichtig sind (BMI nicht über 35).



- die nicht unter schweren neuromuskulären Erkrankungen leiden,
- die unter keinen anderen Schlaferkrankungen wie z. B. einer Narkolepsie leiden.

Fazit für die Praxis und den klinischen **Alltag**

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) hat mit den heutigen Lebensgewohnheiten und den daraus resultierenden Risikofaktoren (Übergewicht, mangelnde Bewegung, Alkoholkonsum) an Häufigkeit und Bedeutung zugenommen.

Für die Behandlung geringgradiger OSA sind nicht-invasive Therapieoptionen wie CPAP-Masken, Unterkiefer-Protrusionsschienen sowie einige chirurgische Maßnahmen im Nasen- und Rachenraum erfolgsversprechend.

Bei Therapie-resistenten mittelschweren und schweren Fällen können mehrere der o. g. Maßnahmen kombiniert werden. Insbesondere können die operative bimaxilläre Vorverlagerung oder die Neurostimulation des N. hypoglossus vorhersagbar gute Ergebnisse liefern und sollten dem Patienten in diesem Stadium primär angeboten werden. Dabei ist eine interdisziplinäre Behandlung in spezialisierten Zentren von Vorteil.

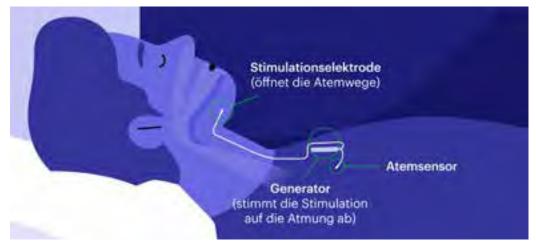


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Zungen-Schrittmacher Funktion Der Hypoglossusstimulator besteht aus drei implantierbaren Komponenten: Einem Generator, einem Atemsensor und einer Stimulationselektrode, die gemeinsam über eine Fernbedienung gesteuert werden. Die sorgfältige Auswahl der Patienten, die gezielte Stimulation bestimmter Muskeln der Atemwege und die optimale zeitliche Steuerung der Hypoglossusstimulation tragen entscheidend dazu bei, die Atemwege im Schlaf offen zu halten.

Prof. Dr. Dr. med. Samer Hakim Ltd. Oberarzt und stellvertretender Direktor

Prof. Dr. Dr. med. Peter Sieg Ärztlicher Direktor

Klinik für Kiefer- und Gesichtschirurgie Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Campus Lübeck Ratzeburger Allee 160

23562 Lübeck www.kieferchirurgie.uni-luebeck.de

www.uksh.de/hno-luebeck

■ Weitere Informationen

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. www.dgsm.de www.inspiresleep.de



Fertilitätsstörungen und Kinderwunschbehandlung

In Deutschland ist fast jedes zehnte Paar zwischen 25 und 59 Jahren ungewollt kinderlos, weil ein oder beide Partner von einer Fruchtbarkeitsstörung betroffen

Wenn nach einem Jahr mit verfolgtem Kinderwunsch noch keine Schwangerschaft eingetreten ist, wird die Abklärung möglicher Ursachen empfohlen. In vielen Fällen kann eine Fruchtbarkeitsbehandlung helfen, den Kinderwunsch zu erfüllen. Die Hormontherapie spielt dabei eine wesentliche Rolle. 80 % aller Schwangerschaften treten in den ersten 6 Zyklen ein.

Mögliche Ursachen für eine Fertilitätsstörung beim Mann sind eine Verminderung der Spermienkonzentration, -beweglichkeit und/oder -morphologie;

bei der Frau sind häufig Hormonstörungen aber auch Fehlfunktionen der Eileiter oder eine Endometriose zu diagnostizieren. Verminderte Konzentrationen des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und/oder des luteinisierenden Hormons (LH) sind oftmals für eine ausbleibende Ovulation verantwortlich.

Mit einer Hormontherapie kann das Heranreifen der Eizelle und der nachfolgende Eisprung erreicht werden. FSH fördert das Wachstum der Eibläschen (Follikel), in denen die Eizellen heranreifen; LH bedingt den Austritt der Eizelle aus dem Follikel in den Eileiter und löst somit den Eisprung aus. Therapeutisch verabreicht, gleichen die Hormone den Mangel aus und ahmen den natürlichen Zyklus nach.

Jedoch muss auch die Altersabhängigkeit der Fruchtbarkeit beachtet werden. Die Abnahme der Fertilität einer Frau beginnt ab dem 30. Lebensjahr. Ende des dritten Lebensjahrzehnts besteht bereits eine deutlich eingeschränkte Fertilität. Die Fertilität von Frauen Ende 30 ist im Vergleich zu Frauen im 2. Lebensjahrzehnt um die Hälfte reduziert. Nicht nur die Zahl der vorhandenen Eizellen nimmt mit dem Alter ab, auch die Eizellqualität wird durch das Alter negativ beeinflusst. Der Anteil von Eizellen mit sogenannten Aneuploidien steigt. Aneuploidien sind Veränderungen am genetischen Material, einzelne Chromosomen sind zusätzlich vorhanden oder fehlen. Die Eizellen führen seltener zu einer Schwangerschaft. Auch die Wahrscheinlichkeit von Erkrankungen, die die Fertilität reduzieren wie Myome, Endometriose und Fehlfunktionen der Eileiter nimmt mit dem Alter zu.

Wenn eine Schwangerschaft auf natürlichem Weg nicht zustande kommt, gibt es neben einer Hormontherapie weitere Möglichkeiten und Therapieansätze.

Verfahren der künstlichen Befruchtung (assistierte Reproduktion, ART) können heute vielen Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch helfen. Bereits vor mehr als 40 Jahren wurde das erste Kind nach erfolgreicher IVF-Therapie (in vitro Fertilisation) geboren.

In Deutschland wurden für das Jahr 2019 110.786 Behandlungszyklen ART erfasst (Deutsches IVF Register 2019; DIR). Aus den Behandlungen des Jahres 2018 wurden 21.385 Kinder in Deutschland geboren.

IVF- und ICSI -Therapie

Zu den Verfahren der ART gehören die in vitro Fertilisation (IVF) und die Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).

Bei der klassischen IVF-Therapie werden Eizellen mit aufbereitetem Sperma in einem Reagenzglas zusammengebracht. Es findet eine spontane Befruchtung im Labor statt.

Indikationen für die IVF-Therapie sind z. B Fehlfunktionen der Eileiter oder die Endometriose.

Bei der ICSI-Therapie wird ein einzelnes Spermium unter mikroskopischer Sicht in die vorbereitete Eizelle injiziert. Hauptindikation für die ICSI-Therapie sind Einschränkungen in den Spermiogrammparametern wie z. B. zu wenige Spermien oder unbewegliche Spermien. Selbst bei Vorhandensein nur einzelner Spermien im Ejakulat ist heute die Geburt eines Kindes grundsätzlich möglich. Am häufigsten werden ICSI-Therapien durchgeführt, der Anteil beträgt in Deutschland 70,5 %.

Für die erfolgreiche Befruchtung im Labor müssen für die IVF- und ICSI-Therapie gleichzeitig mehrere reife Eizellen vorliegen. Im Zyklus der Frau reift jeden Monat eine Eizelle. Für die Gewinnung mehrerer reifer Eizellen ist eine gezielte Hormonbehandlung über ca. 2 Wochen notwendig.

Die sogenannte "kontrollierte ovarielle Überstimulation" zur Eizellentnahme erfolgt standardmä-



Priv.-Doz. Dr. med. Dolores Foth

Big mit Follikelstimulierendem Hormon (FSH) und Gonadotropin Releasinghormon (GnRH)-Antagonisten.

Individuell kann durch Zusatz von LH die ovarielle Stimulation z. B. bei älteren Frauen optimiert werden. Die Sicherheit und das Vermeiden von Komplikationen stehen in der medizinischen Betreuung der Paare an erster Stelle.

Die IVF/ICSI-Therapie ist eine sichere Behandlungsmethode. Komplikationen wie z. B. Blutungen nach vaginaler Punktion zur Eizellentnahme treten nach DIR 2019 in < 1 % auf. Die Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer lag im Jahr 2018 bei durchschnittlich 32,2 %. Die Schwangerschaftschance bei IVF/ICSI-Therapien ist altersabhängig.

Die Realisierung des Kinderwunsches verschiebt sich in den letzten zwei Jahrzehnten in ein immer höheres Lebensalter der Frau.

Das mittlere Alter steigt auch bei IVF/ICSI-Therapien an und betrug für Frauen 35,5 Jahre und Männer 38,9 Jahre (DIR 2019). Abbildung 1 verdeutlicht die Abhängigkeit einer Schwangerschaftschance vom

Während die klinische Schwangerschaftsrate bis zum 30. Lebensjahr bei ca. 40 % liegt, nimmt diese bereits ab dem 31. Lebensjahr langsam, aber kontinuierlich ab. Im 36. Lebensjahr liegt die Schwangerschaftsrate bei knapp 35 %, im 42. Lebensjahr um 15 % pro Embryotransfer. Schwangerschaften ab dem 45. Geburtstag sind eine Rarität.

Embryo Transfer

Qualitätskriterium der ART ist jedoch nicht alleinig die Schwangerschaftschance, sondern auch die Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften.

In der Praxis hat sich die Durchführung des Transfers am Tag 5 der embryonalen Entwicklung (Blastozystenstadium) mit höherer Implantationsrate (Einnistungsrate) zunehmend durchgesetzt.

Nach Rückübertragung einer Blastozyste (Single Embryo Transfer SET) konnte für IVF/ICSI-Therapien eine Geburtenrate von 26,9 % erzielt werden. Nach Rückübertragung von zwei Blastozysten (Double Embryo Transfer DET) werden höhere Geburtenraten erzielt.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die detaillierte Aufklärung der Paare über Schwangerschaftschancen und Mehrlingswahrscheinlichkeit sowie über die Risiken der Mehrlingsschwangerschaft für die

Schwangerschaft als solche und für die geborenen Kinder. Mit Rückübertragung von zwei Blastozysten verdoppelt sich die Schwangerschaftschance nicht, aber das Mehrlingsrisiko steigt erheblich an. Die Rate an Zwillingsgeburten nach ART lag 2018 in Deutschland erstmals unter 20 % (19,2 %; DIR).

Der elektive Single Embryo Transfer eSET (die Rückübertragung einer Blastozyste mit Kryokonservierung weiterer entwicklungsfähiger Blastozysten) ist heute international die optimale Therapie zur Erzielung guter Schwangerschaftsraten bei gleichzeitiger Vermeidung von Mehrlingsschwangerschaften. Die Zwillingsrate in Europa betrug 2016 ca. 15 %. Der Anteil von eSET stieg in Europa von 11 % in 1997 auf 40 % in 2016 an. In Schweden z. B. erfolgte in fast 80 % aller Therapien der eSET, die Geburtenraten von Zwillingen nach ART lag unter 5 % (De Geyter 2018). Ursache sind die länderspezifischen Regelungen zur Durchführung und Finanzierung von Kinderwunschtherapien (s. u.).

Die methodischen und labortechnischen Möglichkeiten der in vitro Fertilisation haben sich kontinuierlich weiterentwickelt. Technische Ausstattung auf modernstem Niveau und die Arbeit hochqualifizierter Reproduktionsbiologen sind Voraussetzung für ein erfolgreich arbeitendes IVF-Labor. Ein Beispiel ist die heute mögliche kontinuierliche Überwachung der Entwicklung von Embryonen durch sogenannte "time lapse" Verfahren. Spezielle Inkubatoren mit mikroskopischer Spezialkamera und Software ermöglichen eine konstante Beobachtung der Embryokultur bei gleichzeitiger nicht-invasiver Beobachtung der embryonalen Entwicklung bis zum Transfer. Aktuell konnte gezeigt werden, das unter Nutzung künstlicher Intelligenz eine noch effektivere Beurteilung der Entwicklung von Embryonen in der Zukunft möglich sein wird.

Kryokonservierung

Die Verfahren der Kryokonservierung wurden kontinuierlich optimiert. Das Einfrieren überzähliger befruchteter Eizellen (Vorkernstadien) oder Blastozysten aus einem Behandlungszyklus der IVF- oder ICSI-Therapie bietet die Möglichkeit der Therapiewiederholung ohne ovarielle Stimulationsbehandlung, Eizellentnahme und Spermaabgabe.

Im Jahr 2019 wurden 30.666 Kryozyklen (Behandlungen aus eingefrorenen Zellen) in Deutschland durchgeführt. Kryozyklen machen > 30 % aller Therapien aus. Standardverfahren heute ist die Vitrifikation. Die Überlebenswahrscheinlichkeit beim Prozess des Einfrierens und Auftauens ist größer 95 %. Zweitwichtiger Faktor für die Schwangerschaftschance ist die Durchführung des Transfers in optimale Implantationsvoraussetzungen. Der Transfer muss im "window of implantation" erfolgen. Das Zeitfenster für die Implantation wird im natürlichen Zyklus durch den LH-Anstieg definiert und beginnt am dritten oder vierten Tag nach der Ovulation. Medikamentös kann das Zeitfenster durch Ovulationsinduktion oder Progesterongabe festge-

Nach Kryokonservierung von Eizellen im fruchtbaren Alter (Social Freezing) ist eine Schwangerschaft möglich, auch wenn biologisch von Seiten der Eierstocksfunktion die Voraussetzungen nicht mehr bestehen.

Eine andere Therapieoption für Frauen, deren eigene Eizellen nicht mehr zur Schwangerschaft führen, sind Behandlungen mit fremd Eizellspenden. Die Eizellspende ist in Deutschland nicht erlaubt.

Schwangerschaftsraten und Schwangerschaftsverläufe in Abhängigkeit vom Alter der Frau 2018 Prospektive Daten



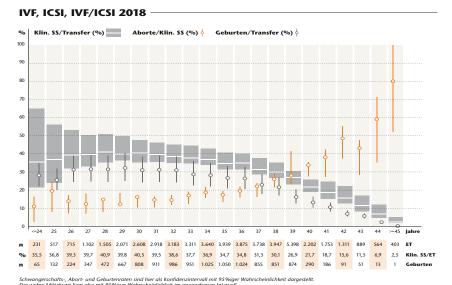
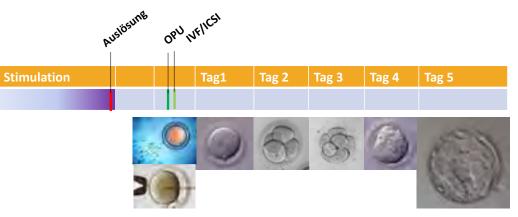


Abbildung 1: Quelle: https://www.deutsches-ivf-register.de



Labor/Embryonalentwicklung Tag 1: PN Stadium; Tag 2: 4-Zeller; Tag 3: 8-Zeller; Tag 4: Morula; Tag 5: Blastocyste

Präimplantationsdiagnostik (PID)

Die Präimplantationsdiagnostik wurde in den letzten Jahren auch in Deutschland etabliert. Als PID bezeichnet man die genetische Untersuchung von Zellen eines nach künstlicher Befruchtung gezeugten Embryos in vitro vor seiner Übertragung in die Gebärmutter.

Das Interesse an der Präimplantationsdiagnostik (PID) ergibt sich bei Paaren aufgrund bekannter genetischer Vorbefunde und Erkrankungen oder bereits erfolgter Schwangerschaften mit genetischen Befunden

Der Bundestag entschied am 7. Juli 2011 über den Umgang mit der PID wie folgt:

"Besteht auf Grund der genetischen Disposition der Eltern oder eines Elternteiles für deren Nachkommen eine hohe Wahrscheinlichkeit für eine schwerwiegende Erbkrankheit, handelt nicht rechtswidrig, wer zur Herbeiführung einer Schwangerschaft nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft und Technik einen Embryo in vitro vor dem intrauterinen Transfer auf die Gefahr dieser Krankheit untersucht. Nicht rechtswidrig handelt auch, wer eine Präimplantationsdiagnostik zur Feststellung einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos vornimmt, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird."

Seit dem 1. Februar 2014 ist auf Basis der Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikverordnung – PIDV) eine legale Durchführung der PID möglich.

Voraussetzung für die Durchführung einer PID in Deutschland ist ein positives Ethikvotum. Die Antragstellung erfolgt durch die Frau. Die PID-Ethikkommission besteht aus acht Mitgliedern und setzt sich zusammen aus vier ärztlichen Vertretern verschiedener medizinischer Disziplinen, einem Sachverständigen für Ethik, einem Sachverständigen für Recht, einem Vertreter für die Wahrnehmung der Interessen der Patienten und einem Vertreter der Selbsthilfe der Menschen mit Behinderungen.

Neben der medizinischen Indikation werden die für den konkreten Einzelfall maßgeblichen psychischen, sozialen und ethischen Gesichtspunkte« berücksichtigt (§ 6 Abs. 4 PIDV).

Das Gespräch zur PID umfasst die humangenetische, reproduktionsmedizinische und psychosoziale Beratung.

Situation der Kostenerstattung in Deutschland

Seit der Gesundheitsreform 2004 müssen gesetzlich versicherte Paare mindestens die Hälfte der Kosten einer Kinderwunschbehandlung tragen. Unverheiratete gesetzlich versicherte Paare erhalten keine Unterstützung von Seiten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Kosten für

die Kryokonservierung im Rahmen der ART zählen nicht zum Leistungskatalog der GKV.

Für eine Kostenbeteiligung an bis zu 3 Behandlungszyklen IVF- oder ICSI-Therapie im GKV-Bereich müssen u. a. folgende Bedingungen erfüllt sein:

Das Paar, das die künstliche Befruchtung in Anspruch nehmen will, muss verheiratet sein und es dürfen nur Ei- und Samenzellen der Ehegatten verwendet werden.

Anspruch auf Leistung zur künstlichen Befruchtung besteht nur für Versicherte, die das 25. Lebensjahr vollendet haben. Der Anspruch besteht nicht für weibliche Versicherte, die das 40. Lebensjahr und für männliche Versicherte, die das 50. Lebensjahr vollendet haben. Für die Therapie muss ein Behandlungsplan erstellt und genehmigt werden.

Einige der gesetzlichen Krankenversicherungen übernehmen einen höheren Anteil der Kosten für die künstliche Befruchtung als vorgeschrieben. Die Bundesländer fördern die Kinderwunschbehandlung, um die Paare finanziell zu entlasten. Die PID gehört nicht zum Satzungskatalog der GKV.

Die Kostenübernahme im Bereich der privaten Krankenversicherer richtet sich nach dem "Verursacherprinzip", d. h., die Kosten werden erstattet, wenn beim Versicherten eine Krankheit vorliegt.

Zusammenfassung

Ein unerfüllter Kinderwunsch kann heutzutage in den meisten Fällen durch moderne Behandlungsmethoden erfüllt werden. Betroffene Frauen oder Paare sollten sich an ein spezialisiertes Kinderwunschzentrum wenden. Hier ist neben einer fachkompetenten Beratung eine optimale individuelle und zielführende Therapie gewährleistet.

Literatur

https://www.deutsches-ivf-register.de https://www.bmfsfj.de/bmfsfj/service/publikationen/ungewollte-kinderlosigkeit-2020-161020 https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/

Ovarian-Stimulation-in-IVF-ICSI

http://www.gesetze-im-internet.de/pidv/ https://www.eshre.eu/Annual-Meeting/Vienna-2019/ Media/2019-Press-releases/EIM

De Geyter C et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE. Human Reproduction 2018 Vol.33, No.9 pp. 1586–1601

Informationer

- Priv.-Doz. Dr. med. Dolores Foth MVZ PAN Institut GmbH - Interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Zeppelinstr. 1 50667 Köln www.mvz-pan-institut.de
- Weitere Informationen

Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt www.merck.de

Umweltschadstoffe – eine Belastung für das Immunsystem

Positive Regulation durch Regulatpro® Immune

Nicht nur in Zeiten der Corona-Pandemie ist eine ausgewogene Ernährungsweise zu empfehlen, um das Immunsystem zu unterstützen. Täglich wird unser Körper mit Luftschadstoffen und anderen Umwelttoxinen belastet, die eine Herausforderung für das Immunsystem bedeuten.

Eine möglichst bunte Mischkost, die alle vom Körper benötigten Marko- und Mikronährstoffe enthält, trägt dazu bei, die gesunden physiologischen Körperfunktionen aufrecht zu erhalten. Für eine gute Abwehr- und Immunfunktion benötigt der Organismus vor allem Mikronährstoffe aus dem Bereich der Vitamine und Mineralstoffe - weiterhin essentielle Fettsäuren, Aminosäuren, Enzyme und sekundäre Pflanzenstoffe.



Polyphenole und deren Metabolite

In jüngster Zeit mehren sich die wissenschaftlichen Ergebnisse, dass auch Polyphenole (sekundäre Pflanzenstoffe aus den Randschichten von Obst und Gemüse), die den pflanzlichen Lebensmitteln ihre natürliche Färbung verleihen und von der Natur als Lock- und Abwehrstoffe eingesetzt werden, über verschiedene Mechanismen das Immunsystem stärken können.

Polyphenole liegen in fermentierten Lebensmitteln in besonders leicht resorbierbarer Form vor. Durch die Vergärung durch Milchsäurebakterien entstehen aus den Polyphenolen zudem Metabolite, die sonst erst durch die Einwirkung der Darmbakterien im Gastrointestinaltrakt entstehen. Diese Metabolite scheinen einen wesentlichen Teil zu der Wirkung von Polyphenolen im Körper beizutragen. Bei einer Störung der gesunden Darmflora, wie sie etwa durch falsche Ernährung oder bei unterschiedlichen Krankheiten auftreten kann, kommt es zu einer Minderaufnahme der Fermentationsprodukte. Fermentierte Lebensmittel bieten den Vorteil einer "extrakorporalen Vergärung" und liefern somit wertvolle Polyphenole und Metabolite. Als besonders gesund gilt die mediterrane Ernährungsweise, die durch einen hohen Anteil von Früchten und Nüssen aus dem Mittelmeerraum gekennzeichnet ist. Milchsauer fermentierte Produkte aus diesen pflanzlichen Lebensmitteln (wie zum Beispiel Regulatpro® Immune) liefern besonders viele Polyphenole und deren Metabolite, die nicht nur Altersprozesse hinauszögern können, sondern auch das Immunsystem mit all seinen wichtigen Funktionen unterstützen. Im Fokus der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion steht ein Zusammenhang von Infektionen durch Influenza-Viren, zu denen auch das SARS-Cov-2-Virus gehört, und einer gezielten Unterstützung des Immunsystems durch phenolische Verbindungen.

Belastung durch Umweltschadstoffe am **Beispiel Stickstoffoxide**

Der menschliche Organismus wird nicht nur durch Erkrankungen und Mikroorganismen wie Viren und Bakterien angegriffen, sondern auch durch Umweltgifte, die zum Teil zu schweren Gesundheitsstörungen führen können. Toxine wie Blei, Quecksilber, Chrom, Cadmium, Radionuklide und Pestizide finden sich im Wasser, in Nahrungsmitteln und der Atemluft.

Ein wichtiges Beispiel, vor allem im Zusammenhang mit Abgasen von Verbrennungsmotoren, sind Stickoxide.

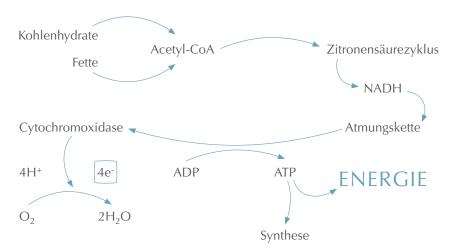
Unter dem Begriff "Stickstoffoxide" – oder kurz Stickoxid werden verschiedene Verbindungen subsumiert. Unter der Kurzbezeichnung NO_x werden die beiden wichtigsten Verbindungen, nämlich Stickstoffmonoxid (NO) und Stickstoffdioxid (NO₂) zusammengefasst. Das gasförmige NO ist mindergiftig und reagiert mit Luftsauerstoff und insbesondere mit Ozon (O3) zu NO2. NO2, ebenfalls ein Gas, wirkt stark oxidierend und ist viel giftiger als NO. Unter hoher UV-Belastung entsteht besonders viel 0, und in Folge auch NO, - ein Grund warum im Sommer regelmäßig vor sportlicher Betätigung im Freien gewarnt wird.

Als ätzendes Reizgas schädigt NO2 unmittelbar die Mukosa im gesamten Respirationstrakt und führt als starkes Oxidationsmittel zu Entzündungsreaktionen in den Atemwegen. Zudem verstärkt es die Reizwirkung anderer Luftschadstoffe. Es kann auch zu Reizungen der Augen führen. NO. zeigt eine stärkere schädliche Wirkung als NO, was sich im niedrigeren Arbeitsplatzgrenzwert zeigt (0,95 mg/m3 versus 2,5 mg/m3 Luft). Akute Effekte sind Husten, Atemnot oder Bronchitis, die sich bei wie-



Prof. Dr. Gunter P. Eckert

Energiegewinnung in den Mitochondrien - über Zitronensäurezyklus und Atmungskette zur ATP-Synthese.



derholter Exposition zu chronischen Atemwegsund Lungenerkrankungen mit einer steigenden Anfälligkeit für Infekte der Atemwege sowie einer Minderung der Lungenfunktion entwickeln können. Personen mit vorgeschädigtem Respirationstrakt leiden besonders, wenn die NO₂-Belastung der Au-Benluft zunimmt.

Durch die Belastung mit NO2 steigt auch das Allergierisiko. Epidemiologische Studien konnten einen Zusammenhang zwischen NO2-Belastung und der Zunahme von z. B. Asthma- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen aufzeigen. Auch eine Zunahme der Mortalität kann beobachtet werden. Gesundheitsbeeinträchtigungen betreffen nicht nur das kardiologische und respiratorische System, sondern auch das Zentralnervensystem. So wurden kognitive Defizite und die Entwicklung von Demenz in Zusammenhang mit Luftverschmutzung gebracht. Künftige Untersuchungen müssen zeigen, ob auch Patienten, die unter den Folgen von Long-Covid leiden, einem höheren Risiko ausgesetzt sind.

NO_x entsteht hauptsächlich bei der Verbrennung fossiler Brennstoffe, etwa in Verbrennungsmotoren von Kraftfahrzeugen. Durch die hohen Temperaturen werden die Stickstoffmoleküle der Luft gespalten und reagieren mit Luftsauerstoff zu NO und NO₂. Dieser Prozess ist reversibel – allerdings nur bei einer langsamen Abkühlung. Dann zerfällt das gebildete NO_x wieder in seine Elemente. In Verbrennungsmotoren kühlt das Verbrennungsgas so schnell ab, dass das NO, nicht zerfallen kann und im Abgas verbleibt. NO reagiert an der Luft ebenfalls zu NO₂. Dieser Effekt ist im Winter besonders ausgeprägt, die NO_v-Emissionen steigen somit mit sinkenden Außentemperaturen stark an.

Eine weitere NO_x – Quelle stellt das Rauchen dar, bei dem zum Teil sehr hohe NO₂-Konzentrationen gebildet werden. Immissionen entstehen nicht nur für die Rauchenden selbst, sondern auch durch Passivrauchen für Personen in der näheren Umgebung. Zwar ist im Vergleich zum Rauchen das individuelle Risiko für eine gesundheitsschädigende Wirkung durch Luftschadstoffe aus dem Straßenverkehr relativ klein. Auf der anderen Seite ist die

von der Verkehrsimmission betroffenen Personengruppe deutlich größer als die Gruppe der Rauchenden, zudem die Menschen ein Leben lang Luftschadstoffe einatmen.

Ein weiteres Gefahrenpotential für die menschliche Gesundheit entsteht durch die Rolle von Stickstoffdioxid als Vorläufersubstanz für die Bildung von Feinstaub. Eine konstant hohe Feinstaubbelastung führt zu mehr Herzkreislauf- und Atemwegserkrankungen in der Bevölkerung und verkürzt die Lebenserwartung weiter.

Oxidativer und nitrosativer Stress

Im Gegensatz zu NO, reagiert NO in geringerem Maße am Lungengewebe. Es kann daher stärker über die Alveolen aufgenommen und mit dem Blut im gesamten Körper verteilt werden. Ein unmittelbarer Effekt im Blutgefäßsystem ergibt sich aus einer Vasodilatation, die den Blutdruck abfallen lässt. Hohe Konzentrationen von NO im Blut können allerdings oxidativen und nitrosativen Stress auslösen. So wurde an Busfahrern in Prag gezeigt, dass diese im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant höhere Werte von oxidativen und nitrosativen Stressmarkern aufwiesen.

Nitrosativer Stress entsteht in den Blutzellen vor allem durch die Reaktion von NO mit Mitochondrien. NO blockiert die Aktivität der Komplexe I und IV der Atmungskette, was zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies führt, die mit NO zu stickstoffhaltigen, reaktiven Sauerstoffspezies reagieren und nitrosativen Stress auslösen. Dieser schädigt vor allem wiederum die Mitochondrien, da in Folge weniger Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP) bilden können. Diese toxische Wirkung von NO lässt sich auch in vitro an isolierten, mononukleären, peripheren Blutzellen (PBMC) nachbilden, wie aktuelle Studien unserer Arbeitsgruppe zeigen. In den Experimenten wurde NO aus Natriumprussid (SNP) freigesetzt. Die Inkubation von PBMC, welche von gesunden Probanden gewonnen wurden, reduzierte signifikant die Aktivität der Atmungskettenkomplexe in den Mitochondrien und die ATP-Spiegel in den behandelten Zellen. Letztlich wirkte sich die Schädigung auch auf die Anzahl der Zellen aus.

Bei SNP wie auch dem daraus entstehenden NO macht - frei nach Paracelsus - die Dosis das Gift. Stickstoffmonoxid ist ein im Körper gebildeter Botenstoff, der zur Vasodilatation der glatten Muskulatur der Blutgefäße und somit zur Blutdrucksenkung führt. Diesen Effekt nutzt man etwa bei Angina Pectoris therapeutisch aus, in dem man dem Patienten Nitroglycerin sublingual oder intravasal verabreicht. Das freigesetzte NO führt zur Gefäßerweiterung, das Engegefühl im Bereich des Thorax lässt nach. SNP wird in der Intensivmedizin als Arzneimittel zur kurzfristigen Senkung des Blutdrucks eingesetzt.

Aktuelle Studienlage und Diskussion

Da PBMC viele immunkompetenten Zellen wie Lymphozyten, T-Zellen oder NK-Zellen enthält, ist die Frage, ob sich NO auch effektiv auf diese Zellen auswirkt. Aktuelle Studienergebnisse zeigen, dass das Ausmaß von Luftverschmutzung mit akuter Inflammation, veränderter Hämostase und einer Akkumulation von Monozyten assoziiert war, was deutlich für umweltverschmutzungsbedingte, immunologische Störungen spricht. In einer Folgestudie berichten Prunicki et al., dass die Belastung durch Luftverschmutzung epigenetisch mit dem Methylierungsgrad immunregulatorischer Gene und veränderten Immunzellprofilen verbunden ist. Veränderungen im Methylierungsmuster von Desoxyribonukleinsäure und damit der Epigenetik durch NO_x fand vorher schon explizite Erwähnung von Rider et al. Experimentell wurde gezeigt, dass Stickstoffmonoxid in entzündlichen Makrophagen, die aus Monozyten nach Einwanderung in das Gewebe entstehen, durch die Regulation des intramitochondrialen Tricarbonsäure-Zyklus das metabolische "Remodeling" moduliert...

In Anlehnung an die vorgestellten Studien an NO behandelten PBMC, stellt sich die Frage, inwieweit sich die Funktion von immunkompetenten Zellen im Blut durch Nahrungsbestandteile beeinflussen lassen. Für Flavonoide und ihre Derivate ist bekannt, dass sie die Immunzellreaktion modulieren können. Als die wirksamsten Flavonoide, die bei Entzündungen die Immunantwort modifizieren, wurden Apigenin, Quercetin und Epigallocatechin-3-Gallat (EGCG) identifiziert. Entsprechend beschreiben Huang et al. immun-modulatorische Effekte von EGCG bei primären T-Zellen des Menschen. In einer aktuellen Humanstudie wurden die Effekte von roten, Anthocyanidin-reichen Äpfeln, im Vergleich zu weißfleischigen Äpfeln an gesunden menschlichen Probanden in einer randomisierten, Plazebo-kontrollierten Cross-over-Interventionsstudie untersucht. Die Veränderungen in der PBMC-Genexpression zeigten, dass 18 mRNA-Transkripte zwischen den beiden Gruppen differentiell exprimiert wurden, von denen 16 Immunglobulin-bezogene Gene waren. Die Pathway-Analyse zeigte, dass diese Gene eine Rolle bei der Immunglobulinproduktion, der B-Zell-vermittelten Immunität, der Komplementaktivierung und der Phagozytose spielen.

Positive Effekte auf die Immunzellen durch Kaskadenfermentation

Die publizierten, positiven Effekte von Polyphenolen und deren Metaboliten auf die Funktionen von Immunzellen wurden von unserer Arbeitsgruppe "Ernährung in Prävention und Therapie" aufgegriffen und Regulatpro® Immune (RPI) in die in vitro Tests an PBMC von gesunden Probanden eingeführt. Bei RPI handelt es sich um eine neue Essenz mit verbesserten Eigenschaften, die im Verlauf der Kaskadenfermentation von Obst, Gemüse, Nüssen und weiteren Zutaten entsteht. Zum überwiegenden Teil sind die fermentierten Zutaten Bestandteile der mediterranen Diät, die mit Milchsäurebakterien vergoren werden. Die verwendeten Milchsäurebakterien kommen auch natürlich im menschlichen Körper als Teil einer gesunden Darmflora vor. Um die Mikrobiota zu unterstützen, werden RPI natürliche Milchsäurebakterien zugegeben, die anschließend propagiert und danach in ihre Bestandteile aufgespalten werden. So wird in RPI ein Lysat aus gesunden Lactobazillen generiert. Dabei spricht man auch von sogenannten Postbiotika (deaktivierte, lysierte, probiotische Milchsäurebakterien), die eine positive Wirkung auf die Darmgesundheit und damit auf das Mikrobiom haben. Während der Kaskadenfermenta-

tion bilden sich aus den enthaltenen pflanzlichen Polyphenolen weiterhin sogenannte Metabolite, die auch während der Verdauung in einem gesunden Darm gebildet werden. Allerdings geschieht diese Umwandlung erst im Dickdarm, der wenig Resorptionskapazität für diese kleinen Moleküle hat. Somit ist das Besondere an RPI, dass die in der Essenz vorhandenen Metabolite schon im Dünndarm des Menschen in das Blut aufgenommen werden können. Zu diesen Metaboliten zählt unter anderem auch die Protocatechusäure, die unter Verstoffwechselung durch Milchsäurebakterien aus Quercetin gebildet wird.

In den Versuchen an PBMC zeigte sich, dass bereits sehr niedrige Konzentrationen an Regulatpro® Immune einen signifikanten Schutzeffekt gegenüber dem Stressor SNP in einem metabolischen Test aufweisen. Zum Vergleich wurde die bereits erwähnte Protocatechusäure, die unter anderem auch in der Essenz von RPI vorhanden ist, isoliert eingesetzt. Dabei schützt sie, wie auch RPI, vor SNP, allerdings nur in deutlich höher eingesetzten Konzentrationen. Auch im ATP-Assay zeigt sich, dass die kleinste, eingesetzte Konzentration [0,01%] an RPI signifikant vor der toxischen Wirkung von SNP schützt.

Weitere Ergebnisse zeigten, dass Regulatpro® Immune die Immunzellen nicht beeinträchtigt und deren physiologische Funktion erhält: Inkubiert man PBMC mit Regulatpro® Immune und mit Phytohemagluttinin, einem pflanzlichen Stoff, der die Bildung von Cytokinen induziert, so ist keine überschießende Immunreaktion zu beobachten.

Fazit

Eine hohe Belastung an NO_v, z. B. durch Autoabgase oder Rauchen, kann die Gesundheit schädigen, so dass die Menge und Wirkung von NO, vom Körper aktiv reguliert werden muss. Dabei kann Regulatpro® Immune helfen und Immunzellen vor den schädigenden Wirkungen von NO schützen. Klinische Untersuchungen müssen nun zeigen, ob die in vitro nachgewiesenen, regulierenden Eigenschaften von Regulatpro® Immune auch im Organismus die Immunzellen vor toxischen Effekten von NO schützen und deren physiologische Funktion positiv modulieren.

Literatur beim Verfasser

Durch das patentierte Herstellungsverfahren von Regulatpro®Immune wird das Immunsystem durch direkt bioverfügbare Inhaltsstoffe (sekundäre Pflanzenstoffe, Bakterienlysat aus Milchsäurebakterien, Stammenzyme, Mikronährstoffe) gestärkt. Durch die Kaskadenfermentation werden wertvolle sekundäre Pflanzenstoffe, die die Pflanzen selbst zum eigenen Schutz gegen Bakterien, Viren, Pilze, Umwelttoxine und UV-Strahlung ausbilden, konzentriert. Die aufgeschlossenen Enzyme unterstützen den Organismus bei der Enzymproduktion und der Aktivierung der Mitchondrien.

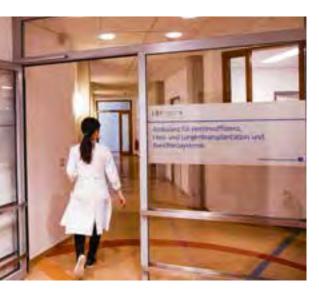
Prof. Dr. Gunter P. Eckert Geschäftsführender Direktor Justus-Liebig-Universität Gießen Institut für Ernährungswissenschaft Ernährung in Prävention und Therapie Wilhelmstr. 20 D-35392 Gießen

www.uni-giessen.de Fotos: Dr. Dirk Berressem

Biomedizinisches Forschungszentrum Seltersberg (BFS) Schubertstrasse 81 D-35392 Gießen

Weitere Informationen

www.regulat.com



Antikörper-basierte AbstoBung nach Organtransplantation

Therapeutischer Einsatz von Immunglobulin M

Die Antikörper-basierte Abstoßung (AMR) z. B. nach Herz- oder Lungentransplantation (HTx, LTx) ist in den letzten Jahren immer mehr in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion gerückt. Neben anderen Faktoren ist die AMR eine relevante Ursache für eine Abstoßungsreaktion und somit ein Risikofaktor für das Überleben der Patienten. Aufgrund der komplexen immunologischen Abläufe einer AMR ist die Behandlung schwierig und oft nicht erfolgreich. Basierend auf positiven Studienergebnissen zur Pentaglobin®-Behandlung nach Lungentransplantation, hat sich die Bundesärztekammer in der aktuellen Querschnitts-Leitlinie für die hochdosierte Gabe von Immunglobulinen (Ig) als Teil einer Standardtherapie in der Behandlung einer AMR nach Organtransplantation ausgesprochen (Klasse IA).

Einleitung

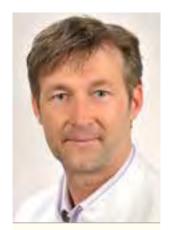
Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass insbesondere das natürlich vorhandene Immunglobulin M (IgM) eine wesentliche Rolle bei der Antikörperbasierten Abstoßung spielt. Das humane Immunglobin Pentaglobin® enthält neben IgG und IgA auch das natürliche IgM, und ist daher ein wichtiger therapeutischer Ansatz bei einer AMR nach HTx und LTx. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen einer zellulären Abstoßung, an der spezifische, zytotoxische T-Lymphozyten beteiligt sind, und einer Antikörper-basierten Abstoßung, bei der B-Lymphozyten oder Plasmazellen Donor-spezifische Antikörper (DSA) bilden.

Statistisch betrachtet sind 40 % aller Todesfälle in den ersten fünf Jahren nach HTx und LTx durch AMR bedingt. Tritt eine AMR im ersten Jahr nach Transplantation auf, dann ist die Überlebensrate nach Therapie ähnlich wie bei Patienten ohne AMR. Im Gegensatz dazu führt das Auftreten einer späten, chronischen AMR zu einer 50 bis 60 %-igen Sterblichkeit durch Verengungen an den Koronargefäßen (Transplantatvaskulopathie) oder an den Bronchiolen (Bronchiolitis Obliterans Syndrome); einhergehend mit schwerer Fehlfunktion des betroffenen Transplantats. Des Weiteren ist eine asymptomatisch klinisch stumm verlaufende AMR mit einem signifikant erhöhtem kardiovaskulären bzw. pulmonalem Risiko verbunden. Auch sind die immunologischen Abläufe einer AMR wesentlich komplizierter als im Vergleich zu einer zel-Iulären Abstoßung (u a. durch die Einbeziehung des

Komplementsystems und der schwierigen Therapie der im Knochenmark langlebigen Plasmazellen[1]).

Bedeutung der Donor-spezifischen Antikörper

Der Nachweis von DSA im Blut ist ein prognostischer Marker für den Verlauf nach HTx und LTx, da Empfänger mit neu aufgetretenen (de novo) DSA nach HTx oder LTx ein deutlich erhöhtes Sterblichkeitsrisiko haben. Trotz des Zusammenhangs zwischen DSA und AMR gibt es derzeit keinen diagnostischen Schwellenwert für die klinisch relevante Menge an Antikörpern. Vielmehr kann eine AMR auch stattfinden, ohne dass zirkulierende DSA im Blut nachgewiesen werden. Interessanterweise beinhalten die pathologischen Kriterien der International Heart and Lung Transplantation Society (ISHLT) für die Diagnostik einer AMR nicht den Nachweis von DSA im Blut, denn durch eine mögliche Adhärenz der DSA an das Transplantat sind DSA nicht immer nachweisbar. Trotzdem haben Patienten mit nachgewiesenen DSA ein erhöhtes Risiko, eine AMR zu entwickeln. Zusammenfassend ergibt sich daraus, dass einerseits hohe DSA-Werte prädiktiv für eine AMR sind, andererseits eine AMR nicht ausgeschlossen werden kann, wenn keine DSA nachgewiesen werden können. Trotz dieser seit einigen Jahren bekannten immunologischen Zusammenhänge zu den Auswirkungen von DSA auf das Transplantatüberleben, variiert der Umgang mit DSA zwischen den Transplantationszentren er-



Priv.-Doz. Dr. med. Markus Barten

heblich und beruht meistens auf der Erfahrung des jeweiligen Transplantationsmediziners [2].

Die ISHLT empfiehlt eine regelmäßige Messung der DSA im ersten Jahr (Monat 1, 3, 6 und 12); anschließend eine Kontrolle bei Veränderungen der Effektivität der Immunsuppression, bei Vorliegen von Nicht-Adhärenz und Verschlechterung der Transplantatfunktion [3].

DSA-spezifische IgM

Im Immunsystem wird grundsätzlich ein Gleichgewicht (Immunhomöostase) zwischen einer kontrollierten und nützlichen sowie einer unkontrollierten und schädigenden Immunreaktion (wie z. B. einer AMR nach Organtransplantation) angestrebt.

Es ist allgemein akzeptiert, dass von den verschiedenen Klassen der Immunglobuline gerade die Antikörper der Klasse IgG gegen Donor-spezifische humane Leukozyten Antigene (HLA) eine prognostische Bedeutung bei der AMR nach Organtransplantation haben. DSA-spezifische IgG können jedoch durch die Absorption an das Transplantat nicht in den frühen Stufen der Antikörperproduktion bestimmt werden. Damit ist eine frühzeitige Therapie zur Verhinderung einer AMR durch die alleinige Bestimmung von DSA-spezifischen IgG schwierig.

Antikörper der Klasse IgM werden entweder von B-1 oder B-2 Lymphozyten produziert. Dabei stammen die meisten im Serum vorkommenden IgM-Antikörper von angeborenen B-1 Lymphozyten ab. Diese sog. "natürlichen IgM-Antikörper" inaktivieren pathogene Prozesse, regulieren das Komplementsystem und das erworbene Immunsystem. Experten konnten im Tierversuch zeigen, dass IgM wichtig für die Selektion bzw. Beseitigung von autoreaktiven und Donorspezifischen B-Lymphozyten ist. Dies fördert eine Toleranzinduktion durch Bildung von toleranten B Lymphozyten [4]. Daher scheint der frühzeitige Einsatz von Pentaglobin® - wie in der BÄK-Leitlinie empfohlen - bei Nachweis von DSA sinnvoll zu sein, um eine B-Lymphozyten-Toleranz zu induzieren.

Dagegen werden die sog. "erworbenen B-2 Lymphozyten" nach Antigenkontakt und Stimulation durch eine Infektion aus dem Knochenmark freigesetzt. Gerade diese DSA-spezifischen IgM+ Gedächtnis B-Lymphozyten sind wichtig für die Erkennung einer frühen AMR. Mit der Initiierung der Immunantwort wechseln die Immunzellen dann die

Antikörperklasse in IgG+ Gedächtnis B-Lymphozyten, die gegen das Transplantat gerichtet sind [1]. In einer Studie an Nierentransplantierten wurde nachgewiesen, dass ein IgM-Mangel zu einer gestörten B-Zell-Reifung und damit zu einer Absto-Bung führen kann [5].

Gegenwärtig wird die klinische Datenlage für die Beteiligung von DSA-spezifischen IgM in der Entstehung von AMR noch kontrovers diskutiert. So war nach HTx und LTx der Nachweis von DSA-spezifischen IgM im Serum mit dem Transplantatüberleben assoziiert [6]. Hohe Serumtiter von DSA-spezifischem IgM oder die Bestimmung von IgM-Antikörpern gegen HLA Klasse 1 korrelierten mit der Entwicklung einer chronischen Abstoßung nach LTx [7]. Zudem normalisierte sich die Transplantatfunktion nach frühzeitiger Elimination der DSA-spezifischen IgM [8].

Daraus resultiert, dass DSA-spezifische IgM nützliche Biomarker für eine frühzeitige Intervention sein können, um frühe AMR erfolgreich zu behandeln. Andere klinische Berichte zeigen keinen Zusammenhang zwischen DSA-spezifischen IgM und der Prognose nach Organtransplantation auf [9].

Zusätzliche Funktionen von Immunglobulin M

Aktuelle 3-D Analysen zeigen, dass IgM nicht wie früher angenommen die Struktur eines symmetrischen, sondern eines asymmetrischen Pentagons hat. Dadurch kann IgM spezifisch das Protein Apoptosis Inhibitor von Makrophagen (AIM oder CD5L) im Verhältnis 1:1 binden und vor der Ausscheidung über die Nieren schützen (Abbildung 1). Bei Untersuchungen an Herztransplantierten erwies sich das AIM (CD5L) als ein sensibler Biomarker für eine akute Absto-Bung[10]. Nach Herz- und Nierentransplantation wurden bei Transplantierten mit einer zellulären Abstoßung erhöhte AIM-Werte im Vergleich zu Transplantierten ohne Abstoßung diagnostiziert [10,11].

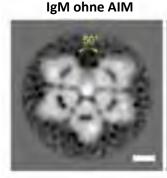
Aufgrund dieser sog. "Carrier-Funktion" von IgM ist ein ausreichender AIM-Serumwert vom IgM-Gehalt abhängig. Diese Erkenntnisse implizieren die Vermutung, dass die Zufuhr von natürlichem IgM (wie z. B. Pentaglobin®) für die Funktion von AIM auch beim AMR nach Organtransplantation hilfreich ist. Die genaue Funktion von AIM (CD5L) bei Abstoßungreaktion ist noch ungeklärt.

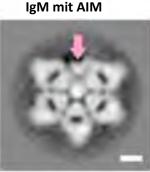
In einer kleinen Beobachtungsstudie nach Lungentransplantation aus dem Transplantationszentrum Essen wurde nach Gabe von Pentaglobin® eine vermehrte Anzahl von B-Lymphozyten nachgewiesen, die das Zytokin "Interleukin-10" produzieren [12]. Interleukin-10 besitzt neben entzündungshemmenden auch immunsuppressive Eigenschaften, die zur Immuntoleranz beitragen können. Bemerkenswert ist, dass diese Prozesse bei Gabe von IgG nicht beobachtet wurden.

Abbildung 1

American Association for the Advancement of Science. "The IgM pentamer is an asymmetric pentagon with an open groove that binds the AIM protein' (Emiri Hiramoto, Akihisa Tsutsumi, Risa Suzuki, Shiqeru Matsuoka, Satoko Arai, Masahide Kikkawa and Toru Miyazaki)

IgM-AIM Komplex IgM Pentamer





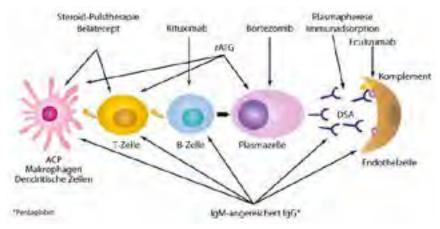


Abbildung 2

Klinische Studien mit Pentaglobin®

Derzeit gibt es keine Studien nach HTx und LTx, welche eine gezielte Therapie bei AMR oder eine DSA-Entfernung empfehlen. Daher beziehen sich die aktuellen Therapievorschläge auf Expertenmeinung und Richtlinien der ISHLT [3,13]. Umso wichtiger bleibt die individuelle Beurteilung und die interdisziplinäre Bewertung des einzelnen Patienten durch das Expertenpanel, bestehend aus Spezialisten auf dem Gebiet der HLA-Genetik, der Transplantationsimmunologie und der Transplantationsmedizin [2].

In den meisten Transplantationszentren werden kombinierte Therapieoptionen eingesetzt:

- 1. Blutwäsche der zirkulierenden DSA durch extrakorporale Verfahren (Plasmapherese oder Immunadsorption)
- 2. Behandlung mit Immunglobulinen
- 3. Spezifische medikamentöse Zellhemmung [13] Andere Therapeutika für eine Zellhemmung (gegen das Komplementsystem oder gegen das Zytokin) werden alternativ oder bei Therapieresistenz verordnet (Abbildung 2).

Die Klasse 1A Empfehlung in der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer zur Gabe von Blutkomponenten für eine hochdosierte Therapie mit Immunglobulinen beruht auf den Erfahrungen der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) an ca. 1000 Lungentransplantierten mit und ohne frühe DSA nach Transplantation. Hierbei wurde das mit IgM und IgA angereicherte Immunglobulin Pentaglobin® erfolgreich bis zur Beseitigung oder 6 Monate nach Auftreten von frühen DSA (Clearence ca. 90 %) eingesetzt [14]. Dieser Effekt war auch noch 6 Jahre nach Therapie nachweisbar. Zudem war das Überleben der Patienten vergleichbar mit dem Überleben von Patienten ohne DSA [15]. In diesem Zusammenhang konnten die Kollegen von der MHH nachweisen, dass auch bei lungentransplantierten Kindern die Patienten mit frühen DSA durch die Behandlung mit Pentaglobin® ein vergleichbar gutes 5-Jahresüberleben und eine vergleichbar niedrige Inzidenz von chronischer Transplantatdysfunktion zeigten wie Kontrollpatienten ohne DSA [16]. Die Ergebnisse konnten auch in der Anwendung bei HTx-Patienten bestätigt werden. Dabei reichte eine intensive Einzeltherapie mit Pentaglobin® aus, um frühe DSA zu beseitigen. In

Kombination mit einer Plasmatherapie / Immunadsorption und Tocilizumab, einem spezifischen Interleukin-6 Rezeptorblocker, wurde Pentaglobin® erfolgreich eingesetzt, um Patienten mit präformierten Antikörpern vor HTx mit einem genauso guten 3-Jahresüberleben zu transplantieren wie Patienten ohne präformierte Antikörper [17]. Auch andere große universitäre Transplantationszentren in Deutschland (Bad Oeynhausen, Berlin, Heidelberg und Düsseldorf) verwenden zunehmend IgM und IgA angereicherte Immunglobuline im Einsatz gegen AMR und DSA. In Düsseldorf wurden vier HTx Patienten mit einer AMR und Einschränkung der Herzfunktion mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Plasmatherapie, Zellhemmung und Pentaglobin® erfolgreich therapiert [18]. Auch in unserem Herz- und Lungentransplantationszentrum der Universitätsklinik Hamburg arbeiten wir therapeutisch ausschließlich mit dem humanen IgM und IgA angereicherten Immunglobulin. Zum einen als Monotherapie bei frühen DSA oder bei späten DSA und nicht eingeschränkter Herz- und Lungenfunktion; zum anderen bei AMR mit eingeschränkter Organfunktion in Kombination mit anderen Therapiekomponenten [13].

Fazit

Die AMR ist als eine relevante Ursache für ein Transplantatversagen nach HTx und LTx identifiziert worden. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse in der Bedeutung von natürlichem IgM können zu einer verbesserten Therapie der AMR beitragen. Dazu sollten DSA-spezifische IgM und zusätzliche Funktionen von IgM (z. B. AIM) im klinischen Alltag regelmäßig untersucht werden. Denn die frühzeitige Erkennung und Therapie einer Immunreaktion vor dem Auftreten von DSA-spezifischen IgG und damit einer AMR, scheint dem transplantierten Patienten einen Überlebensvorteil zu bringen.

Referenzen

- Matsuda Y et al., Pathogens 2021, 10, 4.
- Barten MJ, Zuckermann A, Curr Opin Organ Transplant 2019, 24:252-258
- Kobashigawa J et al., J Heart Lung Transplant 2018; S1053-2498(18)31292-0.
- Boehmer H, Melchers F Nat Immunol 2010;11:14
- Lobo PI Front Immunol 2016; 7:198
- 6. Stastny, P. et al., Hum. Immunol. 2009, 70, 600-604.
- Paantjens, A.W.; et al., Pulm Med. 2011, 2011, 432169.
- Bentall, A.et al., Transpl. Int. 2014, 27, 1235-1243.
- Warnerldoia, P. et al., Hum. Immunol. 2020, 76, 138.
- 10. Tarazon E et al., J Heart Lung Transplant 2020;39:257-266
- 11. Sigdel et al.; 23. Front Med (Lausanne) 2015;1:57
- 12. Besa V Poster ESOT 2019
- 13. Barten MJ et al., Transplant Reviews 2018; 32:207-
- 14. lus F et al. Transplantation 2015;
- 15. lus F et al., Am J Transplant. 2018;18:2295–2304.
- 16. lus F et al., Pediatric Pulmonology. 2020;55:754-764.
- 17. lus F et al., Poster ISHLT 2021
- 18. Boeken U et al., ESC Heart Failure (2021) DOI: 10.1002/ehf2.13409

Privatdozent Dr. med. Markus J. Barten

Leitung der Herztransplantationsambulanz und Lehrbeauftragter der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie Martinistraße 52 D-20246 Hamburg www.transplant-campus.de

Wissenschaftliche Schwerpunkte von PD Dr. Markus Barten im Bereich der Transplantationsmedizin sind unter anderem das therapeutische Monitoring immunsuppressiver Medikamente, die Rolle der HLA-Antikörper und deren Therapie, der Einsatz von Immunglobulinen, die Etablierung der extrakorporalen Photopherese. PD Dr. Markus Barten ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler wissenschaftlicher Fachgesellschaften.

Bei Obstruktiver Schlafapnoe

Therapie auf Knopfdruck

Keine Maske. Keine Kompromisse. Einfach schlafen!

Wirksamkeit¹



Vermindert Atemaussetzer und Schnarchen deutlich

Patientenzufriedenheit²



Lautlose und einfache Anwendung



Die Inspire Atemwegsstimulation bei Obstruktiver Schlafapnoe eignet sich für Patienten mit:

- Mittel- bis schwergradiger OSA (AHI 15-65)
- CPAP-Intoleranz, -Verweigerung oder -Versagen
- Body Mass Index ≤ 35 kg/m²





Kao W, Carlson E. Impact of Hyaluronic Acid Containing Artificial Tear Products on Re-epithelialization in an In Vivo Corneal Wound Model. Posterpräsentation bei: 8th the Tear Film & Ocular Surface, 7.-10. September 2016, Montpellier (Frankreich). 2. Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson H. Effects of a hyaluronic acid/hydroxypropyl in protection, recovery, and lubricity in models of corneal epithelium. J Ocul Pharmacol Ther. 2015;31(8):491-497.

nbH, Freiburg im Breisgau (Deutschland); www.de.alcon.com, Alcon Ophthalmika GmbH, 1020 Wien (Österreich); www.alcon.at,Alcon Switzerland SA,

formationen besuchen Sie gern die Webseite des jeweiligen Landes

10/20 DACH-ALP-SYY-2000012

Alcon