

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

1. Ausgabe 2024
3,50 Euro



Titelthema Pränataldiagnostik



■ Aktualisierte Leitlinien
| Immunthrombozytopenie
| Chronische Herzinsuffizienz



■ Chirurgische Interventionen
| Aortenaneurysma
| Rekonstruktive Urologie



■ Tumorerkrankungen
| Cholangiozelluläre Karzinome
| Mammakarzinom

- 3 ■ **Der nicht-invasive Pränataltest in der laborärztlichen Praxis**
Dr. med. Jens Heidrich
- 6 ■ **Therapiemanagement des fortgeschrittenen Cholangio-
karzinoms**
Prof. Dr. med. Christoph Roderburg
- 9 ■ **Aktualisierung der ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz 2023**
Prof. Dr. med. Michael Böhm
- 12 ■ **Therapie des Hormonrezeptor-positiven/Her2-negativen Mammakarzinoms**
Prof. Dr. med. Michael P. Lux
- 15 ■ **Die Konduktorin am Beispiel der Hämophilie**
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Dr. med. Georg Goldmann
- 18 ■ **Multiples Myelom: BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapien**
PD Dr. med. Maximilian Merz
- 21 ■ **Hypogonadismus und die Ergebnisse der TRAVERSE-Studie**
Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
- 24 ■ **Phenylketonurie – Eine häufige „seltene“ Erkrankung**
Dr. med. Jan Philipp Köhler
- 27 ■ **Epilepsie-Diagnostik: Ambulante subkutane EEG-basierte Anfallsdetektion**
PD Dr. med. Yaroslav Winter
Dr. med. Erik Ellwardt
- 30 ■ **Abdominelle Aortenaneurysmen – endovaskuläre Stentimplantation am Beispiel TREC**
Dr. med. Patrick Berg
- 33 ■ **Botulinumtoxin A: Eine Option zur Therapie der chronischen Migräne**
PD Dr. med. Charly Gaul
- 36 ■ **Diagnostik und Therapie der atopischen Dermatitis**
PD Dr. med. Athanasios Tsiannakas
- 39 ■ **Evolution der Hämostase: 450 Millionen Jahre im Zeitraffer**
PD Dr. med. Michael Steiner
- 42 ■ **Historie der Hämophilie-therapie**
Dr. med. Georg Goldmann
- 43 ■ **Chronische Blepharitis mit Fokus Demodex-Blepharitis**
Dr. med. Klara Charlotte Borgardt
- 46 ■ **Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie**
Dr. med. Rosa Sonja Alesci
- 49 ■ **Operative Maßnahmen bei geschlechtsinkongruenten Menschen**
Dr. med. Tobias Pottek



Liebe Leser,

in Deutschland hat jede schwangere Frau Anspruch auf eine vorgeburtliche Diagnostik.

Die Pränataldiagnostik subsumiert verschiedene nicht-invasive und bei medizinischer Indikation auch invasive Untersuchungsmethoden, um potentielle Erkrankungen, Fehlbildungen oder Chromosomenanomalien des sich entwickelnden Kindes frühzeitig feststellen zu können. Neben der Serologie hat sich die Sonographie längst als nicht-invasives Diagnoseverfahren etabliert. Mit der Ultraschalluntersuchung werden u. a. Strukturdefekte fetaler Organe sichtbar gemacht. Auch Blutanalysen zum Ausschluss von Infektionskrankheiten der Mutter wie beispielsweise Röteln oder Toxoplasmose gehören heutzutage zur Routineversorgung in der gynäkologischen Praxis.

Eine zuverlässige Aussage über das Vorliegen von bestimmten Trisomien bietet der nicht-invasive Pränataltest, der in spezialisierten Laboren durchgeführt wird. Trisomien sind Chromosomenaberrationen, die häufig als ursächlich für embryonale bzw. fetale Entwicklungsstörungen diagnostiziert werden. Die Trisomien 18 (Edwards-Syndrom) und 13 (Patau-Syndrom) haben als schwere Fehlbildungssyndrome eine insgesamt schlechte Prognose und sind in den meisten Fällen mit Behinderungen, Fehl- oder Totgeburten assoziiert.

Besteht aufgrund der Anamnese und der Voruntersuchungen der Verdacht auf eine Chromosomenanomalie, ist der behandelnde Gynäkologe in der Pflicht, die Schwangere über weiterführende invasive Untersuchungsmaßnahmen wie Amniozentese und Chorionzottenbiopsie aufzuklären und die Patientin einer professionellen humangenetischen Beratung zuzuführen. Die Entscheidung für oder gegen ein Fortbestehen der Schwangerschaft obliegt in jedem Fall der werdenden Mutter bzw. den Eltern. Der Weg der Entscheidungsfindung sollte vom Facharzt unterstützend begleitet werden.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.

Durch die Kombination von neuester Technik
und ökologischen Materialien sowie dem
Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate
erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druck-
ergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.

www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.

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

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien

www.forum-sanitas.com

info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Dr. med. R. S. Alesci, Dr. med. P. Berg

Prof. Dr. med. M. Böhm, Dr. med. K. Borgardt

Dr. med. E. Ellwardt, PD Dr. med. C. Gaul

Dr. med. G. Goldmann, Dr. med. J. Heidrich

Dr. med. J. P. Köhler, Prof. Dr. med. M. P. Lux

PD Dr. med. M. Merz, Dr. med. T. Pottek

Prof. Dr. med. C. Roderburg, F. Schöpke

PD Dr. med. M. Steiner, F. Thierfelder,

PD Dr. med. A. Tsiannakas, PD Dr. med. Y. Winter

Dr. rer. nat. M. Volkmann, Prof. Dr. med. M. Zitzmann

Layout

Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn

Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer | prepress

forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Jessica Gutzeit, Michael Meermeyer

Webdesign

Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Bezug | Verteilung

Lesezirkel Hamburg

Abonnenten-Service Bonifatius GmbH

christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild

© Titelbild: Labor Dr. Heidrich & Kollegen MVZ GmbH

© Weitere Bilder:

Dr. med. Patrick Berg, Karl-Leisner-Klinikum Kevelaer

Prof. Dr. med. Christoph Roderburg,

Universitätsklinikum Düsseldorf

Dr. med. Rosa Sonja Alesci,

IMD Gerinnungszentrum Hochtaunus

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.



Der nicht-invasive Pränataltest in der laborärztlichen Praxis

Ein Erfahrungsbericht zum Trisomie-Screening

Der nicht-invasive Pränataltest (NIPT) ist eine Screeningmethode zur vorgeburtlichen Risikoabschätzung bei numerischen Chromosomenaberrationen. Dabei wird in einer Blutprobe der werdenden Mutter die fetale bzw. plazentare DNA untersucht. Der NIPT sollte Anwendung finden, wenn Risiken oder abklärungsbedürftige Auffälligkeiten bestehen. Am 1. Juli 2022 wurde der NIPT zur Erkennung der Trisomien 13, 18 und 21 in den Behandlungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen aufgenommen.

Die Messung fetaler bzw. plazentarer DNA im mütterlichen Blut ist erstmals im Jahr 1997 durch den Chinesen Dennis Lo mit dem Nachweis von fetalen Sequenzen des Y-Chromosoms gelungen¹. Mit der Markteinführung des ersten kommerziellen NIPT auf die besonders relevanten fetalen autosomalen Aneuploidien Trisomie 13, 18 und 21 im Jahr 2012 in Europa, wurde erstmals auch über eine Kassenzulassung dieser Analytik diskutiert. Im Jahr 2019 entschied sich der Gemeinsame Bundesausschuss dafür, diese nicht-invasive Screeningmethode in die Mutterschaftsrichtlinien in Deutschland aufzunehmen. Aussagekräftige Ergebnisse werden etwa ab der 10. Schwangerschaftswoche post menstruationem erreicht; empfohlen wird die Testung ab der vollendeten 12. Schwangerschaftswoche. Durch den NIPT können unnötige invasive Maßnahmen (Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie) verhindert werden, die mit einer eingriffsbedingten Fehlgeburtenrate zwischen 0,2 und 1 % risikobehaftet sind².

Der NIPT kann als vorgeschaltetes Suchverfahren dienen und sollte „Schwangerschaften mit besonderen Risiken“ vorbehalten sein. Bei auffälligen Befunden ist eine weiterführende Diagnostik zur Diagnosesicherung notwendig. Vor und nach der Durchführung des NIPT muss eine Aufklärung der Schwangeren durch einen Gynäkologen erfolgen, der über die Qualifikation für eine „fachgebundene genetische Beratung“ gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) verfügt.

Chromosomenaberrationen: Trisomie 13, 18 und 21

Ethische Aspekte einer vorgeburtlichen Diagnostik wurden über viele Jahre ausführlich diskutiert. Während bei der Trisomie 13 und 18 die Indikation zum NIPT kaum bestritten wird, können bei der Trisomie 21, die zum Down-Syndrom führt, ethische Bedenken berechtigt sein.

Die Trisomie 13 bedingt das sogenannte Patau-Syndrom und führt bei vielen Feten bereits zum Versterben im Mutterleib. Sonographisch kann eine Holoprosenzephalie sowie Polydaktylie imponieren. Es können Gesichtsanomalien, Herz- sowie urogenitale Fehlbildungen auftreten. Geborene Kinder sind meist hypoton und hyporeaktiv. Die Prognose ist schlecht. Trotz supportiver Therapie versterben 90 % der Kinder im ersten Lebensjahr an unterschiedlichen Komplikationen. Nur in seltenen Fällen, z. B. bei Mosaik oder partieller Trisomie, erreichen die Kinder das Erwachsenenalter³.

Die Trisomie 18 präsentiert sich als Edwards-Syndrom und führt ebenfalls bei fast allen betroffenen Feten zum Versterben im Mutterleib. Auch hier können bereits sonographisch Auffälligkeiten detektiert werden: Wachstumsretardierung, kranio-fasziale Auffälligkeiten, Hand- und Fuß-Anomalien sowie Organfehlbildungen. Im Ultraschall imponieren oft Plexus Choroideus-Zysten. Die Prognose entspricht denen der Kinder mit Trisomie 13 mit sehr geringer Überlebenschance⁴.

Bei Feten mit Down-Syndrom zeigt sich im vorgeburtlichen Ultraschall häufig eine erhöhte Nackentransparenz, später in der Schwangerschaft auch kardiale und gastrointestinale Auffälligkeiten. Nach der Geburt haben betroffene Kinder unterschiedliche Symptome, die sehr variabel in der Ausprägung sein können. Viele Betroffene weisen eine unterschiedlich stark ausgeprägte Intelligenzminderung und Muskelhypotonie auf. Auch kranio-fasziale Missbildungen sowie Seh- und Hörstörungen können vorliegen. Das Körperwachstum ist vermindert, verbunden mit kardialen, gastro-intestinalen und endokrinen Störungen. Durch frühzeitige, multimodale Förderung sowie eine angepasste medizinische Versorgung können Menschen mit Down-Syndrom aber ein weitgehend selbstbestimmtes Leben führen und werden



Dr. med. Jens Heidrich



Dr. rer. nat. Mirjam Volkmann



Felix Schöpke



Felix Thierfelder

in entwickelten Ländern im Median über 60 Jahre alt. Hier liegt die Entscheidung für oder gegen eine Fortführung der Schwangerschaft ausschließlich bei den werdenden Eltern, die einer professionellen Unterstützung und Beratung zugeführt werden sollten⁵.

Sozialpolitische Hintergründe

Mit Beschluss des Bewertungsausschusses wurde der NIPT auf die fetalen Trisomien 13, 18 und 21 schließlich zum 1. Juli 2022 erstmalig im KV-System erstattungsfähig und damit zur „Kassenleistung“.

Im Juni 2023 folgte eine Entschließung des Bundesrates auf Antrag der Freien Hansestadt Bremen mit der Aufforderung, die rechtlichen, ethischen und gesundheitspolitischen Grundlagen der Kassenzulassung des NIPT noch durch ein Monitoring und ein Gremium zu überprüfen. Das Gremium soll die Bundesregierung fachlich hinsichtlich der Schaffung einer sachgerechten, ethisch verantwortlichen und rechtssicheren Grundlage für das Angebot und den Zugang zu vorgeburtlichen genetischen Tests beraten. Hierbei sind insbesondere auch die Qualitätskriterien der in der Mutterschaftsrichtlinie geforderten ausführlichen medizinischen Beratung zu beachten⁶. Die Mutterschaftsrichtlinien ermöglichen den NIPT bei „besonderen Risiken oder zur Abklärung von Auffälligkeiten“ anzuwenden.

Das Alter als alleinige Indikation ist danach nicht ausreichend und durch die Tatsache, dass es sich um eine genetische Untersuchung im Sinne des GenDG handelt, sind die Vorgaben zur Aufklärung und Befundübermittlung zwingend bindend. Die Richtlinie sieht vor, dass der NIPT veranlasst werden kann, „um der Schwangeren eine Auseinandersetzung mit ihrer individuellen Situation hinsichtlich des Vorliegens einer Trisomie im Rahmen der ärztlichen Begleitung zu ermöglichen“⁷. Diese Vorgabe bietet Freiräume und ermöglicht nahezu jeder Frau eine vorgeburtliche Testung auf Trisomien.

NIPT-Technologie: Rolling Circle Amplification (RCA) Präzision und Sicherheit

Als ärztlich geführtes Labor mit einer langen Tradition und Expertise in der molekulargenetischen Analytik, haben wir die anspruchsvolle NIPT-Untersuchung vor etwa zwei Jahren eingeführt und bieten dieses Verfahren bundesweit an. Unser Labor wählte als Analyseverfahren das Vanadis® NIPT-System der Firma Revvity (Abb. 1).

Viele der verfügbaren Analyseverfahren für das Screening auf die häufigsten fetalen Aneuploidien beruhen auf der gezielten cfDNA (cell-free DNA) Amplifikation mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) und anschließender Sequenzierung. Komplexität, Fehlermöglichkeiten und Kosten dieser Verfahren sind hoch. Um diese Faktoren zu reduzieren, basiert das Vanadis® NIPT-Assay auf dem Prinzip der Rolling Circle Amplifikation (RCA). Mittels einer Reihe von enzymatischen Schritten

werden spezifisch markierte, zirkuläre Replikationsprodukte aus chromosomalen cfDNA-Zielfragmenten erzeugt. Diese einzelnen Moleküle werden für die Bildgebung und Zählung auf einer Nanofilterplatte abgeschieden und ausgezählt. Für das Verfahren ist keine räumliche Trennung der einzelnen Arbeitsbereiche notwendig, da die Kontaminationsgefahr gering ist. Als automatisiertes Verfahren wird der Zeitaufwand für manuelle Tätigkeiten, inklusive Minimierung händischer Fehler, reduziert.

Eine detaillierte Beschreibung des Reaktionsmechanismus zum Vanadis®-NIPT-Assay findet sich bei Dahl et al⁸.

Innerhalb von 15 Monaten wurden im Labor Dr. Heidrich & Kollegen 14.686 vorgeburtliche Analysen durchgeführt. Davon waren 179 (1,22 %) Tests auffällig, 106 (0,72 %) für Trisomie 21, 51 (0,35 %) für Trisomie 18 und 22 (0,15 %) für Trisomie 13 (Abb. 2). Rückmeldungen über falsch-positive Ergebnisse erreichten uns in lediglich fünf Fällen: dreimal Trisomie 18, einmal Trisomie 21, einmal Trisomie 13 und nur ein einziges falsch-negatives Ergebnis bezüglich Trisomie 13. Die Geschlechtsbestimmung des Fötus ist kein Bestandteil der Kassenerleistung, ergibt sich jedoch bei dieser Methode als „Zusatzbefund“. Bei 10.796 (73,5 %) der von uns untersuchten Proben wurde die Angabe des zu erwartenden Geschlechts von der Schwangeren gewünscht.

Risikofaktor Alter

Erwartungsgemäß finden sich die meisten positiven Fälle in den Altersgruppen 35–40 und > 40 Jahre (Abb. 2). Verglichen mit den Daten von Eurocat (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) sind unsere Inzidenzen höher, was in Anbetracht des selektiven Kollektivs nicht ungewöhnlich ist.

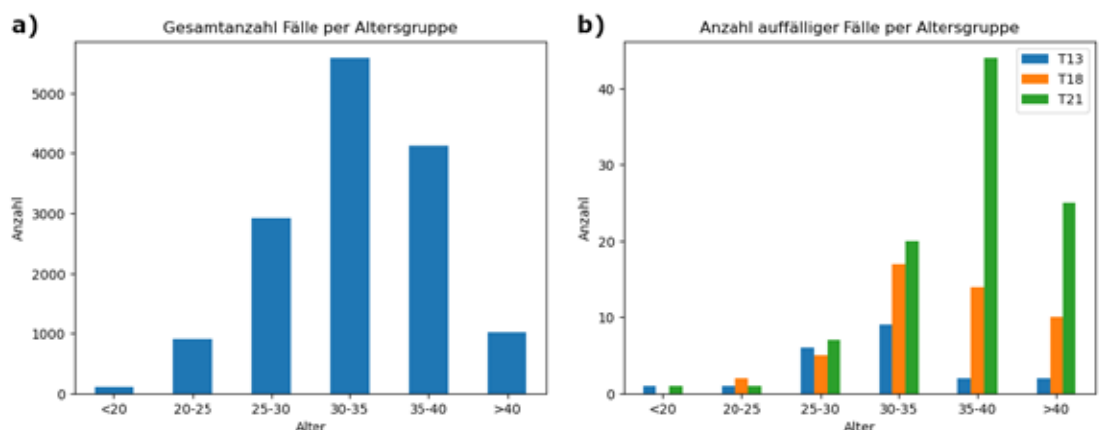
Die Altersspanne in unserem Kollektiv lag zwischen 14 und 57 Jahren. Die werdenden Mütter waren zum Zeitpunkt der Blutabnahme im Durchschnitt 33,35 Jahre alt (Median: 34 Jahre).

Das mütterliche Alter ist für die Interpretation der Ergebnisse des NIPT als bedeutendster Risikofaktor für Trisomien und besonders bei Trisomie 21 von entscheidender Bedeutung⁹.



Abbildung 1: Vanadis® NIPT-System

Abbildung 2: Verteilung der auffälligen NIPT-Ergebnisse.



Hierzu muss der positive prädiktive Wert (PPV) betrachtet werden. Dieser gibt in diesem Zusammenhang den Anteil der Schwangeren an, bei denen bei einem positiven Testergebnis auch wirklich eine Trisomie vorliegt. Der PPV wird mittels Sensitivität, Spezifität und Prävalenz berechnet. Die Prävalenz hängt bei Trisomien jedoch, wie oben beschrieben, stark vom maternalen Alter, oder in seltenen Fällen dem Alter der Eizellspenderin bei Entnahme, ab.

In der CRITO-Studie wurden für den Vanadis®-Test, bei einem durchschnittlichen mütterlichen Alter von 36,2 Jahren die PPV für Trisomie 21 mit 93,55 %, Trisomie 18 mit 88,46 % und Trisomie 13 mit 100 % bestimmt¹⁰.

Unter der Annahme das keine Auffälligkeiten (z. B. Sonographie, Biochemie) bestehen und lediglich das Alter als Risikofaktor angenommen wird, ergeben sich unter der Nutzung der webbasierten Berechnungssoftware (<https://ppv.geneticsupportfoundation.org/>) die folgenden PPVs für Trisomie 21:

- Alter der Mutter 15 Jahre: PPV = 19 %
- Alter der Mutter 34 Jahre: PPV = 44 %
- Alter der Mutter 50 Jahre: PPV = 99 %

Als Grundlage dienten die statistischen Maße aus der CRITO-Studie (Sensitivität 98,31 %, Spezifität 99,6 %). Diese erfüllen die Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (Sensitivität 97 %, Spezifität 99 %). Da keine Daten für 14 und 57 vorhanden waren, wurden stellvertretend die Daten für 15 und 50-Jährige genutzt. Die Zahlen zeigen, dass das alleinige Kriterium "Alter" für die Indikation des Tests nicht ausreichend ist.

Als mögliche nicht-statistische Gründe für falsch-positive Ergebnisse werden in der CRITO-Studie ergänzend maternale copy-number-variations, fetale oder fetoplazentare Mosaik, maternale Malignome oder das Vorliegen eines vanishing-twin beschrieben.

In der Studie wurden die NIPT-Ergebnisse mit den Resultaten genetischer Untersuchungen (Amniozentese, Chorionzottenbiopsie) verglichen und bei weiterhin bestehender Diskrepanz nachfolgende Untersuchungen z. B. der Plazentas durchgeführt.

Zusammenfassung:

Der NIPT zur Bestimmung des Risikos autosomaler Trisomien 13, 18 und 21 mittels molekulargenetischer Tests für die Anwendung bei Schwangerschaften mit besonderen Risiken ist seit Mitte 2022 im KV-System erstattungsfähig. NIPT erfordert im Allgemeinen ein hohes Maß an laboranalytischer Expertise, vor allem im Vergleich zu den weit verbreiteten traditionellen biochemischen Screenings, die bereits vor der Einführung des NIPTs verwendet wurden. Die hochkomplexe Analytik hat sich in der Routine gut bewährt. Wenn der Test jedoch bei vor allem jungen Schwangeren mit statistisch niedrigem Risiko und ohne Auffälligkeiten eingesetzt wird, ist seine Aussagekraft begrenzt, sodass es zu mehr invasiven Untersuchungen sowie Verunsicherung der werdenden Mutter kommen kann.

Nach den Erfahrungen der letzten 15 Monate mit fast 15.000 Untersuchungen konnte diese moderne Technologie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überzeugen.

Literatur:

- [1] - Lo YMD et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum, 16 August 1997 [www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)02174-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)02174-0)
- [2] - Kahler C et al. Empfehlungen der DEGUM zur Durchführung von Amniozentese und Chorionzottenbiopsie. Ultraschall Med. 2013 Oct;34(5):435-40. German. doi: 10.1055/s-0033-1335685. Epub 2013 Oct 14. PMID: 24127382.
- [3] - Pr A. Verloes, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=3378 ; Letzte Aktualisierung des Artikels: Mai 2008; zuletzt aufgerufen am 23.11.2023

Qualitätssicherung bei dem NIPT – Diskussion über die fetale Fraktion

Die neuen deutschen Richtlinien zur Qualitätssicherung haben Grenzwerte für die fetale Fraktion (FF) (Anteil fetaler cfDNA an der gesamten cfDNA im mütterlichen Blut) eingeführt, unter welcher eine Befundausgabe untersagt werden soll. Allerdings haben nur sehr wenige internationale Leitlinien Grenzwerte für Proben oder probenspezifische Eigenschaften wie den fetalen Anteil festgelegt. Manche Leitlinien haben diese Anforderung sogar gestrichen oder sie enthielten sie von Anfang an nicht. Bislang gibt es weder auf europäischer noch auf internationaler Ebene einen Konsens darüber, wie sich die FF auf die Gesamtleistung des Screenings auswirkt oder ob sie als Teil der Testergebnisse angegeben werden sollte¹¹.

Es gibt auch einige analytische Probleme im Zusammenhang mit der Messung der FF, die den meisten Laboren, die NIPT-Screenings durchführen, bekannt sind:

1. Es gibt keinen Goldstandard für die Methodik und damit keine Referenzmethode.
2. Die Festlegung von Grenzwerten für die FF führt nicht zu einer besseren Bewertung, sondern zu einer höheren No-Call-Rate, wie von Hancock et al.¹² aufgezeigt wurde.
3. Bewährte Analyseysteme, die die FF nicht ergänzend angeben, werden durch diese Vorgabe vom deutschen Markt ausgeschlossen.

Die Analyse des "No-Call-Trends" und des "Screen-Positive-Trends", sowie die üblichen internen und externen Qualitätskontrollen sollten die Qualität dieser Screening-Methode gewährleisten.

- [4] - Dr O. Roche, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=3380 ; Letzte Aktualisierung des Artikels: Januar 2005; zuletzt aufgerufen am 23.11.2023
- [5] - Dr R. Touraine, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=DE&Expert=870 ; Letzte Aktualisierung des Artikels: September 2019; zuletzt aufgerufen am 23.11.2023
- [6] - Entschließung des Bundesrates "Kassenzulassung des nicht-invasiven Pränataltests (NIPT) – Monitoring der Konsequenzen und Einrichtung eines Gremliums; www.bundesrat.de/SharedDocs/beratungsvorgaenge/2023/0201-0300/0204-23.html ; zuletzt aufgerufen am 23.11.2023
- [7] - Beschluss des G-BA vom 19.09.2019 zu den Mutterschafts-Richtlinien 2023, www.g-ba.de/beschluesse/3955/ ; Aufgerufen am 23.11.2023
- [8] - Dahl et al. Imaging single DNA molecules for high precision NIPT. Sci Rep. 2018 Mar 14;8(1):4549. doi: 10.1038/s41598-018-22606-0. PMID: 29540801; PMCID: PMC5852104.
- [9] - Snijders et al. Maternal age- and gestation-specific risk for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol, 13: 167-170. <https://doi.org/10.1046/j.1469-0705.1999.13030167.x>
- [10] - Pooh RK et al. Clinical Validation of Fetal cfDNA Analysis Using Rolling-Circle-Replication and Imaging Technology in Osaka (CRITO Study). Diagnostics (Basel). 2021 Oct 4;11(10):1837. doi: 10.3390/diagnostics11101837. PMID: 34679535; PMCID: PMC8534576
- [11] - Dean et al. Recommended practice for laboratory reporting of non-invasive prenatal testing of trisomies 13, 18 and 21: a consensus opinion. Prenatal Diagnosis 2017;37, 699-704
- [12] - Hancock et al. Clinical Experience Across the Fetal-fraction Spectrum for a Non-invasive Prenatal Screen with Low Test-failure Rate. Ultra-sound Obstet Gynecol, 56:422-430 (2020)

Informationen

■ Labor Dr. Heidrich & Kollegen
MVZ GmbH
Dr. med. Jens Heidrich Leitung
Felix Schöpke
Dr. rer. nat. Mirjam Volkmann
Felix Thierfelder
Klinikweg 23
22081 Hamburg
www.labor-heidrich.de

Therapiemanagement des fortgeschrittenen Cholangiokarzinoms

Cholangiozelluläre Karzinome (CCC) sind selten, weisen jedoch eine ungünstige Prognose auf. Sie umfassen eine heterogene Gruppe von Tumoren, die sich in Bezug auf demographische Merkmale, Risikofaktoren, Tumorlokalisationen, molekulare Strukturen und Therapieansätze stark unterscheiden. Im Kontext der raschen Fortschritte in der molekularen Diagnostik und Therapie wurden in den letzten Jahren zielgerichtete Therapieansätze in die Behandlung von CCC integriert, wodurch CCC zu einem Musterbeispiel für molekular gezielte Therapieformen geworden sind.

Gallenwegstumore werden entsprechend ihrer Lokalisation in intrahepatische und die deutlich häufigeren extrahepatischen Formen unterteilt. Trotz der geringen Häufigkeit machen cholangiozelluläre Karzinome etwa 2% der krebisbedingten Todesfälle aus. In den letzten Jahren wurde ein deutlicher Anstieg der Inzidenz von intrahepatischen Cholangiokarzinomen (iCCC) beobachtet, was sich auch in Deutschland zeigte. CCC verursachen keine eindeutigen, klassischen Symptome. In den frühen Stadien wird die Erkrankung oft zufällig diagnostiziert. Symptome wie Gelbsucht oder Cholangitis treten häufig erst in fortgeschrittenen Stadien auf, wenn durch vollständige Resektion des Tumors keine Heilung mehr möglich ist. Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt zur Erstdiagnose und Stadieneinteilung eine mehrphasige Leber-Magnetresonanztomographie (MRT) sowie zusätzlich eine kontrastverstärkte Computertomographie von Thorax und Abdomen. Für eine detaillierte Beurteilung der Gallenwege wird die endoskopische retrograde Cholangiopankreatographie (ERCP) empfohlen. Diese Methode kann sowohl zu diagnostischen als auch therapeutischen Zwecken verwendet werden, beispielsweise zur Platzierung von Stents und zur endoskopischen Biopsieentnahme (Diagnostik und Therapie des Hepatozellulären Karzinoms und biliärer Karzinome Version 4.0 – August 2023 AWMF-Registernummer: 032-0530L).

Therapie

Die individuelle Therapieentscheidung sollte im Rahmen eines multidisziplinären Tumorboards getroffen werden. Das Tumorboard sollte mindestens aus einem erfahrenen hepatobiliären Chirurgen, Radiologen, medizinischen Onkologen, Gastroenterologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Molekularpathologen bestehen. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt (<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>).

In fortgeschrittenen Stadien des CCC ist die Systemtherapie der empfohlene klinische Standard (ESMO-LL, S3-LL).

Bereits im Jahr 2010 hat die ABC-02-Studie Gemcitabin plus Cisplatin (GemCis) als Therapieoption in der Erstlinie für fortgeschrittene cholangiozelluläre Karzinome (CCC) etabliert. Die TOPAZ-1-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Durvalumab in Kombination mit GemCis (gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab) in der Erstlinientherapie bei fortgeschrittenen biliären Tumoren (DOI: 10.1056/EVI-Doa2200015). Durvalumab führte

zu einer signifikanten Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens (mOS 12,9 vs. 11,3 Monate; HR, 0,76; 95% KI: 0,64–0,91) und der Überlebensraten (z. B. 24 Monate: 23,6% vs. 11,5%).

Darüber hinaus verlängerte Durvalumab das progressionsfreie Überleben und führte zu einem verbesserten Tumoransprechen im Vergleich zur Placebo-Gruppe. In der Studie konnte zudem keine wesentliche zusätzliche Toxizität, zu der mit der Chemotherapie beobachteten Toxizität beobachtet werden. Im Jahr 2022 wurde die Kombination von Durvalumab und GemCis sowohl von der FDA als auch der EMA zugelassen. Durvalumab plus GemCis werden in den aktuellen deutschen S3- als auch den ESMO-Leitlinien als bevorzugte Erstlinien-Therapieoption (ESMO-LL, S3-LL) empfohlen. Die kürzlich veröffentlichten Daten aus der KEYNOTE-966-Studie bestätigen die Ergebnisse der TOPAZ-1-Studie ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4)). Pembrolizumab wurde kürzlich als zweiter Immun-Checkpoint-Inhibitor mit nachgewiesener Wirksamkeit beim CCC zugelassen.

Eine zunehmende Zahl von Patienten wird nach Tumorprogress mit einer Zweitlinientherapie behandelt. Die britische Phase-III-Studie ABC-06 etablierte mFOLFOX6 als präferierte Zweitlinientherapie bei molekular nicht selektionierten CCC-Patienten. mFOLFOX6 verbesserte das Gesamtüberleben im Vergleich zur alleinigen aktiven Symptomkontrolle um etwa einen Monat (6,1 vs. 5,2 Monate; Lancet Oncol 2021;22:690–701). Die Toxizität war jedoch erheblich und viele Kollegen sehen ein schlechtes Verhältnis von „Nutzen und Risiken“ dieser Kombination. Irinotecan-basierte Therapien stellen eine Alternative zum mFOLFOX6 dar. In der koreanischen NIFTY-Studie führte die Gabe von liposomalem Irinotecan plus Fluorouracil zu einem signifikant längeren PFS (7,1 vs. 1,4 Monate; HR 0,56; 95% KI 0,39–0,81; $p=0,0019$) und Gesamtüberleben (8,6 vs. 5,3 Monate; HR 0,68; 95% KI, 0,48–0,95; $p=.02$) als Fluorouracil plus Folsäure im Kontrollarm (JAMA Oncol. 2023;9(5): 692–699).

Im Rahmen der deutschen TRITICC Studie wird derzeit die Gabe von Trifluridin/Tipiracil plus Irinotecan getestet (NCT04059562). Für die systemische Behandlung nach der Erstlinientherapie sehen aktuelle Leitlinien zielgerichtete Ansätze basierend auf einem kompletten molekularem Profiling (Next Generation Sequencing (NGS), Immunhistochemie) vor. Solche molekularen Analysen sollten aufgrund der teilweise langen Laufzeiten entsprechender Untersuchungen bereits vor/mit Beginn der Erstlinientherapie durchgeführt werden, um eine optimale Therapiestrategie festlegen zu können und eine Zweitlinientherapie nicht zu verzögern (S3-LL und <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.506>).

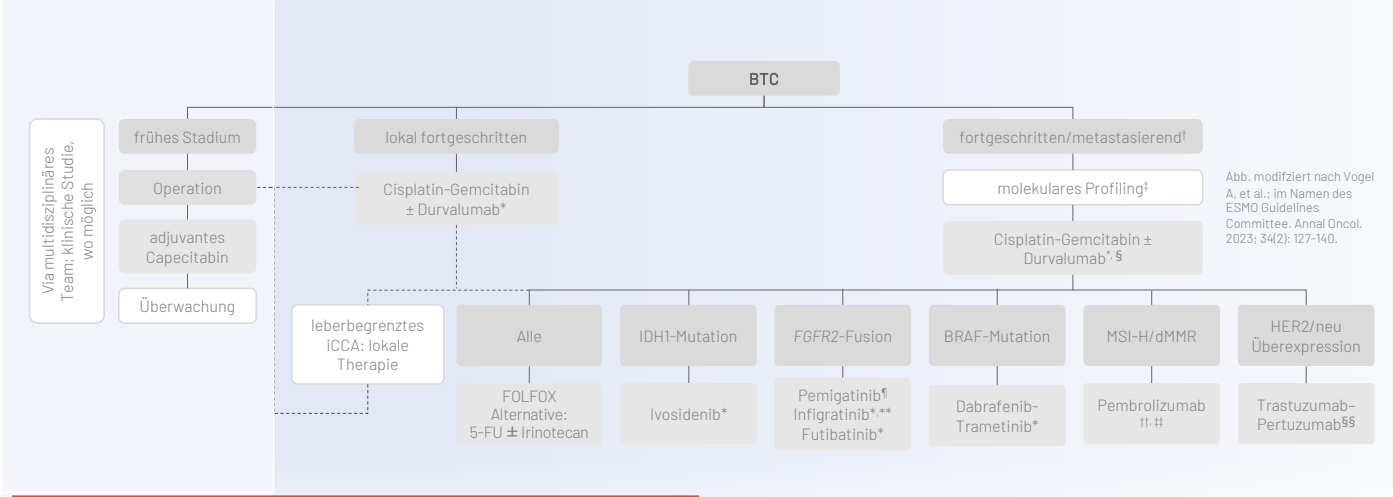
Die Bedeutung zielgerichteter Therapien für die Zweitlinie

Es ist bemerkenswert, dass fast 40% der Patienten mit Gallengangstumoren genetische Veränderungen aufweisen, die potentiell für gezielte Therapieansätze genutzt werden können (Kendrick G, et al.



Prof. Dr. med. Christoph Roderburg

Abbildung 1: Behandlungsalgorithmus biliärer Karzinome¹



*FDA-Zulassung; noch keine EMA-Zulassung. † Klinische Studie empfohlen, sofern verfügbar. ‡ Molekulares Profiling sollte vor/während der Erstlinientherapie durchgeführt werden. Das Genpanel sollte FGFR2, IDH1, HER2/neu und BRAF umfassen, um auf Hotspot-Mutationen zu testen, kann aber auch Gene wie NTRK und c-MET umfassen. ¶ Von der FDA und der EMA zugelassen; †† Eine Anti-PD-1-Therapie wird für Patienten mit MSI-H/dMMR empfohlen, die nicht mit einer Erstlinien-Immuntherapie behandelt wurden. §§ Noch keine EMA-Zulassung und noch keine FDA-Zulassung. 1L: Erstlinie; 2L: Zweitlinie; 5-FU: Fluorouracil; BRAF: Rapidly accelerated fibrosarcoma Isoform B; BTC: biliary tract carcinoma (Maligne Tumore der Gallenwege und der Gallenblase); CCA, Cholangiokarzinom; cMET, MET, mesenchymal-epitheliale Transition; dMMR, Mismatch-Reparatur-Defizienz; EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur; ESMO, Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie; FDA, US Food and Drug Administration; FGFR2: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2; FOLFOX: Fluorouracil plus Oxaliplatin; HER2: menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2; iCCA: intrahepatisches Cholangiokarzinom; IDH1: Isocitratdehydrogenase 1; MDT: multidisziplinäres Team; MSI-H: Mikrosatelliteninstabilität-hoch; NTRK: neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PS: Leistungsstatus.

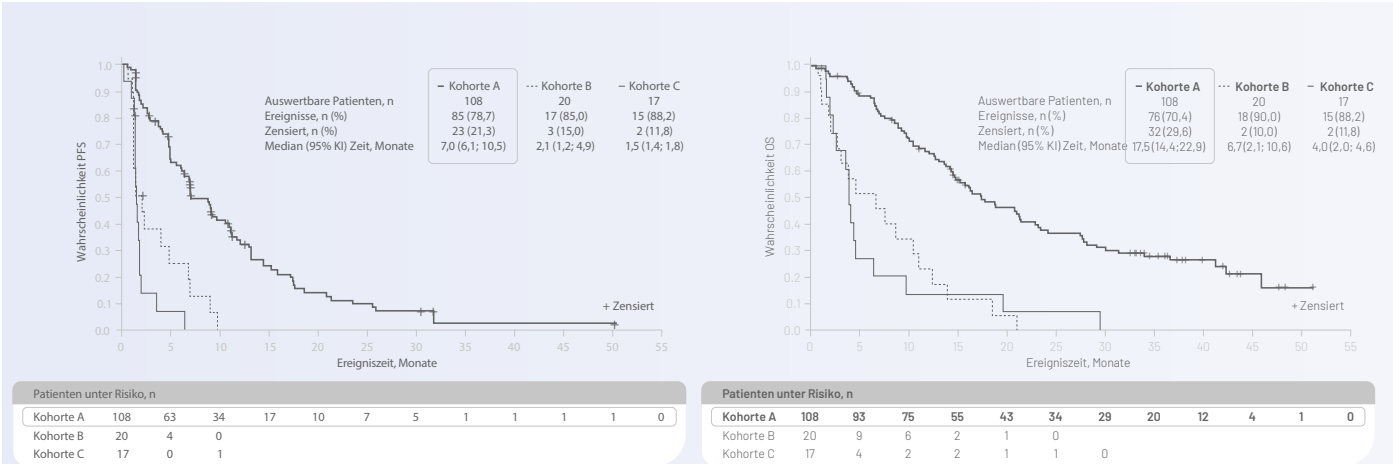
1. Vogel A. et al. im Namen des ESMO-Leitlinienausschusses. Annal Oncol. 2023; 34(2): 127-140.
Hinweis: Futibatinib und Pembrolizumab sind mittlerweile zugelassen.

J Hepatol. 2023;73:614-626; Abbildung 2). Die ESMO-Leitlinie sowie die Deutsche S3-Leitlinie empfehlen daher eine frühzeitige molekulare Untersuchung der Tumore.

Die parallele Sequenzierung mehrerer Gene mit Hilfe der NGS-Technologie wird gegenüber der Untersuchung einzelner Gene bevorzugt. NGS kann an formalinfixiertem und in Paraffin eingebettetem Tumorgewebe durchgeführt werden und eignet sich gut für Gewebibiopsien. Aktuell sollten mindestens die kodierenden Regionen von Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1), humanem epidermalem Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2neu) (ERBB2) und BRAF getestet werden, um Hotspot-Mutationen zu erfassen. Außerdem müssen Genfusionen, insbesondere des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 2

(FGFR2) und neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase (NTRK), vorzugsweise auf RNA-Ebene mittels Panel-basierter Methoden untersucht werden, die es ermöglichen auch unbekannte Fusionspartner zu detektieren. Der Mikrosatelliteninstabilitätsstatus (MSI) kann durch einen immunhistochemischen Test (IHC) ermittelt werden, der die Expression der DNA-Mismatch-Reparaturproteine MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 im Tumorgewebe untersucht. Alternativ können auch DNA-basierte Assays verwendet werden. Die Wahl der Technologie (NGS, RNA-Sequenzierung, IHC) hängt von den Zielen und der Verfügbarkeit von Testmaterial ab, und eine Diskussion mit einem Molekularpathologen oder dem molekularen Tumorboard wird dringend empfohlen.

Abbildung 2: FIGHT-202: Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben



Pemigatinib ist zugelassen auf Basis der Daten der Kohorte A der FIGHT-202 Studie (Patienten mit FGFR2-Fusion oder Rearrangement). Patienten der Kohorten B und C aus der FIGHT-202 (Patienten mit FGFR2-Mutationen bzw. keinen FGFR2-Veränderungen) sind nicht in der Zulassung von Pemigatinib umfasst.

Ergebnisse der finalen Auswertung (17. Januar 2017 – 8. Juli 2021).
KI: Konfidenzintervall; mo, Monate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben.
1. Vogel A, et al. ESMO-WCGC 2022. Mündliche Präsentation 575.

FGFR2 Fusionen und Rearrangements

FGFR2 ist ein Zelloberflächen-Tyrosinkinase-Rezeptor für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor (fibroblast growth factor 2). Eine konstitutive Aktivierung des FGFR2 führt zu Tumorentstehung und -progression. Etwa 15% aller Patienten mit einem intrahepatischen CCC weisen therapeutisch nutzbare molekulare Veränderungen im FGFR2 Gen (Fusionen und Rearrangements) auf (Kendrick G, et al. J Hepatol. 2023;73:614-626).

Mit Pemigatinib steht ein oral verfügbarer, selektiver Inhibitor von FGFR1, 2 und 3 zur Verfügung. Pemigatinib wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem und metastasiertem Cholangiokarzinom im Rahmen der einarmigen Phase-II-Studie FIGHT-202 getestet. Die Patienten wurden in drei Kohorten eingeteilt: FGFR2-Fusionen/Rearrangements (Kohorte A), andere FGF/FGFR-Genveränderungen wie Mutationen (Kohorte B) oder keine FGF/FGFR-Genveränderungen (Kohorte C). Das Tumoransprechen in der Gruppe mit FGFR2-Fusionen/Rearrangements betrug 37%, die Krankheitskontrollrate 82%, das mediane progressionsfreie Überleben 7 Monate, das mediane Gesamtüberleben lag bei bemerkenswerten 17,5 Monaten bei einem medianen Follow up von 43 Monaten (Abb. 2, Vogel A, et al. Poster presentation at ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2022).

In den beiden anderen Gruppen (Kohorte B und C) zeigte sich kein relevantes Ansprechen, was die Bedeutung der einschlägigen molekularen Veränderung für das Funktionieren der Therapie zeigt. Das Toxizitätsprofil war gut. Häufigste unerwünschte Ereignisse vom Grad 3/4 waren Hypophosphatämie (12%), Arthralgie (6%), Stomatitis (5%), Hyponatriämie (6%), Fatigue und Bauchschmerzen (5%). Diese Ergebnisse unterstützen Pemigatinib als Behandlung für FGFR2-Fusions- oder Rearrangement-positive Patienten und führten zu einer Zulassung durch die FDA und die EMA sowie entsprechende Empfehlungen in deutschen und internationalen Leitlinien (S3 LL und ESMO LL). Weitere FGFR2-Inhibitoren wurden bei malignen biliären Tumoren (biliary tract cancer/BTC) in Studien getestet. Futibatinib – ein irreversibler FGFR1-4-Inhibitor – zeigte in der nicht randomisierten FOENIX-CCA2 Phase-II-Studie anhaltendes objektives Tumoransprechen (42% objektive Ansprechrates, PFS 9 Monate, Gesamtüberleben 21,7 Monate bei einem medianen Follow-up von 17,1 Monaten) bei Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem intrahepatischem Gallengangskarzinom, die FGFR2-Fusionen oder -Rearrangements aufwiesen. Häufigste unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 waren Hyperphosphatämie 30 %, erhöhte AST 7%, Stomatitis und Fatigue 6%.

Eine Zulassung durch EMA und FDA ist kürzlich erfolgt und unterstreicht die Bedeutung des Wirkprinzips beim CCC. Fallberichte weisen auf die Möglichkeit einer Therapiesequenzierung (Pemigatinib gefolgt von Futibatinib in der Drittlinie) hin (Vogel A et al. ASCO 2023).

Mit dem RLY-4008 (ReFocus Studie; NCT04526106) ist eine weitere vielversprechende Substanz in klinischer Testung. Zukünftig werden weitere oral verfügbare FGFR2-Inhibitoren für die Therapie zur Verfügung stehen. Eine Zulassung und Empfehlung durch Leitlinien liegt für Pemigatinib und Futibatinib vor.

IDH-Mutationen

Die Isocitratdehydrogenasen 1 und 2 (IDH1 und IDH2) sind die am häufigsten mutierten Gene

mit einer Funktion im Stoffwechsel bei Krebserkrankungen und stellen wichtige Angriffspunkte für gezielte Therapien bei intrahepatischen biliären Karzinomen dar. IDH1-Mutationen treten mit einer Frequenz von ca. 15-20% bei intrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom und ca. 1% bei extrahepatischem cholangiozellulärem Karzinom auf (Kendrick G et al. J Hepatol. 2023;73:614-62). Ivosidenib, ein oraler IDH1-Inhibitor, wurde im Rahmen der ClarIDHy Studie beim IDH1 mutierten CCC getestet. Es wurden insgesamt 187 Patienten nach Progress unter einer Gemcitabin oder 5-FU basierten Therapie in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert, um Ivosidenib oder ein Placebo zu erhalten. Das progressionsfreie Überleben war im Ivosidenib-Arm signifikant besser im Vergleich zu Placebo (median 2,7 vs. 1,4 Monate). Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 10,3 Monate für Ivosidenib gegenüber 5,1 Monaten für das Placebo (JAMA Oncol. 2021 Nov 1;7(11):1669-1677). Die Verträglichkeit war gut. Die deutsche S3- und auch die ESMO-Leitlinie empfehlen die Gabe der Substanz bei entsprechenden Patienten (Abb. 1).

MSI-H/dMMR

Der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab ist in den USA tumoragnostisch bei MSI-h (dMMR) Tumoren zugelassen. Eine DNA Mismatch Repair Defizienz ist jedoch bei biliären Karzinomen insgesamt selten. Sowohl in der TOPAZ-1 als auch in der KEYNOTE-966-Studie zeigten etwa 1% aller Patienten die Veränderung. MSI-h Tumore sind sehr immunogen und lassen daher eine Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren besonders sinnvoll erscheinen. Pembrolizumab wurde in der KEYNOTE-158-Studie im Basket-Design bei 233 mit MSI-H/dMMR Tumoren getestet. 22 der Patienten hatten ein CCC. Bei diesen Patienten zeigte sich ein progressionsfreies Überleben von 4,2 Monaten und ein Gesamtüberleben von 24,3 Monaten. Die Gesamtansprechrates lag bei 40,9% (J Clin Oncol 2020;38:1-10). Basierend auf diesen Ergebnissen wurde Pembrolizumab bei MSI-h (dMMR) CCC-Patienten nach/während vorheriger Systemtherapie durch die EMA zugelassen und wird in allen relevanten Leitlinien empfohlen (ESMO-LL, S3-LL). Zu bedenken ist natürlich, dass nahezu alle CCC-Patienten (unabhängig von MSS/ MSI-h) in Zukunft bereits upfront mit einem Checkpoint-Inhibitor behandelt werden, so dass die Bedeutung der Zweitlinien-zulassung/-empfehlung abnehmen wird.

Andere molekulare Veränderungen mit einer therapeutischen Bedeutung

Weitere zielgerichtete Substanzen wurden nach Bestätigung einer entsprechenden genetischen Veränderung beim CCC getestet, derzeit ist jedoch keine von der EMA zugelassene Substanz verfügbar. Dennoch befürworten aktuelle Leitlinien den Einsatz einer gegen HER2-gerichteten Therapie bei Her2+ CCC-Patienten und einer gegen BRAF gerichteten Therapie bei Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation. Gegen NTRK-Fusionen gerichtete Substanzen sind tumoragnostisch zugelassen (z. B. Larotrectinib), jedoch beim CCC extrem selten (S3 LL und ESMO LL).

Fazit

Trotz erheblicher medizinischer und wissenschaftlicher Fortschritte bleibt die Prognose für einen Großteil der BTC-Patienten weiterhin ungünstig. Bereits mit Erstdiagnose sollte eine umfassende molekulare Untersuchung angeboten werden. Eine verbesserte molekulare Klassifikation und die Identifizierung von koexistierenden Mutationen, die die Therapieeffizienz beeinflussen, werden die Wirksamkeit der bestehenden zielgerichteten Therapien weiter steigern und neue Therapieoptionen aufzeigen.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Christoph Roderburg
Leitung des Bereiches GI-Onkologie
Simon Labuhn
Tom Lüdde
Dr. med. Catherine Leyh
Klinik für Gastroenterologie,
Hepatology und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf
www.uniklinik-duesseldorf.de

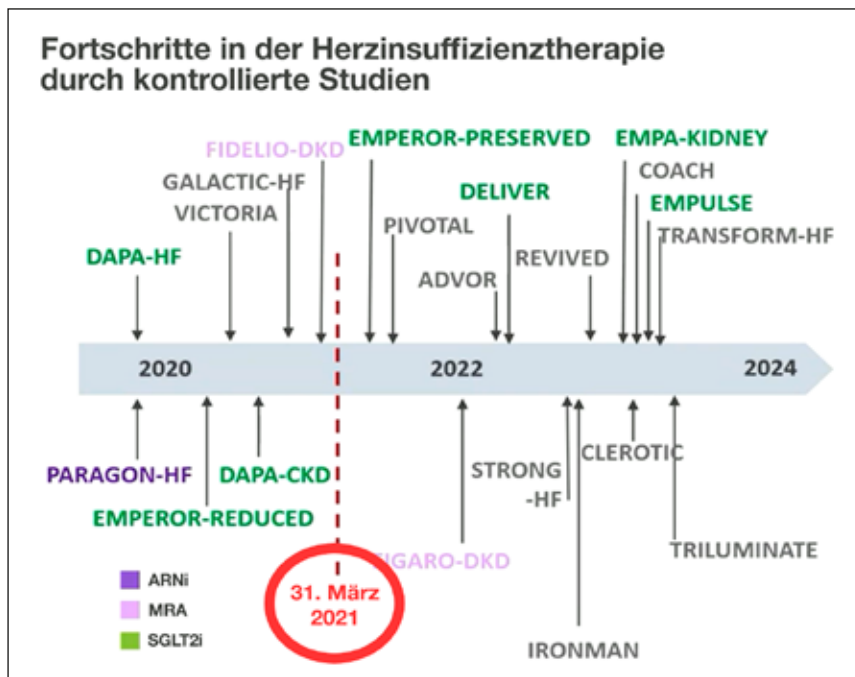
Aktualisierung der ESC-Leitlinien zur Herzinsuffizienz 2023

Weltweit leiden etwa 60 Millionen Menschen an einer chronischen Herzinsuffizienz. Inzidenz und Prävalenz korrelieren mit dem Lebensalter. Die Herzinsuffizienz gilt in Deutschland als eine der häufigsten Todesursachen. Um erfolgreiche Therapien rasch in die Praxis zu überführen, wurde kürzlich ein Update der ESC- (European Society of Cardiology) Leitlinie von 2021 zur Herzinsuffizienz publiziert. Es findet sich nun eine Klasse IA-Empfehlung für SGLT2-Inhibitoren über alle Phänotypen der Herzinsuffizienz und das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion hinweg.

Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz ist als eine Unfähigkeit des Herzens definiert, den peripheren Sauerstoffbedarf des Körpers insbesondere unter Belastungssituationen sicherzustellen. Die Erkrankung ist durch eine Erhöhung der Füllungsdrücke durch strukturelle Umbauvorgänge des Myokards charakterisiert. Die Strukturveränderungen des Myokards führen zu einer relativ arbiträren Einteilung der Herzinsuffizienzphänotypen anhand der Ejektionsfraktion (EF): Herzinsuffizienz (HF) mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF, EF $\leq$ 40%), mild reduzierter Ejektionsfraktion (HFmrEF, EF 41–49%) und erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF, EF $\geq$ 50%). Alle Formen der Herzinsuffizienz sind mit Morbidität und Mortalität verbunden. Die Sterblichkeitsrate lässt sich mit den meisten Karzinomen vergleichen. Mittlerweile gibt es für alle Formen der Herzinsuffizienz prognoserelevante medikamentöse Therapien, die in den Leitlinien als Kombinationstherapie mit einem raschen Therapiebeginn nach Diagnosestellung empfohlen werden. Eine Leitlinie hat durch ihr Erscheinen in gewissen Zeitintervallen das Problem, dass neuere Erkenntnisse nicht zeitgerecht umgesetzt werden können. Dementsprechend hat die European Society of Cardiology auf Basis neu erschienener Studien entschieden, die Leitlinienempfehlung von 2021 zu aktualisieren. Die Notwendigkeit besteht darin, wichtige Studien, die nach Erscheinen der Leitlinie publiziert wurden, der Öffentlichkeit mit klaren Empfehlungen näherzubringen, um es behandelnden Ärzten zu ermöglichen, die betroffenen Patienten rasch und effizient zu versorgen.

Abbildung 1 fasst Studien zusammen, die vor und nach dem Erscheinungsdatum der Leitlinie publiziert wurden, was die Notwendigkeit eines Updates aufzeigt. In die Leitlinien-Empfehlungen



wurden Studienergebnisse, die bis zum 31.03.2023 publiziert wurden, aufgenommen. Das Dokument folgt den Empfehlungen zur Leitlinienerstellung der ESC und ist in Form von Empfehlungsklassen sowie den zugrundeliegenden Evidenzgraden dargestellt. Es wurden nur die primären Endpunkte der neuen Studien berücksichtigt und alle Empfehlungen, die anderen ESC-Leitlinien-Empfehlungen widersprechen, wurden ausgeschlossen. Jede Empfehlung entstand mit einem breiten Konsensus, der in einem geheimen Abstimmungsprozess generiert wurde, wobei eine 75%-ige Mehrheit des gesamten Entscheidungsgremiums erforderlich war. Im Folgenden werden die relevanten Neuerungen dargestellt.

Herzinsuffizienz-Therapie bei HFmrEF und HFpEF

Nach Erscheinen der Leitlinie entstanden zwei große prospektive kontrollierte Studien zum Einsatz von SGLT2-Inhibitoren wie Empagliflozin und Dapagliflozin bei Patienten mit einer EF $\geq$ 40%. Das bedeutet, dass in beiden Studien sowohl Patienten mit HFmrEF und HFpEF eingeschlossen waren. Die Präspezifizierung der beiden Subgruppen der beiden Herzinsuffizienz-Phänotypen HFmrEF und HFpEF erlaubten es, die Daten sowohl gemeinsam als auch getrennt auszuwerten und eine klare Empfehlung für HFmrEF und HFpEF zu geben. Bei HFpEF gab es in der vorangehenden Leitlinie nur die Emp-

Abb. 1: Erscheinungsdatum der aufgenommenen Studien in die Leitlinie 2021 und in das Update 2023



Prof. Dr. med. Michael Böhm

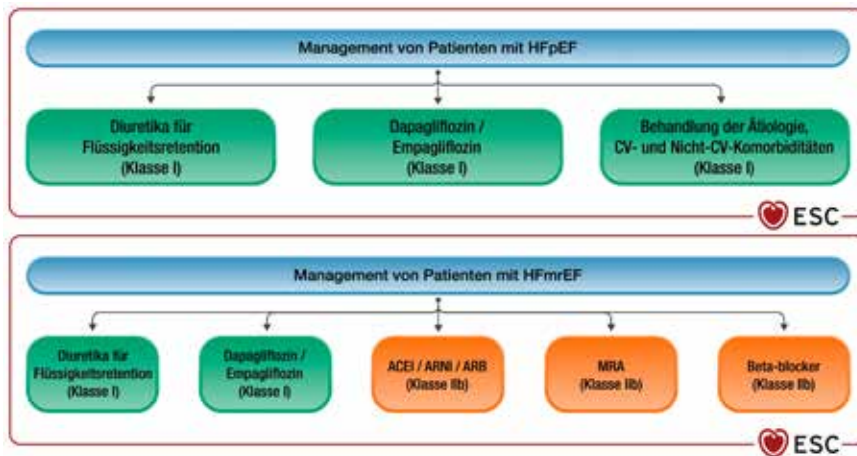


Abb. 2: Aktualisierte Leitlinien-Empfehlungen zu HFpEF und HFmrEF

fehlung der Behandlung von Komorbiditäten und den Einsatz von Diuretika bei Vorliegen von Zeichen und Symptomen der Volumenüberlastung. Aufgrund der neuen Studien ergibt sich jetzt eine Klasse IA-Empfehlung für Patienten mit HFpEF für SGLT2-Inhibitoren, die sich einreicht in die Empfehlungen zur Diuretikatherapie und die Behandlung der Grunderkrankung. Bei Patienten mit HFmrEF gab es bereits eine schwache IIbC-Empfehlung für neuroendokrine Antagonisten wie Mineralokortikoid-Antagonisten, Sacubitril/Valsartan und RAS-Inhibitoren sowie Betablockern. Diese Empfehlung blieb erhalten und wurde allerdings auf dem Boden der neuen Studien um die SGLT2-Inhibitoren mit einer Klasse IA-Empfehlung erweitert. Dies wurde durch Meta-Analysen und Sekundäranalysen gestärkt. Diese zeigen, dass SGLT2-Inhibitoren über das gesamte Spektrum der Ejektionsfraktion kardiovaskuläre Todesfälle und Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen reduzieren. Bei allen Phänotypen und über das gesamte Spektrum der EF hinweg bleibt eine sorgfältige Behandlung von Komorbiditäten und Ursachen der Herzinsuffizienz eine wichtige Voraussetzung, um die Prognose zu verbessern. Die Therapieempfehlungen sind in Abbildung 2 zusammengefasst.

Therapie bei akuter Herzinsuffizienz während und nach Dekompensation und Rekompensation

Die akute Herzinsuffizienz zeigt sich durch eine Volumenüberlastung mit ausgeprägten Symptomen von Luftnot. Die Empfehlung ist die rasche Gabe von intravenös wirksamen Schleifendiuretika mit einer raschen Entwässerung zur Linderung der Symptome. Es stellt sich nach wie vor die Frage, ob mit einer sogenannten sequentiellen Nephronblockade eine Potenzierung der Schleifendiuretika-Wirkung erzielt werden kann, um zu einer schnelleren Besserung der Luftnot zu kommen. In der ADVOR-Studie wurde die Schleifendiuretika-Therapie plus einem Carboanhydraseinhibitor (Acetazolamid, 500 mg täglich i.v.) mit Placebo verglichen (Acetazolamide in acute decompensated heart failure with volume overload. N Engl J Med 2022;387:1185-1195). Die Reduktion der Luftnot

wurde schneller als unter Schleifendiuretika-Therapie allein erreicht. An der Hospitalisierungsrate nach Dekompensation änderte sich allerdings nichts. Eine ähnliche Studie (CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. Eur Heart J 2023;44:411-421) untersuchte die Wirkung von Hydrochlorothiazid (HCT, 25-100 mg täglich) verglichen mit Placebo zusätzlich zu einem Schleifendiuretikum. Diese Studie zeigte keine wesentlichen Veränderungen in Auftreten und Verbesserung der Dyspnoe und keine Wirksamkeit auf klinische Endpunkte. Aufgrund dieser Befunde gab es hierzu keine Leitlinien-Empfehlung, wobei vielerorts dieses Vorgehen der sequentiellen Nephronblockade trotzdem empfohlen wird. Die Leitlinie von 2021 empfahl die Gabe einer vollständigen Herzinsuffizienz-Therapie unmittelbar nach Rekompensation bereits im Krankenhaus mit einer Klasse IA-Empfehlung. Hierzu standen bisher prospektive Studien aus. In einer prospektiven Studie mit Empagliflozin zeigte sich eine Verbesserung der sogenannten „Win Ratio“ bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Herzinsuffizienz-Rehospitalisierung, Zeit bis zur Rehospitalisierung und Lebensqualität. Diese Studie fiel mit einem 36%-igen Vorteil unter Empagliflozin diese Endpunkte nicht zu erreichen, positiv aus (The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. Nat Med 2022;28:568-574). Dementsprechend wurde diese Therapieoption jetzt mit einer Klasse IA-Empfehlung ausgestattet, da auch Studienergebnisse mit Dapagliflozin und Sotagliflozin diese Ergebnisse stützen konnten. Sollte eine Nahrungsaufnahme bei dekompensierten Patienten nicht möglich sein, sollte auf das Risiko der Entwicklung von normoglykämischen Ketoazidosen Rücksicht genommen werden. Im Falle längeren Fastens muss die Therapie unterbrochen werden.

Die frühe Initiierung der Standardtherapie mit allen prognoseverbessernden Medikamenten wurde bereits in der 2021 ESC-Leitlinie mit einer Klasse IC-Empfehlung hervorgehoben. Mittlerweile gibt es Daten, die einen frühen Beginn im Krankenhaus belegen. Hierzu zählt in erster Linie die COACH-Studie (COACH Trial Investigators. Trial of an intervention to improve acute heart failure outcomes. N Engl J Med 2023;388:22-32) an 5452 Patienten. Die STRONG-HF-Studie (Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet 2022;400:1938-1952) untersuchte den Beginn im Krankenhaus mit einer intensiven Nachverfolgung mit der Maßgabe der Herauftitration und Therapieintensivierung an 1078 Patienten. Es zeigte sich im Vergleich zu einem Standardtherapiearm („Regular Care“) eine Therapieintensivierung, die über sechs Monate effizient mit den Standardmedikamenten Mineralokortikoid-Antagonisten, Betablockern, ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitoren (ARNi) möglich war. Bereits

nach 180 Tagen zeigte sich eine absolute Risikoreduktion von 8,1 % am kardiovaskulären Tod zu versterben oder eine Rehospitalisierung zu erleiden. Zahlreiche Surrogat-Parameter wie NT-pro-BNP, die Nierenfunktion und die Lebensqualität besserten sich ebenfalls. Insofern wurde die Empfehlungsklasse IC auf die Klasse IB heraufgestuft. Das bedeutet, dass alle Patienten nach Entlassung aus der Klinik bereits im Krankenhaus einem Therapiebeginn mit den prognose-verbessernden Medikamenten zugeführt werden sollten und, dass diese Patienten nach Entlassung mit einem Intervall von etwa zwei Wochen von einem Arzt, am besten von einem Herzinsuffizienz-Spezialisten, gesehen werden sollten, der die Medikation gegebenenfalls individuell anpassen kann.

Prävention der Herzinsuffizienz

Zahlreiche Studien mit SGLT2-Inhibitoren an Patienten mit Diabetes mellitus und kardiovaskulärem Risiko haben gezeigt, dass das Neuauftreten einer Herzinsuffizienz bei Diabetikern, die in 90 % keine Herzinsuffizienz zu Therapiebeginn hatten, reduziert werden kann. Diese Studien führten zu einer Klasse IA-Empfehlung zur Prävention der Herzinsuffizienz bei Diabetes mellitus Typ 2 mit kardiovaskulärem Risiko. Diese Untersuchungen wurden durch den in Herzinsuffizienz-Studien beobachteten nephroprotektiven Effekt auf Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung (CKD) erweitert. In der DAPA-CKD-Studie (Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436-1446) und in der EMPA-Kidney-Studie (Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117-127) zeigte sich ein nephroprotektiver Effekt, aber auch eine Abnahme des kardiovaskulären Todes und des Todes durch Niereninsuffizienz. In der nachfolgenden Meta-Analyse aller SGLT2-Inhibitor-Studien zeigte sich bei Nierenfunktionseinschränkung eine Protektion auf die Krankenhausaufnahmewahrscheinlichkeit wegen einer Herzinsuffizienz. Insofern wurde die Empfehlung zur Protektion auf CKD erweitert.

Ähnliche Ergebnisse lieferte der nicht-steroidale Mineralokortikoid-Antagonist Finerenon. Finerenon zeigte in prospektiven Studien eine Abnahme kardiovaskulärer Endpunkte bei Patienten mit CKD und Diabetes mellitus sowie eine Abnahme renaler Endpunkte. Diese Ergebnisse wurden in einer Meta-Analyse (Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474-484.) präzisiert. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ebenfalls für CKD eine Klasse IA-Empfehlung zur Prävention der Herzinsuffizienz für Finerenon ausgesprochen.

Diagnostik und Therapie des Eisenmangels

Eisenmangel hat eine hohe Prävalenz bei Herzinsuffizienz und beeinträchtigt sowohl die Überlebenszeit als auch die Lebensqualität und Symptomatik. Umso erstaunlicher ist es, dass die Eisentherapie und die Diagnosestellung eines Eisenmangels nur unvollständig durchgeführt wird (etwa ein Viertel bis ein Drittel der Patienten mit Herzinsuffizienz). Die bisherige Klasse IIaB-Empfehlung wurde jetzt auf eine Klasse IIaA-Empfehlung auf dem Boden der IRONMAN-Studie (Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400:2199-2209) aufgewertet. Beide Studien waren relativ klein und haben den primären Endpunkt bedingt durch die COVID19-Pandemie nur unvollständig erheben können und führten zu einem statistisch neutralen Ergebnis. In den Studien war allerdings die Hospitalisierungsrate der Herzinsuffizienz oder die Hospitalisierungsrate für Herzinsuffizienz mit Schlaganfällen und Herzinfarkten signifikant reduziert. Diese Ergebnisse wurden kontrovers diskutiert. Andererseits zeigten vorangehende Studien ebenfalls Trends der klinischen Endpunkte im Sinne eines leichten Vorteils, aber vor allen Dingen eine Verbesserung der Lebensqualität. Dementsprechend wurde die Empfehlungsverbesserung der Lebensqualität auf eine Klasse IA-Empfehlung aufgewertet. Unmittelbar nach Erscheinen des Leitlinien-Updates erschien die HEART-FID-Studie (Ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency. *N Engl J Med* 2023;389:975-986.). Sie zeigte keinen signifikanten Effekt auf die klinischen Endpunkte. Einschränkend ist zu erwähnen, dass etwa 50 % der Patienten eine Transferrinsättigung von > 24 % hatten. In nachfolgenden Meta-Analysen zeigt sich, dass eine signifikante Prognoseverschlechterung erst ab einer Transferrinsättigung < 20 % auftritt. Dies lag daran, dass die HEART-FID-Studie sich primär an den Ferritin-Konzentrationen orientierte. Beachtenswert ist, dass eine orale Eisentherapie nicht wirksam ist. Zahlreiche Meta-Analysen belegen einen Sinn und eine Wirksamkeit auf die Herzinsuffizienz-Hospitalisierungen und dementsprechend ist man bei einer Klasse IIaA-Empfehlung für die intravenöse Therapie mit Ferricarmoxymaltose oder Ferriderisomaltose geblieben. Andere Eisenpräparate sind insbesondere bezüglich ihrer Sicherheit nicht geprüft und sollten dementsprechend nicht verwendet werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Michael Böhm
Direktor der Klinik für
Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und
Internistische Intensivmedizin
Universitätsklinikum des Saarlandes
Kirrberger Str. 1
66421 Homburg/Saar
www.uniklinikum-saarland.de
www.leopoldina.org/fileadmin/redaktion/Mitglieder/CV_Boehm_Michael_D.pdf
Foto Porträt: © Armin Schweitzer, UKS

■ Weitere Informationen:
www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines

Therapie des Hormonrezeptor-positiven/Her2-negativen Mammakarzinoms

Das Mammakarzinom ist mit fast 70.000 Neuerkrankungen pro Jahr nicht nur die häufigste Krebserkrankung der Frau, sondern auch geschlechterübergreifend das häufigste Malignom. Circa ein Prozent aller Neuerkrankungen betrifft Männer (RKI, 2021). Auch wenn durch die multimodale und interdisziplinäre Diagnostik und Therapie die Heilungsrate hoch ist, sterben noch jedes Jahr mehr als 18.000 Frauen und 200 Männer an den Folgen der Erkrankung. Das Hormonrezeptor-positive (HR+) Mammakarzinom ist das häufigste Karzinom in der fortgeschrittenen Situation.

In der Regel erfolgt zuerst eine Biopsie des Tumors, um auf Basis der Ergebnisse die weitere Therapie zielgerichtet festlegen zu können. Hierbei wird immer der Östrogenrezeptor (ER), der Progesteronrezeptor (PR) als auch der Her2-Status bestimmt (Thill M. et al., 2022). Es ist zu beachten, dass sich der Rezeptorstatus von der Primärsituation zur fortgeschrittenen bzw. metastasierten Situation oftmals ändert. Spätestens bei der Notwendigkeit einer Chemotherapie ist zusätzlich die genetische Testung auf eine BRCA-Mutation indiziert, also auf das hereditäre Mammakarzinom (Kommission Mamma der AGO e.V., 2023). Dieses ist unabhängig von der Familienanamnese zu sehen, da es eine direkte therapeutische Relevanz haben kann.

Im Falle eines HR+/Her2-Mammakarzinoms sind die endokrin-basierten Therapien mit einem CDK4/6-Inhibitor die Therapie der Wahl in der ersten Linie (Kommission Mamma der AGO e.V., 2023). Prä- und perimenopausale Frauen können unter einer medikamentösen Ovarialsuppression (GnRH-Analogen) analog zur postmenopausalen Patientin behandelt werden. Aufgrund der fehlenden Datenlage werden Männer mit einem metastasierten Mammakarzinom analog zur Frau behandelt.

Entsprechend den Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. wird bei prämenopausalen Frauen die Therapie mit einem GnRH-Analogen plus einem Aromatasehemmer plus dem CDK4/6-Inhibitor Ribociclib anhand der MONALEESA-7-Studie empfohlen. Diese erbrachte im Vergleich zur alleinigen endokrinen Therapie nicht nur ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS), sondern zudem eine signifikante und klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens (OS) (Im S. A. et al., 2019). Alternativ ist die Kombination von einem GnRH-Analogen mit Fulvestrant plus CDK4/6-Inhibitor möglich.

In Bezug auf die postmenopausale Patientin gab es im vergangenen Jahr einige neue Ergebnisse. Während alle Studien mit einem CDK4/6-Inhibitor ihren primären Endpunkt PFS erreicht haben, zeigen sich in Bezug auf den sekundären Endpunkt OS

Unterschiede. Die PALOMA-2-Studie mit dem Vergleich des CDK4/6-Inhibitors Palbociclib plus Letrozol versus Letrozol alleine konnte bei einem medianen Überleben von 53,9 zu 51,2 Monaten keine signifikante Verlängerung des OS nachweisen (HR 0,956; 95% KI 0,777–1,777). (Finn R. S. et al., 2022). Im Rahmen der PALOMA-3 wurde eine signifikante Verlängerung des OS mit Palbociclib und Fulvestrant gegenüber Fulvestrant alleine nur in der späteren explorativen Analyse erreicht (HR 0,787; 95% KI 0,64–0,97) (Cristofanilli M. et al., 2022). Auch wenn die Gründe für die fehlenden Signifikanzen zum Teil unklar sind und eine umfangreiche real world Evidenz für Palbociclib mit einem Gesamtüberlebensvorteil vorliegt, basieren die aktuellen Empfehlungen der Kommission Mamma der AGO e.V. streng auf den Ergebnissen der prospektiven randomisierten klinischen Studien.

Somit wird Ribociclib mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant von der Kommission Mamma der AGO e.V. mit dem höchsten Empfehlungsgrad „++“, Abemaciclib auf Basis der MONARCH3-Studie (Goetz M. P. et al., 2022), die zwar bisher einen klaren Trend aber noch keinen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil gezeigt hat mit „+“ und in Kombination mit Fulvestrant mit „++“ und Palbociclib mit einem Aromatasehemmer oder Fulvestrant mit „+“ empfohlen.

Eine Ausnahme in der first-line Situation war bisher die drohende oder bestehende viszerale Krise. In diesem Fall wurde die Chemotherapie empfohlen. Dieses hat sich seit dem vergangenen Jahr relativiert. Im Rahmen der RIGHT Choice Studie erhielten prä- und perimenopausale Patientinnen mit einer symptomatischen viszeralen Krise, einem raschen Progress mit drohendem Organausfall oder mit einer symptomatischen non-viszerale Metastasierung die Kombination von Ribociclib plus Letrozol oder Anastrozol mit Goserelin oder eine Kombinationschemotherapie (Docetaxel und Capecitabin, Paclitaxel und Gemcitabin oder Vinorelbin mit Capecitabin) (Lu Y. S. et al., 2022). Primärer Endpunkt war das PFS, welches sich nicht nur



Prof. Dr. med. Michael P. Lux,
MBA

Neben der klinischen Effektivität ist insbesondere das Nebenwirkungsprofil bedeutsam, da in der metastasierten Situation der Erhalt der Lebensqualität an oberster Stelle steht. Grad 3/4-Toxizitäten traten bei 7,2 % mit Elacestrant und 3,1 % mit endokriner Standardtherapie auf.

Typische Nebenwirkungen (alle Grade) waren Übelkeit (35,0 % versus 18,8 %), Fatigue (19,0 % versus 18,8 %), Erbrechen (19,0 % versus 8,3 %) reduzierter Appetit (14,8 % versus 9,2 %) und Arthralgien (14,3 % versus 16,2 %). Ein Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte in lediglich 6,3 % bzw. 4,4 % – verglichen mit anderen innovativen Therapien niedrig.

Auf Basis dieser Daten wird Elacestrant bei Vorliegen der ESR1-Mutation und insbesondere nach einem längeren Ansprechen auf einem CDK4/6-Inhibitor von der Kommission Mamma der AGO e.V. mit „+“ empfohlen. Im September 2023 erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für Elacestrant. Entsprechend der Fachinformation kann Elacestrant „als Monotherapie zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie von Männern mit Östrogenrezeptor-positivem, Her2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation, deren Erkrankung nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitors, fortgeschritten ist“ eingesetzt werden. Es ist somit auch die erste Therapie beim Mammakarzinom, die auf einem Prädiktor aus einer liquid biopsy basiert – die Analyse der Blutprobe erlaubt die Bestimmung des aktuellen Status ohne die Notwendigkeit einer erneuten Biopsie. Derzeit etablieren die unterschiedlichen Pathologien das Verfahren für die Routinetestung.

Therapeutische Optionen nach Versagen der endokrin-basierten Therapien

Wenn die endokrinen bzw. endokrin-basierten Therapieoptionen aufgrund von Resistenzen nicht mehr zur Verfügung stehen, ist grundsätzlich eine Chemotherapie indiziert. Liegt eine BRCA-Mutation vor, sollte eine Therapie mit einem PARP-Inhibitor (Olaparib oder Talazoparib) durchgeführt werden, welches mit einem verlängerten PFS als auch einer besseren Lebensqualität und weniger Nebenwirkungen im Vergleich zu einer Chemotherapie verbunden ist. Dieses Vorgehen wird von der Kommission Mamma der AGO e.V. mit dem höchsten Empfehlungsgrad „++“ empfohlen.

Bei negativem Mutationsstatus ist eine Chemotherapie mit einem Anthrazyklin oder Taxan angezeigt. Ist eine anthrazyklinhaltige Therapie aufgrund von Vortherapie oder Kontraindikationen nicht möglich, erfolgt eine Behandlung mit einem Taxan oder Capecitabin. Beide können mit dem Angiogenesehemmer Bevacizumab kombiniert werden. Die Therapie erfolgt bis zum Progress oder so lange der therapeutische Index positiv bleibt. Dieser berücksichtigt Effektivität, Toxizität, und Lebensqualität. Bei Progress sind Capecitabin, Vi-

norelbin oder Eribulin gut etablierte Therapieansätze.

Allerdings zeigen aktuelle Versorgungsdaten, welche beim diesjährigen Breast Cancer Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) vorgestellt worden sind, dass die Zeit bis zum Fortschreiten oder Tod unter Chemotherapie immer kürzer wird. In der Versorgungsforschungsstudie von Punie K. und Kollegen wurde durchschnittlich mit der zweiten Chemotherapie eine Zeit bis zum Fortschreiten der Tumorerkrankung von 6,4 Monaten, mit der dritten Chemotherapie von 4,6 Monaten und mit der vierten Chemotherapie von 3,9 Monaten erreicht (Punie K. et al., 2023). Dieses verdeutlicht, dass die endokrin-basierten Optionen vor einer Chemotherapie ausgeschöpft werden sollten.

Weiterhin gewinnen die Antibody-Drug-Conjugates (ADCs) eine zunehmende klinische Bedeutung. Der etablierte Antikörper Trastuzumab, welcher sich gegen den Her2-Rezeptor richtet, ist mit acht Molekülen einer Chemotherapie (Deruxtecan, einem Topoisomerase-I-Inhibitor) beladen. Bei den Patientinnen, die HR+ und gleichzeitig Her2-low waren, konnte ein PFS von 10,1 Monaten mit Trastuzumab-Deruxtecan erreicht werden. Bei der Chemotherapie lag dieses bei 5,4 Monaten, somit ein Gewinn von 4,7 Monate (HR 0,51; 95% KI 0,40–0,64; $p < 0,0001$). Im Vergleich zu einer Chemotherapie konnte zudem das OS hoch signifikant um 6,4 Monate verlängert werden (23,9 versus 17,5 Monate; HR 0,64, 95% KI 0,48–0,86; $p = 0,003$). Die Kommission Mamma der AGO e.V. bewertet Trastuzumab-Deruxtecan bei HER2-low-Karzinomen nach einer Chemotherapie mit dem höchsten Empfehlungsgrad.

Der ADC Sacituzumab Govitecan richtet sich gegen das Oberflächenantigen Trop-2 und ist für das HR+/Her2-metastasierte Mammakarzinom zugelassen. Trop-2 wird in allen Subtypen des Mammakarzinoms exprimiert und ist mit einer reduzierten Prognose assoziiert. Im Rahmen der TROPICS-02 erhielten Patientinnen nach mindestens zwei und maximal vier vorherigen Chemotherapien den ADC Sacituzumab Govitecan oder eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Vinorelbin, Eribulin oder Gemcitabin) (Rugo H. S. et al., 2022). Das Risiko einer Krankheitsprogression konnte mit dem ADC um 34 % reduziert und das OS mit einer HR von 0,79 (95% KI 0,65–0,96; $p = 0,020$) signifikant verlängert werden.

Fazit

Die Wahl der medikamentösen Therapie ist abhängig von der jeweiligen Histologie, früheren Behandlungen, dem rezidivfreien Intervall nach Ende der adjuvanten Therapie, der Aggressivität der Erkrankung, der Lokalisation der Metastasen, der geschätzten Lebenserwartung, den Begleiterkrankungen (einschließlich Organfunktionen) und den Erwartungen und Präferenzen der Patienten.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Michael P. Lux, MBA
Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe St. Louise, Paderborn
www.st-louise.de
Frauenklinik St. Josefs-Krankenhaus, Salzkotten
www.st-josefs.de
St. Vincenz Kliniken, Paderborn
www.vincenz.de

■ Weitere Informationen:
www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma
www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/breast-cancer

Die Konduktorin am Beispiel der Hämophilie

Die Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die über das X-Chromosom an die Nachkommen weitergegeben wird und zu einer Störung der Blutgerinnung führt.

Ist die Information für Faktor VIII (FVIII) oder Faktor IX (FIX) auf dem X-Chromosom fehlerhaft, so liegt bei einem Mann (Chromosomen XY) eine Hämophilie vor. Bei Frauen (Chromosomen XX) kann die fehlerhafte Information auf einem Chromosom normalerweise durch das andere X-Chromosom ausgeglichen werden. In der Regel erkranken also nur Männer an einer schweren Verlaufsform der Hämophilie. Aber auch Konduktorinnen (Überträgerinnen des krankheitsassoziierten Allels) können unter einer erhöhten Blutungsneigung leiden, die sich z. B. als verstärkte Menstruation oder nach Operationen und bei Geburten zeigen kann.

Fallbeispiel:

Hildegard M. wurde in den 1960-iger Jahren geboren. Bei ihrem leiblichen Bruder war eine schwere Hämophilie A bekannt. Zunächst konzentrierte sich in der Familie alles auf den jüngeren Bruder, bei dem es durch die Hämophilie immer wieder zu schwerwiegenden Blutungsereignissen, vor allem in die Gelenke gekommen war. Die Erkrankung forderte die gesamte Aufmerksamkeit der Familie, und die Blutungssymptomatik von Hildegard M. mit deutlich vermehrter Hämatomneigung, häufigem Nasenbluten und einer auffällig starken Periodenblutung trat in den Hintergrund. Nach einer Operation und später nach der Geburt der ersten Tochter kam es zu einer deutlichen Nachblutung. Der behandelnde Gynäkologe riet Hildegard M. dazu, ihre Blutgerinnungsparameter in einem spezialisierten Hämophiliezentrum untersuchen zu lassen. Hierbei wurde eine um fast auf die Hälfte des unteren Normwertes reduzierte Faktor-VIII-Aktivität bzw. in den weitergehenden Untersuchungen die Diagnose der Konduktorinneneigenschaft für die Hämophilie A genetisch bestätigt. Hildegard M. wurde vom Hämostaseologen über ihre genetisch bedingte Blutungsneigung aufgeklärt. Eine später nach Diagnosestellung durchgeführte Unterleibsoperation ist unter der Gabe von Gerinnungskonzentraten komplett unblutig verlaufen. Bei der Tochter von Hildegard M. wurde die Diagnose der Überträgerinneneigenschaft für Hämophilie schon früh gesichert. Durch eine gute Anbindung an ein Hämophiliezentrum und eine interdisziplinäre Betreuung vor Ort konnten alle bisher aufgetretenen Blutungssymptomaten bei Mutter und Tochter therapiert werden.

Geschichte und Definition

Seit rund 2000 Jahren ist die Hämophilie eine bekannte, über Frauen übertragene Erkrankung, die ohne ausreichende Gerinnungstherapie bei Männern zu potentiell tödlichen Blutungen nach Bagateltraumata führen kann. Die wohl bekanntesten Konduktorinnen für die Hämophilie sind die englische Königin Victoria (1819 – 1901) und Ihre Enkelin die russische Zarin Alexandra Fjodorowna (1872–1918), die die Erkrankung an ihren einzigen Sohn Alexei Nikolajewitsch (1904–1918) weitergegeben hat. Bereits im zweiten Jahrhundert nach Christus wurde im Talmud durch den Patriarchen Rabbi Judah (ca. 135 – 219) auf das Blutungsleiden hingewiesen. Er verfügte darin, dass der dritte Sohn einer Frau, deren beiden ersten Söhne nach der rituellen Beschneidung verblutet waren, nicht mehr beschnitten werden durfte. Tausend Jahre später, im 11. Jahrhundert nach Christus, wurde diese Vorschrift vom jüdischen Arzt Moses ben Maimon („Maimonides“, 1135–1204) dahingehend ergänzt, dass die Vorschrift auch dann anzuwenden sei, wenn die Frau wieder geheiratet habe.

Die erste systematische und wissenschaftliche Beschreibung der Hämophilie und ihrer besonderen Form der Vererbung von nicht betroffenen Müttern auf die Söhne, erfolgte durch den amerikanischen Chirurgen John C. Otto im Jahre 1803 anhand von Familienuntersuchungen („An account of an hemorrhagic disposition existing in certain families“ Med Repository (New York) 6:1). Die Bezeichnung „Hämophilie“ (Liebe/Neigung zur Blutung) wurde erstmals 1828 durch Friedrich Hopff im Titel seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen“ verwendet (Hopff et al. 1828). Im Jahre 1900 wird eine neue Mutationstheorie von H. de Vries veröffentlicht, in der er die Mendelschen Gesetze für die Vererbung der Hämophilie bestätigt und im Zusammenhang mit der Hämophilie eine genetische Mutation vermutet. 1937 identifizieren Patek und Taylor die Hämophilie A als Faktor-VIII-Mangel.

1952 kann Rosemary Biggs die Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) abgrenzen. Ab 1953 wurde der Grundstein zur Erforschung der genauen Gendefekte die zur Hämophilie führen mit der Entdeckung der Doppelhelix durch J. Watson und F. Crick gelegt, und 1984 gelingt es die Faktor-VIII-Genstruktur durch J. Gitschier und J. Toole aufzuschlüsseln.

Den von einer Hämophilie betroffenen Patienten fehlt ein bestimmter Gerinnungsfaktor im Blut oder er ist nicht funktionsfähig. Durch diesen Mangel an Gerinnungsfaktoren verläuft vor allem beim Vorliegen einer schwereren Verlaufsform beim Hämophilen die Blutgerinnung extrem verzögert. Die Blutungen treten nicht nur bei Verletzungen oder Operationen auf, sondern es kann auch spontan ohne erkennbaren Anlass zu Blutungen kommen. Diese müssen umgehend mittels intravenöser Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt werden. Die Söhne einer Konduktorin für die



Prof. Dr. med.
Johannes Oldenburg



Dr. med.
Georg Goldmann

Hämophilie zeigen statistisch gesehen in der Hälfte der Fälle das entsprechende Merkmal, da das Y-Chromosom keine homologen Gene besitzt. Das entsprechende Gen kommt daher bei Männern grundsätzlich zur vollen Ausprägung. Die Söhne eines hämophilen Vaters können nicht erkranken, aber alle Töchter werden zu Konduktorinnen, da sie das defekte X-Chromosom in sich tragen (Abb. 1). Frauen, bei denen das Gen zur vollen Ausprägung kommt (erkrankte weibliche hämophile Patienten) sind extrem selten. Allerdings können auch Kinder mit einer Hämophilie geboren werden, obwohl die Mutter selbst nicht erkrankt ist. Dieser Fall tritt durch eine neue, spontane Mutation des Gens auf, von der rund 30 % aller Patienten mit Hämophilie A oder B betroffen sind.

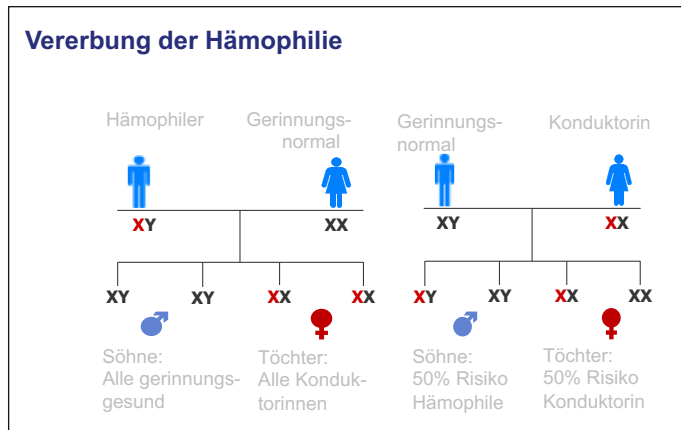


Abbildung 1: Vererbungslehre

Konduktorinnenstatus

Im Unterschied zum männlichen Träger, der kein zweites X-Chromosom besitzt, das die fehlende genetische Information ausgleicht, wird bei Konduktorinnen in der Regel eine noch ausreichende Menge an Gerinnungsfaktoren im Blut gebildet, so dass es zu keiner schweren Krankheitssymptomatik bzw. zu schwerwiegenden Blutungssituationen kommt. Bei ungefähr einem Drittel aller Konduktorinnen werden leicht bis mäßig verminderte Faktorwerte diagnostiziert, die dann durchaus zu einer vermehrten Blutungsneigung führen können (Abb. 2).

Mögliche Blutungssymptome bei Konduktorinnen:

- Starkes und/oder häufiges Nasenbluten
- Verstärkte oder länger andauernde Menstruationsblutung
- Auftreten von Hämatomen nach Bagateltraumen
- Nachblutungen nach Operationen oder Zahnentfernungen

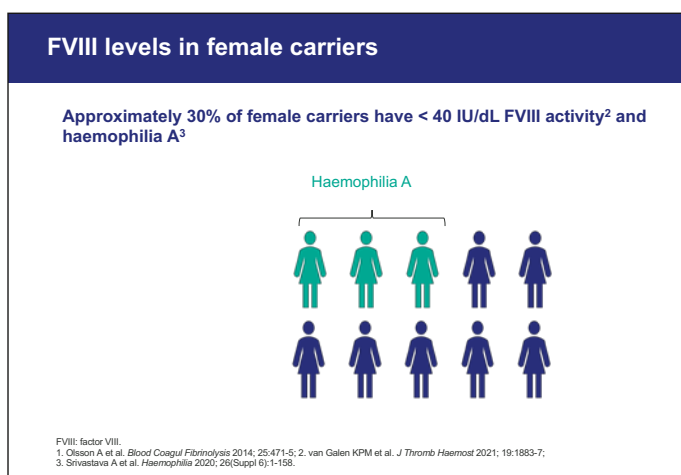


Abbildung 2: FVIII-Spiegel bei Konduktorinnen der Hämophilie A

- Verstärkte Blutung/Nachblutung bei Geburten
- Verstärkte Blutungsneigung nach kleineren Verletzungen

Ältere Konduktorinnen, die früher oftmals als nicht therapiebedürftig galten, können über viele, zum Teil sehr ausgeprägte Blutungsereignisse, insbesondere nach invasiven Eingriffen, berichten. Abbildung 3 zeigt die FVIII-Baseline-Aktivitäten einer Kohorte von 50 Überträgerinnen und einer homozygot betroffenen Patientin die zwischen 2014 und 2020 eine Therapie mit FVIII (simoctocog alfa) für invasive Eingriffe erhalten hatten.

Mittlerweile ist es medizinischer Standard geworden, auch bei Konduktorinnen (nicht nur vor invasiven Eingriffen) eine Gerinnungsdiagnostik und genaue Anamnese zu erheben und ggf. einen notwendigen Therapieplan und den obligaten Notfallausweis auszustellen.

Insbesondere im Hinblick auf die psychosoziale Entwicklung junger Mädchen sollte der Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Konduktorinnenstatus bzw. die Messung der Faktoraktivitäten unbedingt vor Beginn der ersten Regelblutung durchgeführt werden, um dann mit

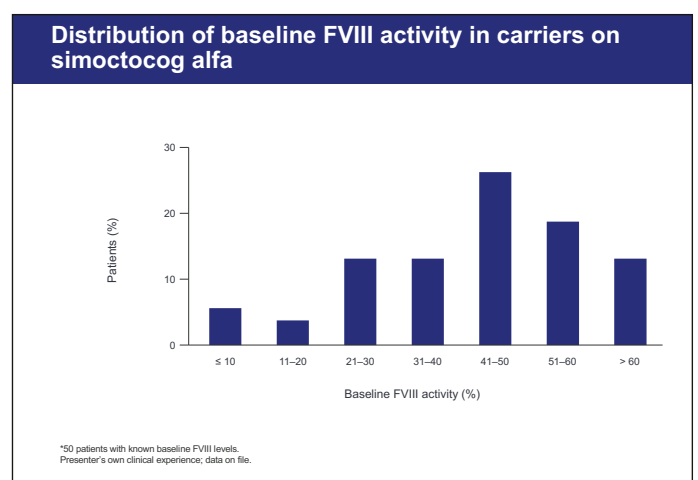


Abbildung 3: Therapie mit simoctocog alfa bei 50 Überträgerinnen und einer homozygot betroffenen Patientin zwischen 2014 und 2020 am Hämophiliezentrum Bonn (Vortrag GTH-Sat.Symposium 2023: Unrecognised and undertreated? Clinical needs of women with haemophilia A – The NuDIMENSION study)

einem vorbereiteten Konzept adäquat auf eine möglicherweise verstärkte Blutungsneigung reagieren zu können.

Merke: Der Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Konduktorinnenstatus sollte vor Beginn der ersten Monatsblutung durchgeführt werden.

Diagnosesicherung

Sehr wahrscheinlich ist von einem Konduktorinnenstatus auszugehen, wenn der leibliche/genetische Vater unter einer Hämophilie leidet. Die Diagnosestellung kann zuverlässig über eine genetische Untersuchung erfolgen, sofern es sich um eine bekannte Mutation handelt bzw. wenn die genetische Veränderung beim Indexpatienten bekannt ist.

Die alleinige genetische Untersuchung sagt allerdings nichts über die mögliche Verminderung der Faktorwerte aus. Es gibt sowohl Konduktorinnen, die durchgehend normale Gerinnungswerte zeigen, als auch Konduktorinnen, die verminderte oder sehr schwankende Faktorwerte aufweisen. Gerade Konduktorinnen für die Hämophilie A haben aufgrund der Akute-Phase-Reaktion des FVIII häufiger wechselnde Werte. Aufgrund dieser Schwankungen sollten die Faktorwerte

einer Konduktorin grundsätzlich zeitnah vor einem geplanten operativen Eingriff – vorzugsweise in einem spezialisierten Hämophiliezentrum – überprüft werden. Dabei sollte immer spezifisch der Einzelfaktor untersucht werden: Faktor VIII bei Hämophilie A und Faktor IX bei Hämophilie B. Eine alleinige Bestimmung von Quickwerten und/oder aPTT-Untersuchungen reichen nicht aus.

Merke: Faktorbestimmungen sollten auch bei Konduktorinnen regelmäßig wiederholt werden.

Medikamentöse Therapiemöglichkeiten

Intravenöse Gabe von Gerinnungsfaktoren:

Die Therapie mit Gerinnungsfaktoren sollte aufgrund Ihrer Komplexität in der Regel in Kooperation mit darauf spezialisierten Gerinnungszentren durchgeführt werden. Die Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors ist auch bei Konduktorinnen eine sehr effektive, sichere und gut steuerbare Therapie. Diese findet per intravenöser Injektion in die Vene statt.

Sollten häufiger Substitutionen notwendig sein, kann die intravenöse Injektion auch im Rahmen der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter erlernt werden.

Desmopressin (DDAVP):

DDAVP ist ein synthetischer Nachbau des körpereigenen Hormons ADH (antidiuretisches Hormon), das über eine Ausschüttung vor allem des von Willebrand Faktors befristet eine gute Anhebung des Gerinnungspotentials bewirken kann. DDAVP wirkt aber nicht bei jeder Patientin gleich gut. Deshalb ist dringend – auch hinsichtlich der individuellen Verträglichkeit – eine ärztlich kontrollierte Austestung vor der ersten therapeutischen Gabe anzuraten. Auf mögliche Nebenwirkungen wie Kopfschmerz oder Wassereinlagerung (insbesondere bei zu hoher Flüssigkeitszufuhr) sollte hingewiesen werden; Kontraindikationen wie z. B. Bluthochdruck oder ein fortgeschrittenes Lebensalter müssen beachtet werden.

Hormonelle Kontrazeptiva:

Bei Vorliegen einer verstärkten Periodenblutung kann (sofern möglich) durch die Einnahme eines oralen Kontrazeptivums oder einer Hormon-Spirale die Blutungsneigung deutlich reduziert werden.

Tranexamsäure (TXA):

Tranexamsäure ist gut wirksam bei kleineren Schleimhautblutungen im Bereich von Nase, Mund, Magen, Darm oder Gebärmutter und kann auch zur Vorbereitung auf einen operativen Eingriff in diesen Bereichen eingesetzt werden. Die Substanz hemmt dabei den Abbau des Blut- bzw. Fibringerinnsels und wird daher als Antifibrinolytikum (Fibrinolysehemmer) bezeichnet. Vorsicht ist bei der Behandlung mit TXA geboten, wenn es schon einmal zu einem thromboembolischen Ereignis gekommen ist bzw. wenn Patienten ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Komplikationen aufweisen.

Schwangerschaft und Geburt

Bei einem Großteil der Konduktorinnen, vor allem für die Hämophilie A, steigen im Verlauf der Schwangerschaft die Gerinnungswerte an bzw. normalisieren sich bis zum Entbindungstermin, so dass es empfehlenswert ist, schwangerschaftsbegleitend mehrfach Gerinnungsfaktorkontrollen durchzuführen.

Sollte es umgekehrt zu keinem ausreichenden Anstieg der Faktorwerte kommen, wird vom Hämophiliezentrum für die Entbindung und im Falle eines Kaiserschnittes auch für die Zeit danach, ein entsprechender Therapieplan zur Substitution von Gerinnungsfaktor oder

DDAVP und der Zeitpunkt der ggf. notwendigen Laborkontrollen aufgestellt. Darüber hinaus sollte jeder Konduktorin unabhängig von einer Schwangerschaft ein allgemeiner Notfallausweis ausgestellt werden, der die Form der Gerinnungsstörung, der möglichen medikamentösen Therapien bzw. kontraindizierten Medikamente sowie die Kontaktdaten des betreuenden Hämophiliezentrums bzw. Hämosteologen enthält. Große Hämophiliezentren bieten in der Regel eine Konduktorinnen-Sprechstunde an, in der insbesondere auf die eher weiblichen Aspekte der Erkrankung wie „Schwangerschaft und Geburt“ eingegangen wird. Hier kann bei den meisten Konduktorinnen, sofern noch nicht durch vorhergehende Untersuchungen bekannt, der genaue genetische Defekt und damit der Schweregrad der zu erwartenden Hämophilie festgestellt und behandelt werden. Daneben kann sich in Kooperation mit den gynäkologischen Kollegen über die Möglichkeiten einer Pränataldiagnostik wie Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Chordozentese oder ggf. Bestimmung der fötalen DNA im mütterlichen Blut (zur Geschlechtsbestimmung des Kindes) ausgetauscht werden. Zudem sollte über unterschiedliche Entbindungsformen aufgeklärt werden, wobei in der Regel hämophile Kinder bei bekanntem Konduktorinnenstatus ohne Komplikationen entbunden werden, so dass die Indikation zu natürlicher Geburt oder geplantem Kaiserschnitt immer individuell entschieden werden sollte.

Checkliste für operative Eingriffe/Geburt:

- Gibt es einen Notfallausweis, was ist vermerkt?
- Gibt es eine aktuelle Gerinnungsuntersuchung (Fokus FVIII bzw. FIX)?
- Gibt es zu dem geplanten Eingriff/Geburt eine konkrete Empfehlung des die Patientin betreuenden Hämosteologen (Dosierplan)?
- Gibt es Kontraindikationen für gerinnungsunterstützende Medikamente (z. B. Minirin-Unverträglichkeit)?
- Kann das operierende/entbindende Krankenhaus den Gerinnungsfaktor zur Verfügung stellen?
- Kann das betreuende Krankenhaus spezielle Gerinnungsuntersuchungen (Faktor VIII, bzw. FIX) durchführen?
- Wer übernimmt falls nötig die Behandlung mit Gerinnungspräparaten nach Entlassung der Patientin?

Fazit

Die Hämophilie ist eine genetisch disponierte Erkrankung, die von Blutgerinnungsstörungen unterschiedlicher Schweregrade gekennzeichnet ist. Der Gendefekt liegt auf dem X-Chromosom. Die meisten Hämophilie-Patienten sind aufgrund der Vererbungslehre männlichen Geschlechts, aber auch Frauen können betroffen sein. Bei Konduktorinnen sollte grundsätzlich an eine potentiell mangelhafte Faktoraktivität gedacht werden. Dies gilt insbesondere vor invasiven Eingriffen oder bei Geburten. Eine regelhafte Gerinnungsdiagnostik in einem spezialisierten Zentrum ist anzuraten.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

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

Interessengemeinschaft
Hämophilier e.V.
www.igh.info

www.octapharma.de
www.haemophilie-therapie.de

Multiples Myelom: BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapien

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne Erkrankung, die durch eine monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisiert ist. Betroffene Patienten können von einer CAR-T-Zelltherapie profitieren, wenn eine Behandlung mit Immunmodulatoren, Proteasomeninhibitoren und anti-CD38 Antikörpern kein ausreichendes Ansprechen zeigt.

Im Zuge der Pathogenese des Multiplen Myeloms kommt es durch das maligne Plasmazellwachstum zu einer Suppression des Immunsystems. Insbesondere die Unterdrückung der T-Zellimmunität spielt bei der Entstehung des MMs eine entscheidende Rolle. Die patienteneigenen T-Zellen haben gewissermaßen „verlernt“, maligne Plasmazellen zu erkennen, diese zu detektieren und auszulöschen. Bei der CAR-T-Zelltherapie werden Immunzellen (T-Zellen) durch genetische Modifikation mit einem künstlichen chimären Antigenrezeptor (Chimeric antigen receptor (CAR)) ausgestattet, um eine entsprechende Immunantwort zu induzieren. Dafür werden dem Patienten autologe T-Zellen entnommen, im Labor aufbereitet und reinfundiert.

Das B cell maturation antigen (BCMA) ist ein Transmembranrezeptor der Tumornekrosefaktor-Superfamilie und wird überwiegend in Plasmazellen exprimiert. Aufgrund seines einzigartigen Expressionsprofils wurde BCMA erfolgreich beim MM mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, bispezifischen Antikörpern und zuletzt auch CAR-T-Zellen adressiert. Bisher wurden zwei CAR-T-Zell-Produkte für das MM in Deutschland zugelassen. Beide richten sich gegen BCMA und kommen zum Einsatz, wenn mindestens drei Therapielinien inkl. Proteasomeninhibitor (PI), Immunmodulator (IMiD) und anti-CD38 Antikörper appliziert wurden.

Idecabtagene vicleucel

Im März 2021 erhielt Idecabtagene vicleucel (Idecel) als erstes gegen BCMA gerichtete CAR-T-Zell-Produkt die Zulassung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) basierend auf den Ergebnissen der internationalen KarMMA-1 Studie¹. Idecel ist eine CAR T-Zelle der zweiten Generation und besteht aus einer anti-BCMA-Bindungsdomäne, einer CD8 α extrazellulären Scharnier- und Transmembrandomäne, einer 4-1BB-Kostimulationsdomäne und CD3 ζ T-Signal-Elementen. Die KarMMA-1-Studie schloss 140 Patienten mit rezidiertem und refraktärem MM (RRMM) ein, die mindestens einen Proteasominhibitor, einen Immunmodulator und einen anti-CD38 Antikörper erhalten hatten. Von den eingeschlossenen Patienten erhielten 128 Idecel in der geplanten Zieldosis von 150×10^6 bis 450×10^6 Zellen. Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (ORR), die nach einer medianen Nachbeobachtung von 13 Monaten bei 73% lag. Sekundäre Endpunk-

te waren das Erreichen einer kompletten Remission (CR) und das Fehlen einer messbaren Restkrankheit (MRD), die von 33% bzw. 26% der Patienten erreicht wurden. Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 8,8 Monate und die mediane Ansprechdauer (DOR) 10,7 Monate. Nach der Zulassung in den USA trugen viele Zentren zu einer aktuellen Real-World-Analyse bei, die einige der Ergebnisse der Phase-II-Zulassungsstudie bestätigten. In den von Hansen et al. veröffentlichten Daten erhielten 81% (n=159/196) der Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen hatten, schlussendlich eine Idecel-Behandlung. Von den mit Idecel infundierten Patienten wären 75% (n=120/159) aufgrund von Komorbiditäten keine Kandidaten für die KarMMA-1 Studie gewesen².

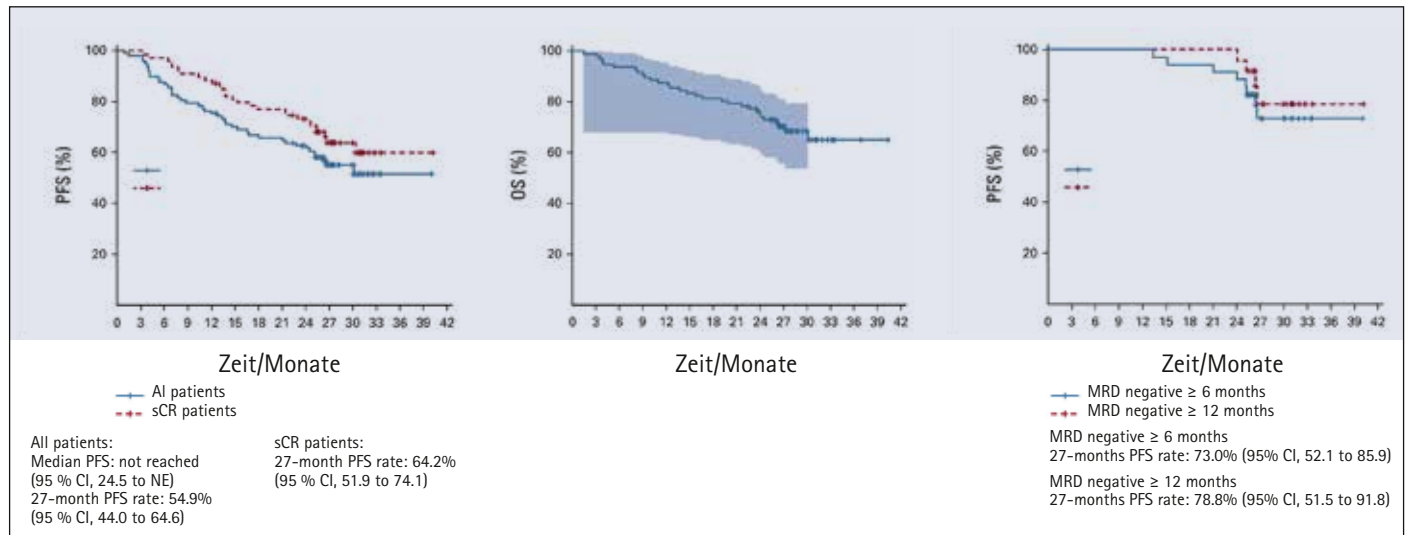
Eine häufige Nebenwirkung von CAR-T-Zellen ist das sogenannte Zytokin-Freisetzungsyndrom (CRS), das sich vorwiegend durch Fieber äußert, aber auch schwerere Verläufe inklusive Hypotonie, Hypoxie bis hin zur Intensivpflichtigkeit zeigen kann. Ein CRS ≥ 3 Grad sowie Neurotoxizitäten traten bei 3% bzw. 6% der Patienten im Rahmen dieser Analyse auf. Die ORR betrug 84%, wobei 42% eine CR erreichten. Bei einer medianen Nachbeobachtung von 6,1 Monaten nach CAR-T-Zell-Infusion betrug das mediane PFS 8,5 Monate (95% Konfidenzintervall (KI), 6,5 bis nicht erreicht) und das mediane Gesamtüberleben (OS) 12,5 Monate (95% KI, 11,3 bis nicht erreicht). In der multivariaten Analyse hatten Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber BCMA-gerichteter Therapie, Hochrisiko-Zytogenetik, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance-Status ≥ 2 und mit einem jüngeren Alter ein schlechteres PFS. Diese Real-World-Analyse bestätigte, dass Idecel bei stark vorbehandelten Patienten hochwirksam ist und identifizierte erstmals Patienten mit einem Risiko für ein frühes Rezidiv nach CAR-T-Zell-Infusion.

Die Ergebnisse der KarMMA-1 Studie haben dazu geführt, dass Idecel nun auch in früheren Therapielinien geprüft wird. Kürzlich bewertete die KarMMA-3-Studie Idecel nach dem zweiten bis vierten Rezidiv³. In dieser randomisierten, internationalen Phase-3-Studie wurden Patienten mit RRMM eingeschlossen, die zuvor zwei bis vier Therapielinien erhalten hatten, einschließlich Immunmodulatoren, Proteasominhibitoren und einem anti-CD38 Antikörper. Die Teilnehmer wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder Idecel oder eines von fünf Standardregimen (Daratumumab/Bor-



PD Dr. med. Maximilian Merz

Abbildung: Ergebnisse der CARTITUDE-1-Studie: Auswertung nach einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren



tezomib/Dexamethason, Daratumumab/Pomalidomid/Dexamethason, Carfilzomib/Dexamethason, Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason, Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason).

Primärer Endpunkt der Studie waren das PFS – ORR sowie OS waren sekundäre Endpunkte. Insgesamt wurden 386 Patienten randomisiert, wobei 254 der Ide-cel-Gruppe und 132 der Standard-Regimen-Gruppe zugewiesen wurden. Unter diesen Patienten hatten 66% eine Erkrankung, die refraktär gegen alle drei Substanzklassen (PI, IMiD und anti-CD38 Antikörper) war; 95% wiesen einen Daratumumab-refraktären Verlauf auf. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 18,6 Monaten zeigte die Ide-cel-Gruppe ein medianes PFS von 13,3 Monaten, verglichen mit dem extrem kurzen PFS von 4,4 Monaten in der Standard-Regimen-Gruppe (Hazard Ratio für Krankheitsprogression oder Tod, 0,49; 95% CI, 0,38 bis 0,65; $P < 0,001$). Die Gesamtansprechrate lag in der Ide-cel-Gruppe bei 71%, verglichen mit nur 42% in der Standard-Regimen-Gruppe ($P < 0,001$). Die CR-Raten betrugen 39% in der Ide-cel bzw. 5% in der Standard-Regimen-Gruppe. Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen traten bei 93% der Patienten in der Ide-cel-Gruppe und bei 75% in der Standard-Regimen-Gruppe auf. Ein CRS trat bei 88% der mit Ide-cel behandelten Patienten auf, wobei bei 5% ein Grad ≥ 3 dokumentiert wurde. Neurotoxizitäten traten bei 15% der Ide-cel-Patienten auf (3% Grad ≥ 3).

Die Ergebnisse unterstreichen, dass Ide-cel auch in früheren Linien sicher angewendet werden kann. Befürchtungen, dass CAR T-Zellen toxischer sind, wenn sie zu einem früheren Krankheitszeitpunkt hergestellt werden, sind daher im Falle von Ide-cel unbegründet. Sowohl in KarMMa-1, als auch in KarMMa-3 war die Odds Ratio für die ORR für Patienten über 65 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten günstiger. Dies deutet auf eine aggressivere Erkrankung bei jüngeren Patienten hin, kann möglicherweise aber auch durch eine sorgfältigere Auswahl besonders fitter, älterer Patienten bedingt sein. Dies steht im Einklang mit einer Real-World-Analyse bei CD19 CAR-T-Zellen, die ein längeres Überleben bei älteren Patienten zeigte⁴. Diese Er-

gebnisse und unsere eigene Erfahrung mit Ide-cel unterstreichen, dass keine definitive obere Altersgrenze für die CAR-T-Zell-Behandlung beim MM vorgegeben werden sollte.

Bei der KarMMa-3-Studie wurde mit Spannung erwartet, ob der Einsatz von Ide-cel in früheren Therapielinien mit einem besseren Ergebnis im Vergleich zu späteren Therapielinien einhergeht. Die Wirksamkeit in Bezug auf ORR, CR-Raten und PFS war jedoch zwischen der KarMMa-1 und KarMMa-3 Studie vergleichbar. Dies deutet daraufhin, dass das Paradigma, dass neuartige Substanzen in früheren Therapielinien im Vergleich zu späteren Therapielinien wirksamer sind, für CAR-T-Zellen möglicherweise nicht zutrifft. Um die Ergebnisse von Ide-cel im Rahmen der KarMMa-3 Studie besser einordnen zu können, ist es wichtig, die Ergebnisse im Kontrollarm zu analysieren. Trotz der Verwendung von etablierten Rezidivtherapien, einschließlich Triplets, die CD38- oder SLAMF-7-Antikörper enthielten, war das PFS mit 4,4 Monaten enttäuschend kurz. Das unterstreicht zwei wesentliche Aspekte: Erstens, dass die derzeit zugelassenen Ansätze für das RRMM nicht sehr effektiv sind und zweitens, dass CAR-T-Zellen eine einzigartige Möglichkeit bieten, tiefe und vergleichsweise langanhaltende Remissionen zu erreichen, ohne dass eine kontinuierliche Exposition gegenüber potenziell toxischen Kombinationstherapien erforderlich ist.

Ciltacabtagene autoleucl

Im Jahr 2022 wurde das zweite gegen BCMA gerichtete CAR-T-Zell-Produkt, Ciltacabtagene autoleucl (Cilta-cel/CARVYKT1®), für die Behandlung von Patienten mit RRMM zugelassen. Die Zulassung basierte auf den Ergebnissen der internationalen CARTITUDE-1 Phase 1b/2 Studie⁵. An der Studie nahmen 113 Patienten mit RRMM teil, von denen 97 Patienten Cilta-cel erhielten. Im Vergleich zu Ide-cel enthält Cilta-cel zwei BCMA-Bindungsstellen. Patienten erhielten in Phase 2 der Studie eine Dosis von $0,75 \times 10^6$ CAR-T-Zellen pro kg Körpergewicht. Der primäre Endpunkt der Phase-1b-Studie war das Auftreten von Nebenwirkungen. Für den Phase 2-Teil der

A: PFS für die Gesamtpopulation und Patienten mit sCR.

B: OS. Die Schattierung zeigt 95% Konfidenzintervalle.

C: PFS bei Patienten mit anhaltender MRD-Negativität (10-5) für ≥ 6 Monate oder ≥ 12 Monate. MRD, minimale Resterkrankung; NE, nicht abschätzbar; OS, Gesamtüberleben; PFS, progressionsfreies Überleben; sCR, stringentes vollständiges Ansprechen. (Quelle: „Ciltacabtagene Autoleucl, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up“. (<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.22.00842>))

Studie war der primäre Endpunkt die ORR, die nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,5 Monaten bei 97% lag. Sekundäre Endpunkte umfassten das Erreichen einer stringenten kompletten Remission (sCR) und MRD-Negativität. Insgesamt erreichten 67% der schwer vorbehandelten Patienten eine sCR. Von den Patienten, bei denen eine MRD-Messung durchgeführt wurde, konnte bei 97% keine Resterkrankung gemessen werden. Im Rahmen der initialen Auswertung wurde das mediane PFS nicht erreicht, die 12-Monats-PFS-Rate betrug 77%. Vor kurzem wurde die Auswertung nach einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren veröffentlicht. Hier betrug die 27-Monats-PFS-Rate 54,9% und die OS-Rate 70% (Abb.). Patienten mit einem International Staging System (ISS) Score III, Hochrisiko-Zytogenetik, extramedullärer Erkrankung oder >60% Knochenmark-Plasmazellen hatten eine kürzere Ansprechdauer und niedrigere PFS-Raten⁶.

Vergleichbar mit Ide-cel wurde auch für Cilta-cel die Wirksamkeit in früheren Linien im Rahmen der CARTITUDE-4-Studie bewertet⁷. In dieser Phase-3-Studie wurden Patienten mit Lenalidomid-refraktärer Erkrankung im experimentellen Arm mit Cilta-cel behandelt. Im Kontrollarm hatten die behandelnden Ärzte die Wahl zwischen einer Behandlung mit PVD (Pomalidomid, Bortezomib, Dexamethason) oder DPD (Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason). Alle Patienten hatten ein bis drei vorherige Behandlungslinien erhalten. Somit waren die Teilnehmer weniger schwer vorbehandelt, als die Patienten in der KarMMa-3 Studie. Der primäre Endpunkt der Studie war das PFS. Von den 419 eingeschlossenen Patienten wurden 208 Cilta-cel zugewiesen und 211 wurden entweder mit PVD oder DPD bis zum Fortschreiten der Erkrankung behandelt. Während das mediane PFS im Cilta-cel-Arm nicht erreicht wurde, betrug das mediane PFS im Kontrollarm nach einer medianen Nachbeobachtung von 15,9 Monaten 11,8 Monate (Hazard Ratio, 0,26; 95% CI, 0,18 bis 0,38; P<0,001). Zum 12-Monats-Zeitpunkt betrug das PFS in der Cilta-cel-Gruppe 75,9% (95% CI, 69,4 bis 81,1%) und in der Kontrollgruppe 48,6% (95% CI, 41,5 bis 55,3%). Im Cilta-cel-Arm zeigten die Patienten eine höhere Gesamtansprechrate (84,6% vs. 67,3%), häufiger eine CR oder besser (73,1% vs. 21,8%) und häufiger eine MRD-Negativität (60,6% vs. 15,6%). Bezüglich der OS-Daten zeigt sich bereits zu diesem frühen Zeitpunkt ein Trend zugunsten von Cilta-cel (Hazard Ratio, 0,78; 95% CI, 0,5 bis 1,2). In der Cilta-cel-Gruppe wurde bei 76,1% ein CRS beobachtet (Grad 3 oder 4, 1,1%; kein Grad 5), während ein Immun-Effektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) bei 4,5% der behandelten Patienten festgestellt wurde (alle Grad 1 oder 2). Basierend auf diesen ermutigenden Ergebnissen wird Cilta-cel derzeit zur Zulassung in früheren Linien in den USA und der EU überprüf.

CAR T-Zellen in der Erstlinientherapie?

Da beim neudiagnostizierten MM insbesondere die Ergebnisse mit Cilta-cel im Rezidiv (selbst im Ver-

gleich zu etablierten Behandlungen) zuvor unerreichte Raten an tiefen Remissionen erreichten, erfolgt nun die Prüfung der CAR T-Zellen in der Erstlinienbehandlung. Die laufende CARTITUDE-5 Phase-III-Studie zielt darauf ab, 650 Patienten einzuschließen, um die Wirksamkeit der Cilta-cel-Behandlung bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom (NDMM) zu untersuchen. Patienten werden im Rahmen der Studie entweder mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) gefolgt von Lenalidomid und Dexamethason (Rd) gemäß der SWOG S0777-Studie behandelt oder mit VRd gefolgt von einer Cilta-cel-Infusion. Die Wirksamkeit wird anhand des primären PFS-Endpunktes sowie sekundärer Endpunkte, einschließlich MRD-Negativität, OS, Zeit bis zur nachfolgenden Therapie und PFS bei der nächsten Therapielinie beurteilt werden. Besonders zu erwähnen ist, dass sich die Studie primär an Patienten richtet, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) geeignet oder geplant sind. Dies unterstreicht, dass das bisherige Paradigma der Myelombehandlung, das zwischen transplantationsfähigen und nicht-transplantationsfähigen Patienten unterscheidet, nicht mehr gültig sein könnte. In den nächsten Jahren wird eine dritte Patientenpopulation an Bedeutung gewinnen: Patienten, die nicht für eine ASCT, aber für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind. Im Rahmen der CARTITUDE-6/EMN-28 wird ferner die Wirksamkeit von Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (DVRd) gefolgt von Cilta-cel im Vergleich zu DVRd gefolgt von einer ASCT beim NDMM geprüft werden. Diese Studie wird wahrscheinlich noch offene Fragen beantworten, einschließlich der zukünftigen Rolle der ASCT beim MM und ob CAR-T-Zellen eine kurative Option für junge und fitte MM-Patienten bieten könnten.

Referenzen

1. MUNSHI, N. C. ET AL. IDECABTAGENE VICLEUCEL IN RELAPSED AND REFRACTORY Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 384, 705–716 (2021).
2. Hansen, D. K. et al. Idecabtagene Vicleucel for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Real-World Experience From the Myeloma CAR T Consortium. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* 41, 2087–2097 (2023).
3. Rodriguez-Otero, P. et al. Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 388, 1002–1014 (2023).
4. Dreger, P. et al. Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience. *Bone Marrow Transplant.* 58, 229–232 (2023).
5. Berdeja, J. G. et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet Lond. Engl.* 398, 314–324 (2021).
6. Martin, T. et al. Ciltacabtagene Autoleucel, an Anti-B-cell Maturation Antigen Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: CARTITUDE-1 2-Year Follow-Up. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* JCO2200842 (2022) doi:10.1200/JCO.22.00842.
7. San-Miguel, J. et al. Cilta-cel or Standard Care in Lenalidomide-Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 389, 335–347 (2023).

Informationen

■ PD Dr. med. Maximilian Merz
Klinik und Poliklinik für Hämatologie,
Zelltherapie und Hämostaseologie
Oberarzt Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstrasse 22
04103 Leipzig
www.uni-leipzig.de

Privatdozent Dr. med. Maximilian Merz erhielt 2023 den renommierten Translational Research Award. Der Preis wird von der internationalen Myelom-Gesellschaft (IMS) und der Paula and Rodger Riney Foundation für herausragende Forschungsarbeiten verliehen.

Hypogonadismus und die Ergebnisse der TRAVERSE-Studie

Testosteronmangel beim Mann (Hypogonadismus) ist ein medizinischer Zustand, der durch unzureichende Produktion des Hormons Testosteron gekennzeichnet ist. Testosteron ist ein entscheidender Botenstoff für die männliche Entwicklung und Erhaltung verschiedener Körperfunktionen. Der Mangel kann sich in einer Vielzahl von Symptomen manifestieren, die sowohl physische als auch psychische Aspekte der Gesundheit betreffen.

Zu den physischen Symptomen bei einem Testosteronmangel zählen u. a. verringerte Muskelmasse und Kraft, erhöhte Körperfettmasse, insbesondere um den Bauchbereich, was das Risiko für metabolische Störungen wie z. B. den Typ 2 Diabetes mellitus erhöht. Dazu kommt oft eine verminderte Knochendichte, die das Risiko für Osteoporose erhöht. Weiterhin können betroffene Männer auch eine Abnahme der Körperbehaarung sowie eine Reduktion der Hodengröße beobachten. Eine verringerte Spermienproduktion kann ebenfalls mit einem Testosteronmangel einhergehen, was zu Unfruchtbarkeit führen kann. Typische Symptome sind die Abnahme der Libido, also des sexuellen Verlangens, sowie eine erektile Dysfunktion, die nicht nur die Fähigkeit zur Erzielung und Aufrechterhaltung einer Erektion beeinträchtigt, sondern auch zur allgemeinen sexuellen Zufriedenheit. Auch die durch den Hormonmangel bedingten psychischen Symptome können die Lebensqualität betroffener Männer massiv einschränken. Dazu gehören Stimmungsschwankungen, wie Depressionen und Irritabilität, sowie allgemeine Müdigkeit und Erschöpfung. Kognitive Funktionen können ebenfalls beeinträchtigt sein, was zu Schwierigkeiten bei Konzentration und Gedächtnis führt. Zudem entwickeln viele Männer eine Anämie, ein Mangel an rotem Blutfarbstoff und/oder roten Blutkörperchen, da Testosteron über die Niere und auch direkt die Bildung von Erythrozyten fördert und auch den Eisenstoffwechsel reguliert. Eine solche Anämie trägt dann weiter zu dem Beschwerdebild mit Abgeschlagenheit und verminderter Leistungsfähigkeit bei.

Die Symptome des Testosteronmangels können sich langsam manifestieren und werden oft fälschlicherweise als Teil des normalen Alterungsprozesses angesehen. Dies kann die Diagnose und Behandlung verzögern. Es ist wichtig zu erkennen, dass diese Symptome eine signifikante Auswirkung auf die Lebensqualität haben können und eine medizinische Beurteilung erfordern, um festzustellen, ob die jeweiligen Beschwerden durch einen Testosteronmangel verursacht werden und welche Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

Ursachen und Pathogenese des Hypogonadismus

Der primäre Hypogonadismus hat verschiedene Ursachen, darunter angeborene Anomalien wie bei-

spielsweise das Klinefelter-Syndrom, Hodenhochstand, Orchitis (Infektion des Hodens, die typischerweise bei Mumps und Epididymo-Orchitis auftritt) oder Traumata. Die Testikel produzieren dann unzureichende Mengen an Testosteron. Dies führt zu einer erhöhten Sekretion von LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon) durch den Hypophysenvorderlappen. Diese erhöhten Werte kennzeichnen den primären Hypogonadismus.

Beim sekundären Hypogonadismus liegen Hypophysen- oder Hypothalamusstörungen wie Tumoren, Entzündungen oder genetische Erkrankungen zugrunde, was zu einer verminderten Sekretion von LH und FSH und somit zu einer reduzierten Testosteronproduktion in den Testes führt.

Der sogenannte funktionelle Hypogonadismus liegt meist in einer Adipositas bzw. im metabolischen Syndrom und/oder chronisch-inflammatorischen Erkrankungen begründet. Im Prinzip handelt es sich um eine Beeinträchtigung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, aufgrund von systemischen Störungen oder Lebensstilfaktoren, ohne strukturelle Defekte in den Testes oder in der Hypophyse. Diese systemischen Störungen gehen vom Leptin und inflammatorischen Zytokinen aus dem viszeralen Fett aus, die sowohl die Leydigzellfunktion in den Hoden als auch die Funktionalität der zentralen Regelmechanismen in Hypothalamus und Hypophyse beeinträchtigen. Dazu kommt ein Überschuss an Östradiol, das aus der vermehrten Aromataseaktivität im Fettgewebe entsteht. Das Östradiol hemmt zentral die Bildung von LH und FSH, so dass die Hoden weniger Testosteron produzieren.

Behandlungsmethoden des Hypogonadismus

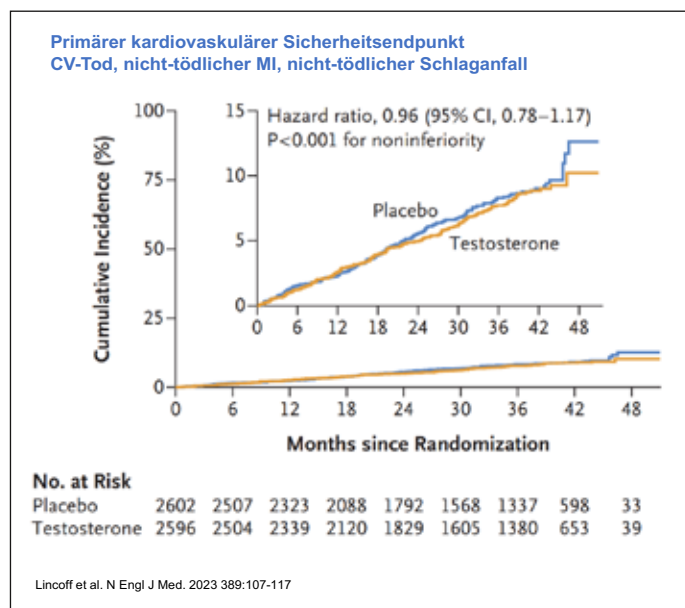
Eine Testosterontherapie (TTh) ist eine gängige Behandlung für Männer, die an einem Testosteronmangel leiden. Zu den Hauptmethoden gehören die Anwendung von Testosterongelen und die Injektion von Testosteronundekanoat als Langzeitdepot. Beide Methoden haben ihre spezifischen Anwendungsweisen und Vorteile.

Testosterongele werden topisch angewendet. Diese Methode ermöglicht eine einfache Dosierungsanpassung und bietet eine gleichmäßige Hormonabgabe über den Tag. Die Anwendung erfolgt in



Prof. Dr. med. Michael Zitzmann

Abb. 1



der Regel täglich. Das Gel wird auf saubere, trockene und intakte Haut aufgetragen, meist auf Bereiche wie Schultern, Oberarme oder den Bauch. Nach dem Auftragen muss das Gel trocknen, bevor Kleidung angezogen wird. Es ist wichtig, direkten Hautkontakt mit anderen Personen an der Anwendungsstelle zu vermeiden, bis das Gel vollständig absorbiert ist, um eine versehentliche Übertragung des Hormons auf Dritte zu verhindern, was insbesondere bei Kindern oder Frauen strengstens zu vermeiden ist.

Testosteronundekanoat wird als intramuskuläres Langzeitdepot alle 10 bis 14 Wochen verabreicht. Diese Methode ist besonders für Männer geeignet, die eine langfristige und stabile Behandlung bevorzugen. Die Injektion erfolgt tief intramuskulär, typischerweise in den Gesäßmuskel. Die Dosierung erfolgt über das Intervall zwischen den Injektionen und kann je nach individuellem Testosteronspiegel und der Reaktion auf die Behandlung angepasst werden. Die Hauptvorteile dieser Methode sind die Bequemlichkeit und die Seltenheit der Anwendungen. Patienten müssen sich nicht täglich mit ihrer Testosterontherapie befassen, was die Behandlung weniger belastend macht. Darüber hinaus bietet die langanhaltende Wirkung eine gleichmäßige Testosteronversorgung über einen längeren Zeit-

raum. Generell scheint die Zuverlässigkeit der Anwendung bei den intramuskulären Injektionen höher zu sein als bei den selbst applizierten Gelen.

Beide Methoden erfordern regelmäßige ärztliche Überwachung des Blutbildes (am besten im ersten Jahr alle drei Monate), um die Wirksamkeit der Therapie sicherzustellen und mögliche Nebenwirkungen bezüglich eines zu hohen Hämatokritwertes oder eines ansteigenden PSA-Wertes zu überwachen. Die Wahl der Methode hängt von verschiedenen Faktoren ab, darunter individuelle Präferenzen, Lebensstil, medizinische Vorgeschichte und spezifische Bedürfnisse des Patienten.

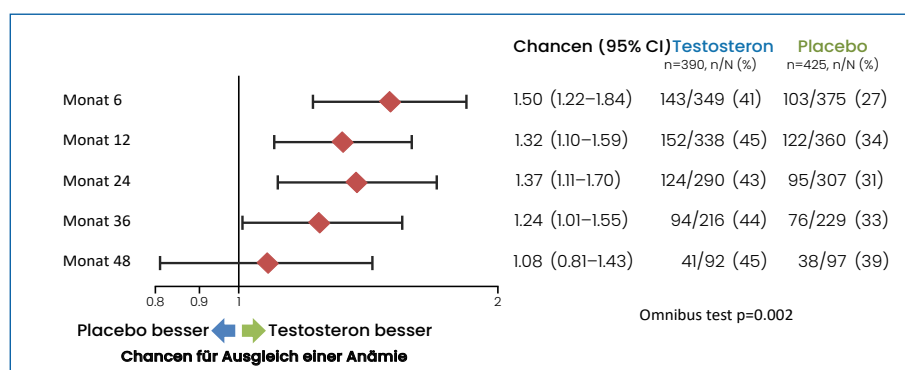
Bei sekundärem Hypogonadismus können Gonadotropine oder GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon) eingesetzt werden, um die endogene Testosteronproduktion und gleichzeitig die Bildung von Samenzellen zu stimulieren. Bei aktuellem Kinderwunsch ist eine Therapie mit Testosteron kontraindiziert.

Die TRAVERSE Studie

Die TRAVERSE-Studie (Testosterone Replacement Therapy for Assessment of Long-term Vascular Events and Efficacy Response in Hypogonadal Men) wurde konzipiert, um spezifische Fragen bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der Testosteronersatztherapie, insbesondere hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos und anderer klinischer Endpunkte, zu beantworten. Die TRAVERSE-Studie erfolgte als groß angelegte Untersuchung zur Sicherheit und Wirksamkeit der Testosteronersatztherapie. Vor der TRAVERSE-Studie gab es widersprüchliche Daten und Unsicherheiten bezüglich des Zusammenhangs zwischen TTh und kardiovaskulären Risiken. Einige frühere Studien deuteten auf ein mögliches erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall bei mit Testosteron behandelten Männern hin, während andere Studien kein erhöhtes Risiko fanden. Diese uneinheitlichen Ergebnisse schufen Bedenken in der medizinischen Gemeinschaft und Unsicherheit bei der Verschreibung von Testosteron. Viele der früheren Studien waren jedoch von kurzer Dauer und umfassten nur kleinere Patientengruppen. Es gab einen deutlichen Bedarf an langfristigen, umfassenden Daten, um die Sicherheit der TTh besser zu bewerten, insbesondere bei älteren Männern, die häufiger von Hypogonadismus betroffen sind. Neben der Sicherheit war es auch wichtig, die Wirksamkeit der TTh bei der Verbesserung der Lebensqualität, einschließlich Aspekten wie sexueller Funktion, Stimmung und Körperzusammensetzung, zu bewerten. Die TRAVERSE-Studie zielte darauf ab, eine dringend benötigte Klarheit in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit der TTh zu schaffen und damit einen bedeutenden Beitrag zur evidenzbasierten medizinischen Praxis in diesem Bereich zu leisten.

Die TRAVERSE Studie, eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Nichtunterlegenheitsstudie, spielte eine entscheidende Rolle bei der Bewertung der kardiovaskulä-

Abb. 2



Pencina et al. JAMA online 2023

ren Sicherheit der Testosterontherapie (TTh). An der Studie nahmen 5.246 Männer im Alter von 45 bis 80 Jahren teil, die entweder bereits eine Herz-Kreislauf-Erkrankung hatten oder ein hohes Risiko dafür aufwiesen. Diese Männer berichteten auch über Symptome eines Hypogonadismus und hatten zwei nüchterne Testosteronwerte unter 300 ng/dL (10,4 nmol/L). Die Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder täglich ein transdermales 1,62%iges Testosterongel (mit Dosisanpassungen, um Testosteronwerte zwischen 350 ng/dL (12,1 nmol/L) und 750 ng/dL (26,0 nmol/L) aufrechtzuerhalten) oder ein Placebogel.

Das wichtigste Ergebnis der TRAVERSE-Studie ist, dass die Behandlung mit der TTh nicht mit einer Zunahme schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse, wie Herzinfarkten oder Schlaganfällen, verbunden war. Der primäre kardiovaskuläre Sicherheitsendpunkt war das erstmalige Auftreten eines beliebigen Bestandteils eines zusammengesetzten Ereignisses, einschließlich Tod aus kardiovaskulären Ursachen, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall, bewertet in einer Zeit-bis-Ereignis-Analyse (Abb. 1).

Ein sekundärer kardiovaskulärer Endpunkt umfasste diese Ereignisse plus koronarer Revaskularisation. Damit die TTh als nicht unterlegen betrachtet werden konnte, musste die obere Grenze des 95%igen Konfidenzintervalls des Hazard-Verhältnisses bei Patienten, die mindestens eine Dosis Testosteron oder Placebo erhielten, unter 1,5 liegen. Die Studie ergab, dass eine TTh im Vergleich zum Placebo hinsichtlich des Auftretens dieser Endpunkte mit sehr hoher Signifikanz ($p < 0,0001$) nicht unterlegen war – ein erster Hinweis hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit der Testosterontherapie. Es ist wichtig zu beachten, dass sich die TRAVERSE-Studie speziell auf mittelalte oder ältere Männer mit funktionellem Hypogonadismus und einem ausgeprägten Risikoprofil für Herz-Kreislauf-Erkrankungen konzentrierte. Männer mit klassischem oder schwerem Hypogonadismus (Testosteron < 100 ng/dL oder 3,4 nmol/L) wurden von der Studie ausgeschlossen. Daher sind die gewonnenen Ergebnisse zur kardiovaskulären Sicherheit auf diese spezifische Population beschränkt und möglicherweise nicht auf alle Männer, die eine Testosterontherapie erhalten, übertragbar.

In der TRAVERSE-Studie wurden bei der Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit der TTh bestimmte unerwünschte Ereignisse wie z. B. Vorhofflimmern verzeichnet. Die Ursache dafür könnte in der kardialen Vorschädigung der Patienten innerhalb der Studie liegen und ist nicht ohne weiteres auf alle anderen hypogonadalen Patienten übertragbar. Dazu kamen nicht näher spezifizierte Nierenschäden: Diese waren in der Testosterongruppe signifikant häufiger. Es ist wichtig zu beachten, dass "Nierenschäden" in der Studie nicht spezifisch definiert wurden, was bedeutet, dass dieser Begriff eine Reihe von Problemen von einem Anstieg der

Serum-Kreatininwerte bis hin zu Nierentraumata, Steinen oder Infektionen abdecken könnte. Die Inzidenz von Lungenembolien zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Testosteron- und der Placebogruppe.

Hinsichtlich der Wirksamkeit der TTh zeigte die TRAVERSE-Studie eine signifikant deutlichere Verbesserung der sexuellen Aktivität in der Testosterongruppe im Vergleich zur Placebogruppe nach 6 und 12 Monaten, wobei dieser Behandlungseffekt nach 24 Monaten erhalten blieb. Unter der TTh wurde festgestellt, dass sich Symptome des Hypogonadismus in Bezug auf die Libido verbesserten, jedoch nicht die erektile Funktion im Vergleich zu Placebo. Dieses Ergebnis ist nicht völlig unerwartet, wenn man bedenkt, dass die Studienpopulation aus Männern mit bereits bestehender Herz-Kreislauf-Erkrankung oder einem hohen Risikoprofil für solche Zustände bestand. Bei solchen Probanden ist wahrscheinlich eine bereits bestehende Gefäßschädigung als ein beitragender Faktor für erektile Dysfunktion vorhanden, was die Wirksamkeit einer TTh bei der Verbesserung der erektilen Funktion möglicherweise einschränkt.

Ob eine TTh eine Anämie korrigieren oder die Entwicklung von Anämie bei Männern mit Hypogonadismus verhindern kann, war bisher noch nicht vollständig geklärt, obwohl es gute Hinweise darauf gab. Der Anteil der Teilnehmer mit einer Anämie (Hämoglobin unter 12,7 g/dL), deren Anämie sich während der Studie zurückbildete (Hämoglobin 12,7 g/dL oder höher) war Hauptgegenstand der Teiluntersuchung. Sekundäre Endpunkte umfassten das Auftreten von Anämie bei Männern, die nicht anämisch waren. Binäre Endpunkte wurden mittels wiederholter Messungen log-binomialer Regression analysiert.

Insgesamt hatten 815 Teilnehmer eine Anämie (durchschnittliches Alter 64,8 Jahre) und 4.379 keine Anämie (durchschnittliches Alter 63,0 Jahre). Eine Anämie wurde bei einem signifikant größeren Anteil der Testosteron-behandelten Männer als bei den Placebo-behandelten Männern korrigiert. Bei Teilnehmern ohne Anämie entwickelten signifikant weniger Testosteron-behandelte Männer eine Anämie als Placebo-behandelte Männer (Abb. 2). Veränderungen im Hämoglobinspiegel waren mit Veränderungen im gefühlten Energieniveau verbunden.

Diese Erkenntnisse aus der TRAVERSE-Studie tragen zu einem differenzierten Verständnis der Auswirkungen einer Testosterongabe bei, insbesondere bei Männern mit bestehenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einem hohen Risiko. Sie unterstreichen die Bedeutung eines maßgeschneiderten Ansatzes bei der Erwägung einer TTh unter Berücksichtigung individueller Patientenprofile und potentieller Risiken. Weitere Ergebnisse hinsichtlich Depressionen, Knochenfrakturen und der Prostatagesundheit sowie der Entwicklung eines Diabetes stehen noch aus.

Literatur:

Salonia A et al. 2023 EAU guideline <https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Sexual-and-Reproductive-Health-2023.pdf>

Zitzmann M, Cremers JF, Krallmann C, Kliesch S. The HEAT-Registry (HEmatopoietic Affection by Testosterone): comparison of a transdermal gel vs long-acting intramuscular testosterone undecanoate in hypogonadal men. *Aging Male*. 2022 Dec;25(1): 134–144.

Lincoff AM et al. Cardiovascular Safety of Testosterone-Replacement Therapy. *N Engl J Med*. 2023 Jul 13;389(2):107–17.

Pencina KM et al. Effect of Testosterone Replacement Therapy on Sexual Function and Hypogonadal Symptoms in Men with Hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Aug 17;dgad484.

Pencina KM et al. Efficacy of Testosterone Replacement Therapy in Correcting Anemia in Men With Hypogonadism: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 2;6(10):e2340030

Informationen

■ Prof. Dr. med. Michael Zitzmann, MD, PhD, FRSM
Facharzt für Innere Medizin, Endokrinologie und Andrologie, Diabetologie und Sexualmedizin (FECSM)
Klinischer Androloge der Europäischen Akademie für Andrologie (EAA)
Centrum für Reproduktionsmedizin, Andrologie und Klinische Andrologie
Universitätsklinikum Münster
Domagkstrasse 11
48149 Münster
www.ukm.de

Phenylketonurie

Eine häufige „seltene“ Erkrankung

Einleitung

Die Phenylketonurie (PKU) ist eine seltene angeborene Stoffwechselerkrankung. Aufgrund einer autosomal-rezessiven Mutation im Gen der Phenylalaninhydroxylase (PAH) kann Phenylalanin nicht zu Tyrosin metabolisiert werden, wodurch ein Mangel an Tyrosin und dessen Folgeprodukten entsteht. Zusätzlich akkumulieren toxische Metabolite wie Phenylpyruvat, Phenylacetat oder Phenyllactat. In Abhängigkeit der Restaktivität des Enzyms wird zwischen einer klassischen PKU und einer Hyperphenylalaninämie unterschieden. Unbehandelt führt die PKU bereits in der Kindheit zu einer schweren Hirnschädigung, sodass seit ca. 1968 alle Neugeborenen mittels Guthrie-Test (mittlerweile abgelöst durch eine Tandem-Massenspektroskopie) auf das Vorliegen einer PKU gescreent werden. Bei einer guten Stoffwechseleinstellung durch eine eiweißrestriktive Diät und Substitution phenylalaninfreier Aminosäuremischungen können die Kinder kognitiv und körperlich unbeeinträchtigt heranwachsen. Für Erwachsene ist gemäß der Empfehlung der europäischen Leitlinie eine Phenylalaninkonzentration im Plasma $< 600 \mu\text{mol/l}$ anzustreben. Neben der diätetischen Therapie stehen mittlerweile auch medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung.

Pathophysiologie und Epidemiologie

Die PKU ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung, bei der es durch Mutation im PAH-Gen (Chromosom 12q) zu einer Enzymdysfunktion der Phenylalaninhydroxylase und in Abhängigkeit der Restenzymaktivität zur verminderten Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin kommt. Tyrosin selbst dient als Ausgangsstoff für weitere wichtige Metabolite wie L-Tyrosin, Dopamin und andere Katecholamine. Im Falle einer PKU wird daher die „nicht-essenzielle“ Aminosäure Tyrosin zu einer essenziellen Aminosäure, da sie nicht mehr im ausreichenden Maße aus Phenylalanin vom Körper selbst hergestellt werden kann.

Für die Hydroxylierung des Phenylalanins benötigt die PAH einen Kofaktor, das Tetrahydrobiopterin (BH4). BH4 wird zu Dihydrobiopterin (qBH2) oxidiert und durch die Dihydropterindereduktase wieder zu BH4 reduziert (Abb. 1). Im Falle einer Mutation im Bereich der BH4-Bindungsstelle kann BH4 hochdosiert als synthetisches Sapropterindihydrochlorid therapeutisch zugeführt werden. Patienten mit einer Mutation im Bereich der BH4-Bindungsstelle weisen meistens eine mildere PKU mit

höherer Restenzymaktivität auf. BH4 wird nicht nur von der Phenylalaninhydroxylase, sondern auch von verschiedenen weiteren Hydroxylasen als Kofaktor benötigt. Mutationen im Bereich des BH4-Metabolismus stellen daher eine eigene Krankheitsentität dar und werden zusammenfassend als „atypische PKU“ bezeichnet. Neben den erhöhten Phenylalaninwerten stehen vor allem Bewegungsstörungen durch Dopaminmangel im Vordergrund. Diese können durch Substitution von Sapropterindihydrochlorid, Tryptophan und L-Dopa gut behandelt werden.

In Deutschland liegen zum Großteil compound-heterozygote Mutationen als Ursache der PKU vor, d. h., die Mutationen der Eltern unterscheiden sich voneinander. Homozygote Mutationen sind in Deutschland als Ursache der PKU die Ausnahme. Mittlerweile sind mehr als 900 verschiedene Mutationen im PAH-Gen bekannt, wobei die Mutation R408W in Deutschland die häufigste darstellt. Anhand der nachgewiesenen Mutationen kann unter Verwendung einer Datenbank die Restaktivität sowie der Therapieerfolg durch Sapropterindihydrochlorid abgeschätzt werden.

In Abhängigkeit der Enzymrestfunktion wird zwischen einer klassischen Phenylketonurie (Enzymrestfunktion $< 1\%$) mit spontanen Phenylalaninwerten von $> 1200 \mu\text{mol/l}$ im Plasma, der milden PKU (Enzymrestfunktion 1–5%; Werte 600–1200 μmol) und der Hyperphenylalaninämie (Enzymrestfunktion $> 5\%$, Werten $< 600 \mu\text{mol/l}$) unterschieden. Die physiologische Konzentration von Phenylalanin beträgt ca. 60–120 $\mu\text{mol/l}$. Die Enzymfunktion bestimmt daher, wieviel Eiweiß ein Patient zu sich nehmen kann, um die Zielwerte von $< 600 \mu\text{mol/l}$ Phenylalanin zu erreichen.

Mit einer Inzidenz in Deutschland von ca. 1:8000 bis 1:10000 Neugeborenen pro Jahr stellt die PKU eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen dar. Die Heterozygotenfrequenz beträgt 1:50. Die atypische PKU weist eine deutlich geringere Inzidenz als die klassische PKU auf.

Diagnostik und Klinik

Unbehandelt führt die PKU in den ersten Lebensjahren durch Akkumulation toxischer Metabolite wie dem Phenylacetat und Phenyllactat und dem Mangel an Folgestoffen wie L-Tyrosin, Dopamin und Melatonin zu einer schweren psychomotorischen Retardierung mit Neigung zu Epilepsien und einem IQ von < 35 . Durch den Mangel an Melatonin weisen unbehandelte Kinder meistens einen blonden, hellhäutigen Phänotyp mit blauen Augen



Dr. med. Jan Philipp Köhler

auf. Zur Vermeidung dieser schweren Folgeschäden erfolgt seit 1968 im Rahmen des Neugeborenen-screenings 36–72h nach Geburt ein Screening über Trockenblut auf Vorliegen einer PKU. Bei erhöhten Werten ist die weitere Abklärung in einem Stoffwechselzentrum indiziert. Das Neugeborenen-screening umfasst mittlerweile 19 Erkrankungen, wovon 13 zu den angeborenen Stoffwechselerkrankungen zählen. Durch die nahezu vollständige Erfassung aller Neugeborenen in Deutschland, werden, bis auf seltene Einzelfälle, alle in Deutschland geborenen Kinder mit einer PKU rechtzeitig diagnostiziert. Durch Zuwanderung werden jedoch immer wieder spätdiagnostizierte und dadurch geistig schwer retardierte Patienten vorstellig.

Durch das flächendeckende Screening und die sehr gute Arbeit der pädiatrischen Stoffwechselkollegen erreichen mittlerweile fast alle Patienten mit einer PKU regelrecht entwickelt und ohne geistige und körperliche Einschränkungen das Erwachsenenalter.

Die von der europäischen Leitlinie empfohlenen Phenylalaninzielwerte in der Kindheit variieren in Abhängigkeit des Alters und betragen für Neugeborene bis zum Alter von 12 Jahren 120–360 µmol/l und für Kinder älter als 12 Jahre bis zum Erwachsenenalter 120–600 µmol/l. Bis vor einigen Jahren wurde die Meinung vertreten, dass bei Erwachsenen keine Therapienotwendigkeit bestehe, da das Gehirn als „ausgereift“ betrachtet wurde und die toxischen Metabolite keinen Einfluss mehr hätten. Dies ist mittlerweile widerlegt.

Erwachsene PKU-Patienten mit erhöhten Phenylalaninwerten leiden unter anderem unter einer Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit, was von den Betroffenen häufig als eine Art „Brain-Fog“ beschrieben wird. Durch objektive Testverfahren ist dies als Störung der Konzentrationsfähigkeit nachweisbar. Auch leiden die Patienten unter vermehrter Vergesslichkeit und haben Probleme ihren Alltag zu strukturieren. Ferner wird oftmals eine erhöhte Tagesmüdigkeit häufig ausgelöst durch einen Anstieg der Phenylalaninkonzentration in den Morgenstunden im Rahmen der nächtlichen Katabolie und konsekutiv vermehrter Verbrennung körpereigener Eiweiße beklagt. Schnelle Reizbarkeit, Stimmungsschwankungen, Kopfschmerzen, Antriebslosigkeit oder depressive Verstimmungen gehören ebenfalls zu den typischen Symptomen von erhöhten Phenylalaninwerten. Einzelne Patienten beschreiben auch eine verschlechterte Feinmotorik und einen diskreten Tremor, der mit den erhöhten Phenylalaninwerten einhergehen kann. In sehr seltenen Einzelfällen kann es sogar zu relevanten fokal-neurologischen Ausfällen kommen, die sich aber unter einer besseren Stoffwechseleinstellung regredient darstellen.

Bildmorphologisch lassen sich die beschriebenen Symptome als periventrikuläre Leukencephalopathie im MRT darstellen (Abb. 2). Diese treten bei dauerhaft erhöhten Phenylalaninwerten > 600 µmol/l auf und können sich auch im Falle einer suffizienten Stoffwechseleinstellung wieder zurück-

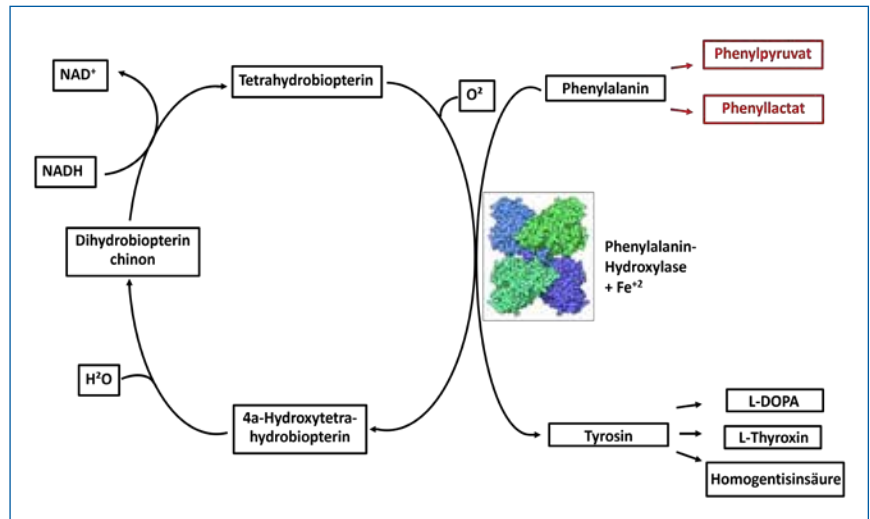


Abbildung 1:
Stoffwechselwege von
Phenylalanin und
Tetrahydrobiopterin

bilden. Daher ist die klare Empfehlung der europäischen Leitlinie, dass alle Patienten mit einer PKU und Phenylalaninwerten > 600 µmol/l eine lebenslange Therapie erhalten und die Phenylalaninwerte < 600 µmol/l für alle Patienten angestrebt werden sollen.

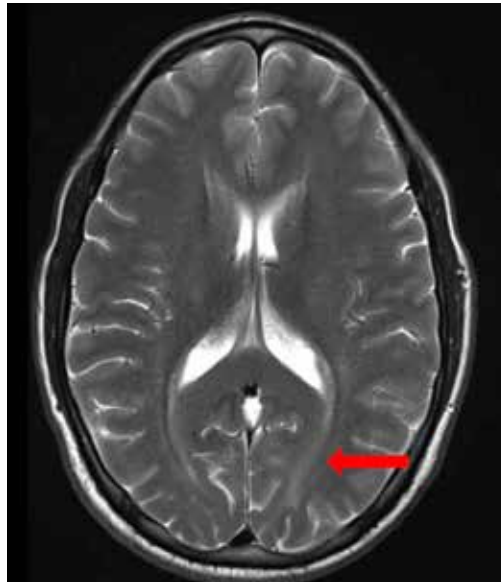
Dadurch, dass sich die Symptome meist schleichend entwickeln und sich nur langsam auf das Verhalten der Betroffenen auswirken und es zu einem Gewöhnungseffekt durch seit Jahren anhaltende Beschwerden/Verhaltensweisen kommt, werden diese nicht als pathologisch wahrgenommen. Erst wenn die Phenylalaninwerte im Falle einer Schwangerschaft oder durch eine suffiziente medikamentöse Therapie gesenkt werden, bemerken die Patienten die Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit, der Stimmung und schlussendlich auch der Lebensqualität.

Der einzige mit einer PKU assoziierte relevante Notfall ist der Eintritt einer Schwangerschaft einer PKU-Patientin mit schlechter Stoffwechseleinstellung. Im Falle einer maternalen PKU kann es bei Phenylalaninwerten > 360 µmol/l zu kindlichen Fehlbildungen (v.a. Herz und Gehirn) kommen. Daher sind bereits vor Konzeption eine engmaschige Betreuung und eine Reduktion der Phenylalaninspiegel auf <360 µmol/l durch diätetische oder medikamentöse Therapie essenziell. Im Idealfall werden die Zielwerte bereits 3 Monate vor Konzeption erreicht, sodass die Patientin ausreichend Zeit hat, die meist strenge eiweißreduzierte Diät zu üben und während der gesamten Schwangerschaft beizubehalten.

Therapieoptionen

Die Therapie der PKU erfolgt in einem interdisziplinären Team aus Diätassistenten, Ambulanzpflegepersonal und Ärzten. Der erwachsene Patient sollte sich regelhaft einmal jährlich zur Verlaufskontrolle in der Ambulanz vorstellen. Eine Bestimmung der Phenylalaninwerte durch Einsenden einer Trockenblutkarte wird mindestens einmal pro Quartal empfohlen. Die Vorstellungen und laborchemischen Verlaufskontrollen bei Kindern variie-

Abbildung 2: axiales kraniales MRI eines Patienten mit PKU. Beidseits imponieren in der T2-Wichtung periventriculär, insbesondere im Bereich der Hinterhörner (mit Pfeil markiert) eine Hyperintensität und Diffusionsstörung als Zeichen der Entzündung.



ren stark in Abhängigkeit des Alters. Diesbezüglich wird auf die europäische Leitlinie verwiesen.

Primäres Ziel der Therapie ist eine möglichst gute Stoffwechseleinstellung bei gleichzeitig bestmöglicher Lebensqualität der Patienten. Zum Erreichen der Zielwerte stehen aktuell als therapeutische Optionen die eiweißreduzierte Diät, die medikamentöse Therapie mit Pegvaliase als subkutane Injektion und die bereits erwähnte medikamentöse Therapie mit Sapropterindihydrochlorid bei vorhandener BH4-Responsivität zur Verfügung. Trotz der deutlichen Empfehlung in der europäischen Leitlinie von Phenylalaninzielwerten $< 600 \mu\text{mol/l}$, sollte bei der Wahl und Umsetzung der therapeutischen Mittel immer der Patient und seine individuelle Lebenssituation im Vordergrund stehen.

Die erste Maßnahme nach Diagnose im Neugeborenenalter stellt die diätetische Therapie mit Reduktion des natürlichen Eiweiß in der Nahrung und entsprechender Substitution einer phenylalanin-freien Aminosäuremischung dar. Die meisten PKU-Patienten führen die diätetische Therapie lebenslang fort. In Abhängigkeit der vorhandenen Enzymrestfunktion wird die Zufuhr an natürlichem Eiweiß so weit reduziert, bis die gewünschten Phenylalaninzielwerte erreicht werden. Bei der klassischen PKU kann dies für einen Erwachsenen eine Eiweißaufnahme von 10–20g pro Tag, entsprechend für einen 80 kg schweren Patienten ca. 0,125 – 0,25 kg Eiweiß pro kg Körpergewicht (KG) bedeuten. Im Vergleich hierzu beträgt die empfohlene tägliche Eiweißaufnahme für einen gesunden Erwachsene 0,7–1g pro kg KG (bzw. 56 – 80g). Um einen relevanten Eiweißmangel zu vermeiden, ist daher die Substitution mit einer synthetischen bzw. aus Molkeprotein gewonnenen Aminosäuremischung notwendig. Die Therapie erfolgt in enger Absprache und Anleitung durch spezialisierte Diätassistenten. Die Compliance der diätetischen Therapie, insbesondere im Erwachsenenalter mit freier Nahrungsmittelwahl und fehlender elterlicher Kontrolle, ist auf Grund von sozialen Einschränkungen und starken Implikationen auf das alltägliche Le-

ben oft schlecht. Außerdem sind die Produkte zur Eiweißsubstitution geschmacklich wenig ansprechend und werden trotz Zusatz von Süßungsmitteln und Aromen von den meisten Patienten nur leidlich toleriert.

Einen Meilenstein in der PKU-Therapie stellte 2008 die Zulassung von Sapropterindihydrochlorid in Europa dar. Als synthetisch hergestellte Version von natürlichem BH4 kann Sapropterindihydrochlorid, wie oben beschrieben, im Falle einer nachgewiesenen Responsivität gegenüber BH4 in einer täglichen Dosierung von 10–20mg/kgKG verordnet werden. Durch die gesteigerte Konzentration von BH4 steigt die Aktivität der PAH und die Phenylalaninkonzentration fällt durch Metabolisierung zu Tyrosin. Die eiweißreduzierte Diät kann nach Ausmaß dieses Abfalls entsprechend liberalisiert werden. Meistens sind die Patienten dennoch auf eine moderat eiweißarme Diät zum Erreichen der Zielwerte angewiesen. Nur in Einzelfällen kann auf eine Diät vollständig verzichtet werden. Das Sapropterindihydrochlorid kann entweder als Trinktablette oder als Pulver zur Herstellung einer Lösung verordnet werden, wobei insbesondere das Pulver den Vorteil hat, dass es sich schneller als die Trinktablette im Wasser auflöst und durch beigesetzte Süßstoffe einen angenehmen Geschmack hat. Als Nebenwirkungen unter der Therapie mit Sapropterindihydrochlorid treten Kopfschmerzen (10%), seltener Übelkeit oder Durchfälle (1%) auf. Sapropterindihydrochlorid kann als einziges Medikament zur Behandlung der PKU in der Schwangerschaft bei Nachweis einer Responsivität eingesetzt werden.

Seit 2019 ist eine Enzyersatztherapie mit Pegvaliase in der EU zugelassen. Die Applikation erfolgt per subkutaner Injektion und wirkt durch Spaltung von Phenylalanin in Ammoniak und Zimtsäure, welche über den Urin ausgeschieden werden können. Durch die Therapie wird die Phenylalaninkonzentration deutlich gesenkt. Da das bakteriell gewonnene Enzym hoch allergen ist, erfolgt zur Minderung der Immunresponse und Erhöhung der Plasmahalbwertszeit eine PEGylierung. Das allergene Potential von Pegvaliase ist jedoch weiterhin hoch, sodass zur Reduktion der Nebenwirkungen eine langsame Steigerung der Dosis bis zum Erreichen des wirksamen Bereiches notwendig ist. Typische Nebenwirkungen in der Eindosierungsphase sind allergische Reaktionen im Bereich der Einstichstelle mit starkem Juckreiz oder Gelenkschmerzen. Die Patienten werden auf die Einnahme von Antihistaminika hingewiesen sowie in der Anwendung eines Adrenalin-Autoinjektors, der immer mitgeführt werden muss, geschult. Außerdem muss die Überwachung eine Stunde nach der Applikation von Pegvaliase durch eine geschulte weitere Person sichergestellt werden. Auf Grund des vorhandenen Nebenwirkungsprofils, der aufwendigeren Eindosierungsphase und der fehlenden Zulassung in der Schwangerschaft ist Pegvaliase nicht die primäre Therapieoption für alle Patienten.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Jan Philipp Köhler
Klinik für Gastroenterologie,
Hepatology und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
www.uniklinik-duesseldorf.de
Weitere Informationen:
www.DIPHARMA-Arzneimittel.de



Epilepsie-Diagnostik:

Ambulante subkutane EEG-basierte Anfallsdetektion

Ein epileptischer Anfall entwickelt sich auf der Basis von plötzlich auftretenden, synchronen Entladungen von zerebralen Neuronen. Der Anfall kann sich durch motorische (z. B. unkontrollierte stereotype Bewegungen) und/oder sensible und/oder vegetative Symptome manifestieren. Die Elektroenzephalographie ist der wichtigste Bestandteil der Anfallsdiagnostik und ist mittlerweile als innovatives Verfahren der Registrierungspflicht verfügbar.

Einleitung

Der Goldstandard der EEG (Elektroenzephalographie)-Diagnostik ist das Video-EEG-Monitoring. Trotz der hohen Aussagekraft haben 20-30% der Epilepsiepatienten einen negativen Video-EEG-Befund. Die stationäre Video-EEG-Diagnostik ist zeitlich begrenzt und ermöglicht keine Differenzierung zwischen epileptischen und nicht epileptischen Anfällen, wenn während des stationären Aufenthaltes keine Anfallsereignisse auftreten. Diese diagnostische Lücke kann die neue Methode der subkutanen ambulanten Ultra-Langzeit-EEG-Diagnostik schließen, die mittlerweile in Deutschland verfügbar ist und eine mehrmonatige EEG-Ableitung ermöglicht.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche Algorithmen zur Erkennung epileptischer Aktivität mittels EEG entwickelt und validiert. Für diese Zwecke wurden in der ersten Linie EEG-Elektroden auf der Kopfhaut verwendet. Die EEG-Registrierung während des Anfalls gibt eine hohe Sicherheit über dessen Ätiologie (iktal vs. nicht epileptisch). Da epileptische Anfälle jedoch plötzlich und unvorhersehbar auftreten, ist die Registrierung eines iktalen EEGs deutlich erschwert. Im Routine-EEG ist die Erfassung vom Anfallsmuster auch unter Aktivierungsmethoden nur sehr selten möglich.

Der Goldstandard der EEG-Diagnostik in Deutschland ist das Video-EEG-Monitoring, welches stationär in hochspezialisierten Zentren

durchgeführt wird. Im Video-EEG-Monitoring ist die Detektion pathologischer EEG-Muster wahrscheinlicher, es gibt jedoch immer noch ca. 20-30% (falsch-)negative EEG-Befunde trotz mehrtägiger stationärer Video-EEG-Diagnostik – auch unter pausierter anfallssuppressiver Medikation. In der Studie von Werhahn et al. hatten 21,4% der Patienten mit einer gesicherten Epilepsie negative Befunde im Rahmen vom Video-EEG-Monitoring (Werhahn KJ et al, 2015). Noch höher (23,2%) war der Anteil EEG-negativer Befunde in einer japanischen Video-EEG-Studie (Suzuki M et al, 2020). Im Hinblick auf die zunehmende Knappheit der stationären Ressourcen beträgt die optimale Zeit des Video-EEG-Monitorings 72 Stunden (Werhahn KJ et al., 2015). Weitere tageweise Verlängerung des stationären Aufenthaltes im Video-EEG-Monitoring über diesen Zeitraum hinaus verbessert die Ausbeute der iktalen EEG-Befunde um lediglich 4% (Werhahn KJ et al., 2015). Daher ist bei Video-EEG-Befunden, die innerhalb von 72 Stunden negativ ausgefallen sind, grundsätzlich eine deutlich längere Ableitzeit vom EEG erforderlich als es ein stationäres Setting ermöglicht.

Ambulante Methoden zur kontinuierlichen Anfallserkennung

Im ambulanten Rahmen stehen für die Anfallserkennung indirekte Nicht-EEG-Methoden wie Bewegungsdetektoren sowie Herzschlag- und muskelbasierte Erkennungssensoren zur Verfügung. Für



PD Dr. med. Yaroslav Winter



Dr. med. Erik Ellwardt



Die Daten des Epilepsie-Patienten werden auf ein Tablet übertragen und können vom Behandler eingesehen werden. Der 24/7 EEG-Rekorder zeichnet die EEG-Daten des Patienten bis zu 15 Monate kontinuierlich auf.

eine Differentialdiagnostik zwischen psychogenen und epileptischen Anfällen sind diese Methoden jedoch nicht geeignet und können auch keine subklinischen Anfallsmuster erkennen. Diese Detektoren gelten vor allem als Warnsysteme für die Prävention vom plötzlichen Tod bei Epilepsie (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) und sind keine Alternative zu einer differentialdiagnostischen EEG-Abklärung.

In den letzten Jahren wurden implantierbare Geräte, die eine kontinuierliche EEG-Erkennung ermöglichen, entwickelt. In den USA ist zum Beispiel die Responsive Neurostimulation (RNS) seit 2014 zugelassen. Die RNS erkennt iktale EEG-Muster anhand vorgegebener Parameter. Allerdings handelt es sich bei RNS um ein therapeutisches Gerät, das einen invasiven intrakraniellen Eingriff erfordert. Zugelassen ist RNS bei Patienten mit therapieresistanter Epilepsie. Aufgrund der fehlenden Zulassung in Europa steht dieses Verfahren in Deutschland nicht zur Verfügung.

Bei der Epilepsiebehandlung müssen Patienten oder ihre Angehörigen über die Häufigkeit der auftretenden Anfälle berichten, um die Therapie entsprechend zu optimieren. Eine zuverlässige Anfallsdokumentation ist meistens nicht möglich, weil die Betroffenen ihre Anfälle aufgrund der Beeinträchtigung des Bewusstseins häufig nicht bemerken oder manche Symptome fälschlicherweise als Anfälle interpretieren, während es keine sind (Elger und Hoppe, 2018). Auch bei klinischen Studien wird die Anfallsdokumentation durch die Betroffenen anhand der Anfallstagebücher für die Beurteilung der Wirksamkeit von Therapien zugrunde gelegt, obwohl diese Dokumentation nicht zuverlässig ist. Daher könnte die EEG-basierte Anfallsdokumentation in verschiedenen klinischen Situationen und auch in zukünftigen klinischen Studien die Qualität der Versorgung und der wissenschaftlichen Aussagen deutlich steigern.

Die indirekten Methoden zur Anfallsdetektion (wie z. B. Bewegungssensoren) sind nur für die Detektion nächtlicher Ereignisse verfügbar. Für die Registrierung von Anfällen tagsüber sind diese Systeme nicht geeignet. Auch können solche Sensoren einen psychogenen Anfall von einem epileptischen Anfall nicht unterscheiden. Für diese diagnostische Lücke bietet sich die Ultra-Langzeit EEG-Ableitung (24/7 EEG™ SubQ-Solution, UNEEG™ medical) an. Bei dieser relativ neuen Methode werden minimal-invasiv subkutan EEG-Elektroden implantiert, die gleichzeitig eine Sendefunktion haben und somit eine kontinuierliche Aufzeichnung ermöglichen (Viana et al., 2021). In einer Studie von Viana et al. wurde eine durchschnittliche Auswertbarkeit der Daten über 75% der Tageszeit dokumentiert und es gelang, EEG-Daten bis zu 230 Tage aufzuzeichnen.

Das subkutane Ultra-Langzeit-EEG

Unter Anästhesie erfolgt minimal-invasiv die subkutane Implantation eines kleinen Gehäuses mit insgesamt 3 Elektrodenkontakten, was eine 2-Kanal bipolare Ableitung ermöglicht. Dadurch, dass nur an der Stelle der Implantation die EEG-Ableitung stattfindet, ist es erforderlich den vermuteten epileptogenen Fokus zu kennen. Über einen induktiven externen Rekorder wird das Implantat mit Strom versorgt und die Daten können ausgelesen werden. Die Signalqualität bleibt während der gesamten Ableitzeit gut und ist mit einer normalen Oberflächen-EEG-Ableitung vergleichbar. Die Impedanzen der Elektroden zeigten sich auch in der Studie von Viana et al. während der Aufzeichnungen stabil. Das Implantat war an der implantierten Stelle nicht verrutscht und konnte nach Abschluss der Ableitung problemlos wieder explantiert werden (Viana et al., 2021). Ein normales Oberflächen-EEG ist mit erhöhtem Aufwand verbunden und führt nach mehreren Tagen zu deutlichen Hautrei-



zungen und zu einer Reduktion der Signalqualität. Für das subkutane Ultra-Langzeit-EEG wurde eine konstante Signalqualität dokumentiert.

Indiziert ist diese Methode bei Patienten, bei denen schon eine ausführliche neurologische Untersuchung mit Oberflächen-EEGs erfolgt ist und die sich vorzugsweise auch schon einem Video-EEG-Monitoring unterzogen haben, bei denen aber weiterhin unklar ist, ob epileptische oder nicht-epileptische (dissoziative) Anfälle vorliegen. Epilepsie-Patienten sind grundsätzlich dazu angehalten schriftlich zu dokumentieren, wann ein Anfall aufgetreten ist. Mithilfe der EEG-Daten kann dann abgeglichen werden, ob es sich überhaupt um epileptische Anfälle handelte und ob alle epileptischen Anfälle bewusst vom Patienten wahrgenommen wurden.

Auch bei fehlender Verfügbarkeit des Video-EEG-Monitorings oder bei langen Wartezeiten zur weiterführenden Diagnostik, ist dieses ambulante Verfahren eine gute Option. Darüber hinaus eignet sich das Langzeit-Monitoring auch für die nächtliche Überwachung und Anfallskontrolle. Die nächtliche Überwachung ist von Vorteil, wenn keine regelmäßige Fremdbeobachtung möglich ist. In der Studie von Viana et al. wurden bei einer 35-jährigen Patientin mit therapierefraktärer Epilepsie neben 22 von der Patientin selbst wahrgenommenen und dokumentierten Anfällen, 10 zusätzliche Anfälle durch die subkutane EEG-Ableitung detektiert (Viana et al., 2021). Insbesondere im Hinblick auf die Detektion der nächtlichen Anfälle ist das Verfahren der Ultra-Langzeit-EEG-Ableitung perspektivisch als Bestandteil der SUDEP-Prophylaxe zu sehen. Aber auch intermittierend auftretende unklare Bewusstseinsverluste stellen, bei unauffälliger kardialer und unauffälliger Video-EEG-Diagnostik, eine Indikation für die subkutane Langzeit-EEG-Ableitung dar.

Bei einigen Patienten kann sich die stationäre Aufnahme zum Video-EEG-Monitoring schwierig gestalten. So sind Patienten mit epileptischen Enzephalopathien, die mit geistiger Behinderung einhergehen, besonders vulnerabel im Hinblick auf Veränderungen ihrer gewohnten Umgebung. Stationäre Aufnahme stellt für diese Patienten häufig eine Stresssituation dar und kann zu Verhaltensauffälligkeiten führen. Dies verschlechtert die Compliance während des Video-EEG-Monitorings und demzufolge die Qualität der EEG-Ableitung. Für das Stationsteam ist die Betreuung von Patienten mit geistiger Behinderung oftmals eine Herausforderung und bindet personelle Ressourcen. Aus diesem Grund kann die ambulante subkutane EEG-Versorgung neben einer erheblichen Stressreduktion beim Patienten mit einer zuverlässigen Anfallskontrolle einhergehen. Dies bestätigt auch die vor kurzem veröffentlichte systematische Übersicht zum Thema des EEG-Monitorings bei Menschen mit geistiger Behinderung (Milne-Ives et al., 2023). Die Autoren weisen darauf hin, dass die rein anamnestische Erfassung von epileptischen Anfällen bei Patienten mit einer geistigen

Behinderung besonders unzuverlässig ist, weil diese Patienten ihre Anfälle häufig nicht dokumentieren und auch von anderen Beschwerden nicht differenziert unterscheiden können (Milne-Ives et al., 2023). Insbesondere diese Patientenpopulation ist mit einem stark erhöhten SUDEP-Risiko belastet (Sun JJ et al., 2020) und könnte von der EEG-gestützten SUDEP-Prophylaxe besonders profitieren.

Fazit

Subkutanes Ultra-Langzeit-EEG-Monitoring ist ein neues in Deutschland zugelassenes diagnostisches Verfahren, welches geeignet ist, die Epilepsiediagnose zu sichern, die Anfälle besser zu charakterisieren und die Anfallshäufigkeit zu erfassen. Die subkutane Implantation der Elektroden erfolgt minimal-invasiv und ermöglicht die Aufzeichnung über einen Zeitraum von bis zu 15 Monaten. Das Ultra-Langzeit-EEG ist dann indiziert, wenn nach einem Video-EEG-Monitoring, dem Goldstandard der Epilepsie-Diagnostik, noch keine diagnostische Klarheit besteht. Auch ist dieses Verfahren in Zeiten der immer knapper werdenden klinischen Ressourcen von Vorteil, wenn das stationäre Video-EEG-Monitoring nicht verfügbar ist oder die langen Wartezeiten aus medizinischen Gründen nicht vertretbar sind.

Mit diagnostischer Unterstützung des Langzeit-Monitorings können epileptische Anfälle sicher von nicht epileptischen Anfällen differenziert werden, die Häufigkeit insbesondere der nicht bewusst erlebten epileptischer Anfälle ohne motorische Entäußerungen festgestellt und die Maßnahmen zur SUDEP-Prävention unterstützt werden.

Literatur

Werhahn KJ, Hartl E, Hamann K, Breimhorst M, Noachtar S. Latency of interictal epileptiform discharges in long-term EEG recordings in epilepsy patients. *Seizure*. 2015 Jul;29:20-5.

Suzuki M, Jin K, Kitazawa Y, Fujikawa M, Kakisaka Y, Sato S, Mugikura S, Nakasato N. Diagnostic yield of seizure recordings and neuroimaging in patients with focal epilepsy without interictal epileptiform discharges. *Epilepsy Behav*. 2020 Nov;112:107468.

Elger CE, Hoppe C. Diagnostic challenges in epilepsy: seizure under-reporting and seizure detection. *Lancet Neurol*. 2018 Mar;17(3):279-288.

Viana PF, Remvig LS, Duun-Henriksen J, Glasstetter M, Dümpehlmann M, Nurse ES, Martins IP, Schulze-Bonhage A, Freestone DR, Brinkmann BH, Kjaer TW, Richardson MP. Signal quality and power spectrum analysis of remote ultra long-term subcutaneous EEG. *Epilepsia*. 2021 Aug;62(8):1820-1828.

Milne-Ives M, Duun-Henriksen J, Blaabjerg L, Mclean B, Shankar R, Meinert E. At home EEG monitoring technologies for people with epilepsy and intellectual disabilities: A scoping review. *Seizure*. 2023 Aug;110:11-20.

Sun JJ, Perera B, Henley W, Ashby S, Shankar R. Seizure and Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) characteristics in an urban UK intellectual disability service. *Seizure*. 2020;80:18-23.

Informationen

■ PD Dr. med. Yaroslav Winter
Leitung Zentrum für Epilepsie und
Schlafmedizin Mainz
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz
www.unimedizin-mainz.de

■ Dr. med. Erik Ellwardt
Oberarzt, Klinik für Neurologie
Helios Dr. Horst-Schmidt-Kliniken
Wiesbaden
Ludwig-Erhard-Str. 100
65199 Wiesbaden
www.helios-gesundheit.de

Das Zentrum für Epilepsie und Schlafmedizin Mainz unter der Leitung von PD Dr. Yaroslav Winter bietet CME-zertifizierte Online-Fortbildungen mit renommierten Referenten und praktischen Patientenbeispielen zu unterschiedlichen Schwerpunktthemen (u.a. Narkolepsie und Epilepsie) an. Die Teilnahme ist kostenlos und mit Fortbildungspunkten assoziiert. Weitere Informationen unter: NE-W.zentrum@unimedizin-mainz.de

Abdominelle Aortenaneurysmen – endovaskuläre Stentimplantation am Beispiel TREO



Als Aortenaneurysma wird eine Aussackung der Gefäßwand der Aorta bezeichnet. Unterschieden werden thorakale und abdominelle Aortenaneurysmen. Meistens sind Aortenaneurysmen asymptomatisch und werden häufig erst als Zufallsbefund entdeckt. Bei Komplikationen wie Dissektion oder Ruptur ist in den meisten Fällen eine sofortige chirurgische Intervention erforderlich, um das Leben des Patienten zu erhalten.

Einleitung

In der Medizingeschichte sind Bauchaortenaneurysmen (BAA) seit über 3500 Jahren bekannt und gefürchtet. Bauchaortenaneurysmen galten schon in der Antike als vaskuläre „Zeitbomben“, deren Behandlung bis zur Einführung der modernen Chirurgie unmöglich war. Die ersten chirurgischen Eingriffe erfolgten als offene Operation. Der Operateur verschafft sich einen Zugang mit einem langen Bauchschnitt. In einer Hochrisikopopulation ging jedoch diese Therapie mit einer relativ hohen Sterblichkeitsrate einher und war mit einer verlängerten Genesung und einer verzögerten Rückkehr zum vorherigen Lebensqualitätsniveau verbunden.

Heutzutage wird für die Behandlung von Aussackungen der Hauptschlagader überwiegend die schonende, minimalinvasive Behandlung mit Stentprothesen (SP) bevorzugt. Bei dieser endovaskulären Technik werden die Gefäße von innen mit einem oder mehreren Stents versorgt. Mit Gefäßprothesen lassen sich selbst komplizierte Krankheitsbilder erfolgreich und schonend behandeln – eine große offene Operation ist bei den meisten Patienten nicht mehr erforderlich.

Die Stents werden minimalinvasiv über die Leistenschlagadern eingesetzt. Professor Nikolay Leontyevich Volodos aus der ehemaligen UdSSR und Dr. Juan Parodi aus Argentinien gelten als Pioniere dieser Entwicklung, als sie Anfang der neunziger Jahre mit selbstangefertigten Gefäßprothesen Bauchaortenaneurysmen erfolgreich behandelten.

Mit der zunehmenden Beliebtheit der endovaskulären Reparatur der Aorta ist die Anzahl der verfügbaren SP auf dem nationalen und internationalen Markt gestiegen.

Es gibt Unterschiede im Design, den verwendeten Materialien und den Einsatztechniken. Dabei wurden kurz- und langfristige Ziele verfolgt: Kurzfristig sollen die Designs die Einführung der SP erleichtern, insbesondere durch schwierige Iliakalanatomie, präzise Positionierung und Einsatz der SP sowie erfolgreiche sofortige Abdichtung an den Landezonen. Langfristig ist es das Ziel, späte Migrationen und Verbindungsprobleme oder andere

prothesenbedingte Ausfälle zu reduzieren, die zu sekundären Interventionen führen könnten.

Unterschiedliche Verfahren und Devices

Auch die endovaskuläre Reparatur der Aorta kann wie alle operativen Eingriffe mit möglichen Komplikationen und Spätfolgen verbunden sein (z. B. Endoleaks, Migration und Stentfrakturen). Die Fixierung der SP wird aus einer Kombination aus radialem Druck, der durch Metallstents (normalerweise selbstexpandierend) bereitgestellt wird, sowie Haken oder Widerhaken, um die Gefäßwand zu erfassen, erreicht. Die SP ist auch im Verhältnis zum Gefäßdurchmesser überdimensioniert, um die Reibungsbindung zu verbessern. Eine supra-renale Befestigung soll eine proximale SP-Migration reduzieren. Die Auswahl der jeweiligen SP ist abhängig von dem Krankheitsbild und der Anatomie des Patienten. Dazu gehören ein erhöhter Sackdurchmesser und Winkel, eine verringerte Halslänge (< 15 mm) und ein erhöhter Winkel (> 60 °). Kurze, weite oder stark gewinkelte proximale Aortenhäse gelten als ungünstig, um als Landezone verwendet zu werden, und gelten als die wahrscheinlichsten Gründe eines frühen und späten Therapieversagens mit dem Auftreten eines Typ-I-Endoleaks oder SP-Migration. Infolgedessen haben die unerfüllten medizinischen Bedürfnisse zur Erhaltung der endovaskulären Behandlung komplexer Aortenaneurysmen Ärzte und Hersteller dazu gedrängt, SP mit Fenstern (Löchern) oder „Scallops“ (Einsparung im oberen Rand der SP) zu entwickeln, um auf viszerale Arterien zuzugreifen. Diese fenestrierten SP ermöglichen es, die Abdichtungszone zu erweitern. Einige Devices haben keine Fenster, sondern Seitenarme, die mit den viszeralen aortalen Gefäßen verbunden werden. Diese Stents eignen sich gut für die endovaskuläre Behandlung von thorakoabdominellen Aortenaneurysmen. Andere einfallsreiche Verfahren wurden ebenfalls entwickelt oder modifiziert, um die segmentale oder vollständige Abdeckung der Aorta im Bereich lebenswichtiger Äste zu ermöglichen, darunter der „Chimney“, „Snorkel“, „Periskop“ und kombinierte endovaskuläre Aus-



Dr. med. Patrick Berg

schaltung und extraanatomische mesenteriale/re-nale Bypässe (hybride viszerale Revaskularisation).

TREO Stent-Graft: ein modulares System

Das Ziel dieser Publikation ist eine aktuelle Übersicht über die elektive Reparatur von infra- und suprarenalen BAA am Beispiel einer SP der neuen Generation: Das TREO Stent-Graft (Terumo Aortic, Sunrise, FL, USA) ist ein modulares System, bestehend aus einer Haupt-Bifurkations-SP und zwei Beinverlängerungen, die jeweils endovaskulär mit ihrem eigenen separaten Einführsystem implantiert werden. Alle SP bestehen aus selbstexpandierenden Nitinol-Stents, die an gewebtem Polyesterstoff vernäht sind. Das Stent-Gerüst besteht aus einer Serie von sinusförmigen Federn. Diese Stents sind entlang der Länge der SP angeordnet, um radiale Kraft zu bewirken und die Selbstexpansion der SP zu ermöglichen. Röntgenmarkierungen werden auf der SP platziert, um die Visualisierung und genaue Platzierung zu erleichtern.

Fixation und Abdichtung

Die Haupt-Bifurkations-SP verfügt über einen unbedeckten proximalen Stent. Der unbedeckte Stent überlappt teilweise mit dem ersten abgedeckten Stent. Dies erzeugt einen schmalen Fixierungsstreifen aus kombinierten nach außen gerichteten Kräften von beiden Nitinol-Federsegmenten im oberen Teil der SP unmittelbar unter den Nierenarterien gegen den infrarenalen Hals des BAA. Der unbedeckte Stent weist suprarenale Fixationswiderhaken auf, um einer Migration vorzubeugen. Eine zweite Reihe von Widerhaken befindet sich auch kurz distal zum Beginn des abgedeckten Abschnitts, ungefähr in der Mitte des ersten abgedeckten Stents, um eine infrarenale Fixierung zu unterstützen. Im Gegensatz zu anderen SP mit entweder suprarenaler oder infrarenaler Fixierung, bietet Treo gleichzeitig zwei Ebenen der Fixierung. Die suprarenalen Widerhaken bleiben durch eine Kappe bedeckt, bis die vollständige Freisetzung des Hauptkörpers erfolgt, während die infrarenalen Widerhaken in der Vertiefung des ersten abgedeckten Stents verdeckt bleiben. Ein sicheres Neupositionieren der SP sowohl kranial als auch kaudal ist möglich, bis der proximale Stent freigesetzt wird. Jeder Schenkel der Haupt-Bifurkations-SP ist so konzipiert, eine Beinverlängerung aufzunehmen. Der Durchmesser jedes Schenkels des Bifurkationskörpers ist unabhängig von der proximalen Größe oder Länge immer gleich (14 mm). Eine weitere Eigenschaft von TREO ist der einzigartige „Lock-Stent“-Mechanismus von fünf abgerundeten Widerhaken, die intraluminal ausgerichtet und am kaudalen Ende des zweitfernten Stents der Beinöffnungen der SP platziert sind. Dieser Mechanismus wird zur sicheren modularen Fixierung und zur Gegenwirkung von Verschiebungskräften eingesetzt, die zu einer Dissoziation und einem Typ-III-Endoleak neigen.



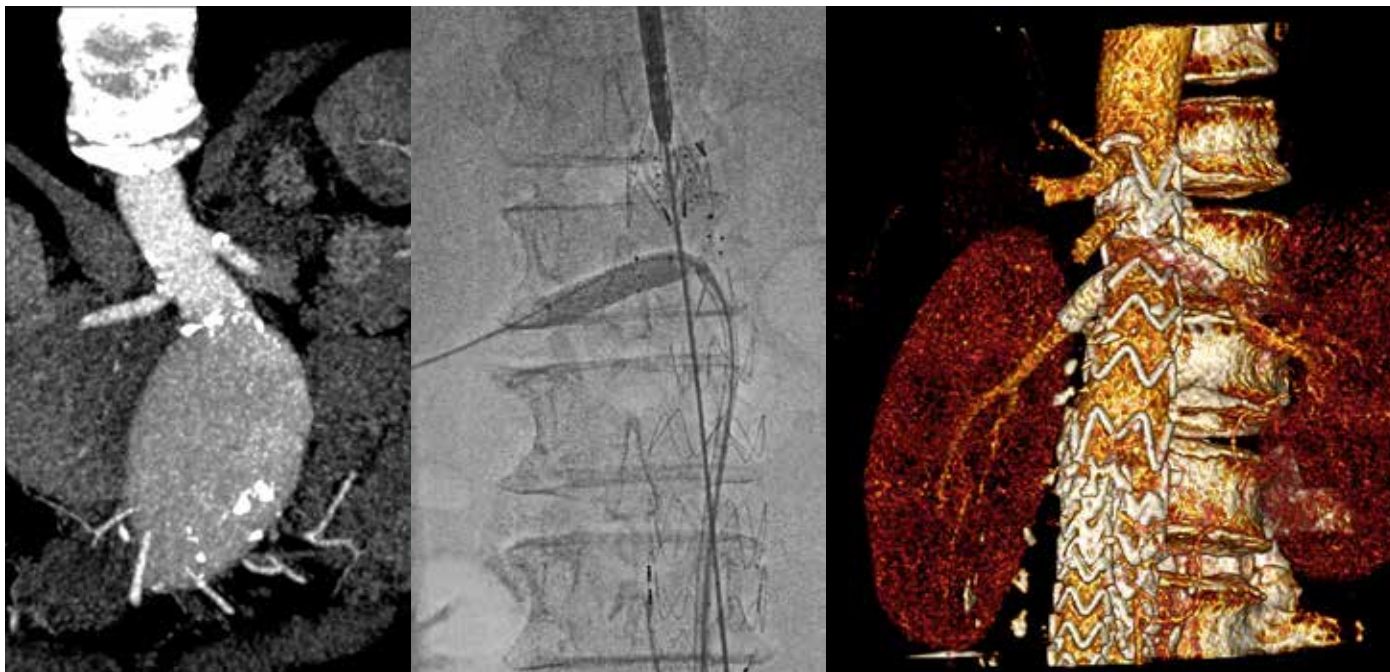
Hauptkörper und Prothesenschenkel

Der Durchmesser des Hauptkörpers variiert von 20 bis 36 mm und ist in drei Längen erhältlich: 80, 100 und 120 mm. Die Gabel endet in zwei Schenkelöffnungen mit einem Standarddurchmesser von 14 mm. Ein charakteristisches Merkmal dieses Endografts ist die vergleichsweise geringe Anzahl von Nitinol-Stents im Hauptkörper: Im Gegensatz zur dichten Verteilung der Nitinol-Federn in anderen Endografts besitzt Treo nur drei, vier bzw. fünf Nitinol-Federn für die Gabelungen mit Längen von 80, 100 bzw. 120 mm. Dieses Muster unterbricht die Kontinuität in der Beweglichkeit zwischen dem proximalen und dem distalen Endograft-Segment und verringert so die Übertragung der Verschiebungskräfte auf die Abdichtungszone. Proximale Cuffs sind ebenfalls in Längen von 40, 55 und 70 mm erhältlich, wobei die Durchmesser gemäß dem oben dargestellten Hauptkörper variieren. Alle Iliakalprothesen haben einen Standard-Zentralkörper mit einem Durchmesser von 15 mm und passen zu allen Hauptkörpern. Die Länge der Äste variiert von 80 bis 160 mm und die distalen Durchmesser liegen im Bereich von 9–24 mm. Die Länge der Überlappung zwischen dem Hauptkörper und den Schenkelverlängerungen ist stark verstellbar und erfordert eine minimale Überlappung von jeweils 2 cm.

Einführsystem

Das Treo-Einführsystem hat ein geringes Profil von 18 Fr (Außendurchmesser [OD]) für einen Hauptkörper von 20–28 mm und 19 Fr (OD) für einen Hauptkörper von 30–36 mm. Die präzise und schrittweise Freisetzung des Hauptkörpers wird durch einen Drehknopf im Einführsystem erreicht. Der Drehknopf enthält auch eine abnehmbare Hülle, die vom Hauptgriff getrennt werden kann, um die Einführung der ipsilateralen Schenkelverlängerung zu ermöglichen und die intraoperative Angio-





60-jähriger, männlicher Patient mit einem infrarenalen 71 mm großen Bauchaortenaneurysma. Der infrarenale Aneurysmahals ist kurz und stark abgewinkelt. Eine Versorgung mit einer infrarenalen Stentprothese ist nicht möglich. Der Hals bis zur Arteria mesenterica superior bietet eine gesunde Landezone, die sich für eine Sonderanfertigung einer Stentprothese mit einem Scallop für die Arteria mesenterica superior und zwei Fenestrierungen für die Nierenarterien eignet.

graphie ohne einen Schleusenaustausch zu erleichtern. Das Einführsystem der Schenkelverlängerungen hat einen Außendurchmesser von 13–14 F. Kürzlich wurde Treo auch in einer aorto-uniliakalen Konfiguration mit einer Standardlänge des Hauptkörpers von 100 mm und einer distal verstellbaren Zone von 25 mm eingeführt.

Instructions for Use

Die anatomischen Kriterien für die Behandlung gemäß den Anweisungen für die Verwendung (IFU) von TREO umfassen eine juxta-renale Aortenhalswinkelung von $\leq 60^\circ$ mit einer proximalen Landungshalslänge von ≥ 10 mm und einem inneren Aortendurchmesser von 17–32 mm oder eine proximale Halswinkelung von 60° – 75° mit einer proximalen Landungshalslänge von ≥ 15 mm und einem inneren Aortendurchmesser von 17–30 mm. Dies entspricht einem mittleren Oversizing von 17 % (14–20 %) bei infrarenalem Aortenhalswinkel $< 60^\circ$ und von 27 % (21–30 %) bei einem Winkel von 60° – 75° . Entsprechend sollte die iliakale Landungszone bei einem Lumendurchmesser von 8–13 mm eine Mindestlänge von 10 mm haben, oder 15 mm bei einem inneren Durchmesser von 14–20 mm.

Aktuell verfügbare Designs umfassen konische oder umgekehrt konische Endograft-Designs, extreme Längen, Einzel- oder Doppelscallops sowie eine Kombination aus Scallop mit zwei Fenestrierungen. Die maßgeschneiderten Lösungen umfassen verschiedene Längen und Durchmesser für Cuffs und Endograft-Hauptkörper sowie Modifikationen ihrer proximalen Aspekte mit entweder einzelner Fenestrierung oder Scallop. Darüber hinaus steht eine konische oder umgekehrt konische Konfiguration der Hauptkörper zur Verfügung, um sich an bestimmte Patientenbedürfnisse anzupassen. Von besonderer Bedeutung ist die Fähigkeit, maßgeschneiderte iliakale Stentprothesen anzuferti-

gen. Bis zu 5 Fenestrierungen können ohne örtliche Einschränkung geplant werden; sie müssen lediglich mehr als 3 mm voneinander platziert werden. Der Maximaldurchmesser einer Fenestrierung liegt bei 12 mm. Eine Sondierung über einen transbrachialen Zugang ist möglich. Die Fenestrierungen sind durch einen Nitinolring verstärkt und haben Markierungen, die eine exakte Positionierung unter Durchleuchtung ermöglichen. Der Hauptkörper ist im Durchmesser durch umlaufende Reduktionsbänder reduziert. Dies ermöglicht eine optimale Reposition und gewährleistet die Ausrichtung der Fenestrierung mit dem Zielgefäß.

Ausblick in die Zukunft

Aktuell wird intensiv an einem Projekt gearbeitet, das dem Gefäßchirurgen die Möglichkeit geben wird, die Fenestrierungen eigenhändig im Operationssaal vor der Implantation durchzuführen. Somit könnten auch dringliche Indikationen schnellstmöglich behandelt werden. Noch liegt die Anfertigungszeit für individuelle SP bei ungefähr 6 Wochen.

Literatur

Krassi Ivancev und Robert Vogelzang, „A 35 Year History of Stent Grafting, and How EVAR Conquered the World“, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 59, Nr. 5 (Mai 2020): 685–94, <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.03.017>.

Efstratios Georgakarakos u. a., „The Bolton Treo Endograft for Treatment of Abdominal Aortic Aneurysms: Just Another Trimodular Platform?“, *Expert Review of Medical Devices* 15, Nr. 1 (2. Januar 2018): 5–14, <https://doi.org/10.1080/17434440.2018.1419864>.

Efstratios Georgakarakos u. a., „Update on the TREO Endograft Device: Overview of Its Safety and Efficacy“, *Expert Review of Medical Devices* 19, Nr. 1 (2. Januar 2022): 31–35, <https://doi.org/10.1080/17434440.2022.2020093>.

Informationen

■ Dr. med. Patrick Berg
Chefarzt Klinik für Gefäßchirurgie
Katholisches Karl-Leisner-Klinikum
gGmbH
Marienhospital Kevelaer
Basilikastraße 55
47623 Kevelaer
www.kkle.de

Botulinumtoxin A: Eine Option zur Therapie der chronischen Migräne

Die Migräne ist die primäre Kopfschmerzkrankung, die am häufigsten dazu führt, dass Betroffene einen Arzt aufsuchen. In Abhängigkeit von der Häufigkeit der Migräneattacken werden eine episodische und eine chronische Verlaufsform unterschieden. Wird die Diagnose einer chronischen Migräne gestellt, stehen unterschiedliche Therapieansätze zur Verfügung. Trotz Zulassung neuer Medikamente, stellen Akuttherapie und Prophylaxe der Migräne nach wie vor eine Herausforderung im ärztlichen Alltag dar. Die Behandlung mit Botulinumneurotoxin A stellt eine gut verträgliche und wirksame Behandlungsoption dar.

Einleitung

Die Internationale Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3) definiert Migräne mit Kopfschmerzattacken, die zwischen 4 und 72 Stunden andauern, häufig einseitig auftreten, eine mittlere oder hohe Schmerzintensität erreichen und eine Schmerzzunahme bei körperlicher Aktivität zeigen. Weiterhin sollte eines der Begleitsymptome Licht- oder Geräuschempfindlichkeit, Übelkeit oder Erbrechen nachgewiesen werden. Eine Migräne kann nach diesen Kriterien in Deutschland bei etwa 18% der Frauen und 6% der Männer diagnostiziert werden.

Anhand der Kopfschmerzhäufigkeit werden die Verlaufsformen einer episodischen von einer chronischen Migräne unterschieden. Von einer chronischen Migräne spricht man dann, wenn an 15 oder mehr Tagen im Monat Kopfschmerzen bestehen, die mindestens an 8 Tagen die Diagnosekriterien einer Migräne erfüllen (Abb. 1).

Die Diagnose einer chronischen Migräne wurde in die Kopfschmerzklassifikation aufgenommen, da es bei so häufigen Kopfschmerzen für die Betroffenen häufig schwierig ist, einzelne Episoden voneinander abzugrenzen, denn es kann Tage mit leichten Kopfschmerzen ohne Begleitsymptome geben, die dann aber bei körperlicher Anstrengung in einen pulsierenden Schmerz übergehen und zunehmend die Charakteristika einer Migräneattacke aufweisen.

Eine chronische Migräne kann in Deutschland bei 9,1% aller Menschen, die an Migräne leiden, diagnostiziert werden – betrifft also jeden 10. Migränapatienten in der Allgemeinbevölkerung. Der Anteil der Betroffenen mit chronischer Migräne in Kopfschmerzprechstunden liegt meist zwischen 30 und 50%. Da die Patienten mit chronischer Migräne meist schwer betroffen sind, häufig eine psychische Komorbidität aufweisen und ein Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch bei etwa der Hälfte der Betroffenen besteht, ist die Behandlung aufwendiger und sollte möglichst ein multimodales Therapiekonzept aus Edukation, medikamentöser Behandlung, Entspannungsverfahren und geeigneter sportlicher Betätigung umfassen. Von einer chronischen Migräne Betroffene weisen häufiger psychische Komorbiditäten auf als andere Kopfschmerzpatienten und sind insgesamt deutlich stärker beeinträchtigt.

Chronische Migräne nach der Definition der Internationalen Kopfschmerzklassifikation (ICHD-3):

Kopfschmerz, der über mehr als 3 Monate an 15 oder mehr Tagen/Monat auftritt und der an mindestens 8 Tagen/Monat die Merkmale eines Migränekopfschmerzes aufweist.

Diagnostische Kriterien:

- A. Kopfschmerz (migräneartig oder spannungstypartig) an ≥ 15 Tagen/Monat über >3 Monate, welcher Kriterium B und C erfüllt
- B. Auftreten bei einem Patienten, der mindestens fünf Attacken gehabt hat, welche die Kriterien B bis D für eine Migräne ohne Aura und/oder die Kriterien B und C für eine Migräne mit Aura erfüllt
- C. An ≥ 8 Tagen/Monat über >3 Monate, wobei einer der folgenden Punkte erfüllt ist:
 - 1. Kriterium C und D für eine Migräne ohne Aura
 - 2. Kriterium B und C für eine Migräne mit Aura
 - 3. Der Patient geht bei Kopfschmerzbeginn von einer Migräne aus und der Kopfschmerz lässt sich durch ein Triptan- oder Ergotaminderivat lindern
- D. Nicht erklärbar durch eine andere ICHD-3-Diagnose

Medikamentöse Therapieoptionen

Das Ausmaß der Beeinträchtigung sowie die psychische Komorbidität lassen sich mit validierten Fragebögen strukturiert erfassen. Zur Erhebung der Beeinträchtigung durch Kopfschmerzen werden der MIDAS (Migraine Disability Assessment Score) und der HIT-6 (Headache Impact Test 6) beim Patienten und auch in klinischen Studien eingesetzt. Eine begleitende psychische Komorbidität kann z. B. mit dem HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) oder dem DASS (Depressions-Angst-Stress-Skalen), der auch Bestandteil des Deutschen Schmerzfragebogen ist, erfasst werden. Mit diesen Fragebögen können auch Veränderungen im Behandlungsverlauf gut erfasst werden.

Bei chronischer Migräne muss außerdem berücksichtigt werden, dass aufgrund der hohen Anzahl der Kopfschmerz- und Migränetage häufiger die Notwendigkeit zur Einnahme einer Akutmedikation besteht. Die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme stellt jedoch wiederum einen relevanten Risikofaktor für die weitere Chronifizierung und die zusätzliche Entwicklung eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch dar. Ziel der prophy-



PD Dr. med. Charly Gaul

laktischen Behandlung muss es also sein, die Anzahl der Kopfschmerz- und Migränetage so deutlich zu reduzieren, dass es zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zur Minimierung des Risikos eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch kommt.

Etabliert sind zur Kopfschmerzprophylaxe die Betablocker Metoprolol und Propranolol. Metoprolol wird bevorzugt eingesetzt, da die einmal tägliche Gabe ausreichen kann. Weiterhin ist das trizyklische Antidepressivum Amitriptylin im Rahmen einer strukturierten Schmerztherapie zur Migräneprophylaxe zugelassen.

Über viele Jahre galt das Antikonvulsivum Topiramat als die wirksamste orale Prophylaxe. Im Herbst 2023 wurden durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) und das BfArM Auflagen für die Verordnung von Topiramat bei Frauen im gebärfähigen Alter erlassen. Aufgrund aktueller Daten, die das Auftreten neurologischer Entwicklungsstörungen, ein erhöhtes Risiko für ADHS und Autismusspektrum-Störungen beim Kind zeigten, muss vor Therapiebeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, die eine schriftlich dokumentierte Aufklärung mit Unterschrift durch die Patientinnen beinhaltet. Eine weitere Auflage stellt der Nachweis einer sicheren Kontrazeption dar.

Da die Mehrzahl der von Migräne Betroffenen Frauen sind, wird der Einsatz von Topiramat zur Behandlung der Migräne deutlich zurückgehen. Der Kalziumantagonist Flunarizin ist ebenfalls zur Migräneprophylaxe zugelassen, ist jedoch bei Vorliegen einer Depression kontraindiziert und führt häufig

zu Müdigkeit und Gewichtszunahme. Da eine Depression komorbid bei chronischer Migräne häufig ist, verbietet sich also bei vielen Betroffenen der Einsatz von Flunarizin zur Prophylaxe.

Ab 2018 erfolgten die Zulassungen zunächst des monoklonalen Antikörpers Erenumab, der sich gegen den CGRP-Rezeptor richtet und anschließend die Zulassung der monoklonalen Antikörper Galcanezumab, Fremanezumab und Eptinezumab, die sich direkt gegen den Liganden CGRP richten. Die Verordnung dieser monoklonalen Antikörper ist ab vier Migränetagen im Monat möglich. Die Kosten-erstattung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung jedoch an antikörperspezifische Regelungen gekoppelt. Der monoklonale Antikörper Eptinezumab wird im Gegensatz zu den anderen Präparaten nicht subkutan durch den Patienten selbst verabreicht, sondern alle drei Monate in eine Dosierung von 100 oder 300 mg intravenös durch den Arzt appliziert.

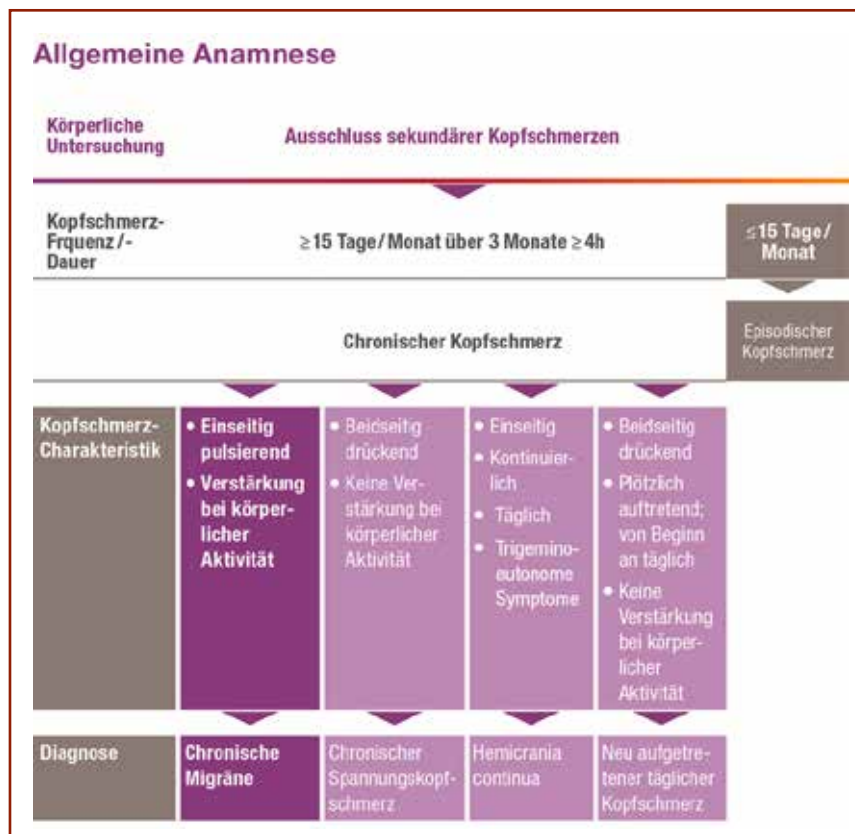
Therapeutische Injektionen mit Botulinumtoxin A

Seit 2011 ist in Deutschland Botulinumtoxin A zur Behandlung der chronischen Migräne zugelassen. Durch das PREEMPT („phase 3 research evaluating migraine prophylaxis therapy“)-Studienprogramm konnte der Effekt von Botulinumtoxin A in der Behandlung der chronischen Migräne nachgewiesen werden. In den Zulassungsstudien wurden die beiden Dosierungen 155 und 195 Einheiten geprüft und haben ihre Wirksamkeit belegt. Botulinumtoxin wird vom Bakterium Clostridium botulinum produziert und hemmt bei Injektion in den Muskel die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin, dadurch ist an der motorischen Endplatte (also der Übertragung von Nervenendigung zum Muskel) die Signalübertragung blockiert.

Durch Wirkung auf nozizeptive Fasern wird die Schmerzweiterleitung beeinflusst. Die Wirkung lässt jedoch durch die Neuaussprossung an den Nervenendigungen in einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten wieder nach. Botulinumtoxin wird zur Behandlung der chronischen Migräne intramuskulär an definierten Stellen im Bereich des Gesichtes, sowie der Nacken – Schultermuskulatur injiziert (Abb. 2). Die Behandlung sollte alle 12 Wochen erfolgen.

Vorgesehen ist eine Injektion von 155 Einheiten Botulinumtoxin A an 31 definierten Punkten (dort werden jeweils 5 Einheiten aufgelöst in 0,1 ml Kochsalzlösung injiziert). Weitere 45 Einheiten können nach dem Konzept des „Follow-the-Pain“ injiziert werden, was in den beiden randomisierten großen Zulassungsstudien, die insgesamt 1384 Patienten umfassten, gesichert belegt wurde. Aufgrund der Studienergebnisse wurde 2011 die Zulassung zur Behandlung der chronischen Migräne erteilt. Die Fachinformation erfordert dabei, dass die Diagnose einer chronischen Migräne durch einen in der Behandlung erfahrenen Arzt (in der Regel ein Neurologe) gesichert sein soll.

Abbildung 1:



Die Behandlung mit Botulinumtoxin A wird auch in den Leitlinien zur Akuttherapie und Prophylaxe der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen: Der Einsatz soll gemäß der Fachinformation dann erfolgen, wenn eine vorausgegangene prophylaktische Migränemedikation unzureichend gewirkt hat oder nicht vertragen wurde. Im Allgemeinen kommen vor der Behandlung mit Botulinumtoxin A zwei orale Prophylaxe-Medikamente zum Einsatz.

In welcher Dosierung das Botulinumtoxin A individuell verabreicht wird, entscheidet grundsätzlich der behandelnde Arzt. Mittlerweile gibt es mehrere Publikationen, die darauf hinweisen, dass die Dosierung mit 195 Einheiten eine bessere Wirkung zeigt als die Behandlung mit 155 Einheiten. Es besteht also die Möglichkeit, zunächst mit 155 Einheiten eine Behandlung zu beginnen und im weiteren Verlauf auf 195 Einheiten aufzudosieren oder direkt mit 195 Einheiten einzusteigen. Die Dosierung sollte von den Beschwerden und Wünschen des jeweiligen Patienten abhängig gemacht werden.

Nicht immer wird im ersten Behandlung Zyklus (das heißt 3 Monate nach der initialen Behandlung) bereits ein überzeugender therapeutischer Effekt erreicht, deshalb ist es sinnvoll, mindestens zwei Behandlungszyklen durchzuführen. Offene Beobachtungsstudien haben gezeigt, dass im Verlauf einer längeren Behandlung die Wirkung zunehmen kann, so dass bei Betroffenen mit Migräne, die in den ersten beiden Behandlungszyklen eine Verbesserung jedoch noch keinen befriedigenden Effekt zeigen, eine Fortführung der Therapie sinnvoll ist. Bei längerer Behandlung kann noch eine weitere Verbesserung des Behandlungseffektes erwartet werden.

Die Botulinumtoxin-Sitzung bedarf einer zuverlässigen Terminierung und Vorbereitung: Das Präparat muss im Kühlschrank aufbewahrt werden, Kochsalzlösung zur Auflösung des Botulinumtoxins, Spritzen und Kanülen zur Injektion müssen vorhanden sein. Beim erfahrenen Behandler, ist der zusätzliche Zeitbedarf überschaubar und die Botulinumtoxin-Behandlung kann gut in den Ablauf der Sprechstunde integriert werden. Der Vorteil der lokalen Anwendung des Botulinumtoxins A besteht darin, dass im Vergleich zur medikamentösen Behandlung mit Topiramat, Amitriptylin oder Flunarizin deutlich seltener Nebenwirkungen auftreten, die zum Abbruch der Behandlung führen können. Durch die Injektion im Bereich der Gesichtsmuskulatur sind zwar auch kosmetische Nebenwirkungen, gelegentlich auch das Auftreten einer Ptose möglich, aber sehr selten.

Die Evaluation des Behandlungserfolges sollte grundsätzlich durch ein Kopfschmerztagebuch dokumentiert sein. Häufig wird für Betroffene mit Migräne ein Behandlungserfolg in der Prophylaxe dann angenommen, wenn es gelingt, die Kopfschmerztage im Monat um 50% oder mehr zu re-

Abbildung 2:

Muskeln im Kopf-/Nackенbereich	Gesamtdosis (Anzahl Injektionsstellen*)
Corrugator**	10 Einheiten (2 Stellen)
Procerus	5 Einheiten (1 Stelle)
Frontalis**	20 Einheiten (4 Stellen)
Temporalis**	40 Einheiten (8 Stellen)
+ Follow-the-pain	bis zu 10 Einheiten (2 Stellen)
Occipitalis**	30 Einheiten (6 Stellen)
+ Follow-the-pain	bis zu 20 Einheiten (4 Stellen)
Zervikale paraspinale Muskelgruppe**	20 Einheiten (4 Stellen)
Trapezius**	30 Einheiten (6 Stellen)
+ Follow-the-pain	bis zu 10 Einheiten (2 Stellen)

* 1 intramuskuläre Injektionsstelle = 0,1 ml = 5 Einheiten BOTOX®. ** Beidseitig verabreichte Dosis.

duzieren. Die Behandlung von Betroffenen mit chronischer Migräne gestaltet sich jedoch häufig schwieriger, sodass auch eine mindestens 30%ige Verbesserung bereits als klinisch bedeutsam gewertet werden kann. Nach der ersten Behandlung mit Botulinumtoxin zeigt etwa die Hälfte der Patienten eine etwa 50%ige Reduktion der Kopfschmerztage. Diese Rate kann sich nach der 2. und 3. Behandlung bei jeweils weiteren 10% der Betroffenen erreichen lassen.

Kombinationstherapien

Sofern eine Behandlung mit Botulinumtoxin alleine nicht den gewünschten Therapieeffekt zeigt, kann sowohl die Umstellung auf eine andere Medikation als auch die Kombination mit anderen Substanzen erwogen werden. Die Auswahl richtet sich hierbei vor allen Dingen an der zuvor erfolgten Behandlung und an den Komorbiditäten aus. Besteht eine komorbide Depression oder Schlafstörung ist die Kombination mit Amitriptylin sicherlich sinnvoll. Eine Reihe offener Studiendaten hat mittlerweile gezeigt, dass die Kombination von Botulinumtoxin A mit einem monoklonalen Antikörper bei therapierefraktären Patienten mit chronischer Migräne eine deutliche Verbesserung erbringen kann. Kommt es im Therapieverlauf zur ganz erheblichen Verbesserung der Migräne stellt sich die Frage, wann eine Behandlung mit Botulinumtoxin A beendet werden soll. Im Alltag wird häufig eine Verlängerung des Dosierungsintervalls versucht, dies führt aber bei knapp der Hälfte der Patienten zur Verschlechterung der Migränesymptomatik, sodass im Anschluss wieder auf ein 3 Monatsintervall zurückgekehrt wird. Es kann bei stabilem Verlauf und erheblicher Verbesserung der Kopfschmerztage durchaus gerechtfertigt sein, die Behandlung zu unterbrechen und den Verlauf zu beobachten. Gegebenenfalls kann erneut eine Behandlung mit Botulinumtoxin A initiiert werden. Die Therapie mit Botulinumtoxin stößt bei der Mehrzahl der Betroffenen auf eine gute Akzeptanz.

Literatur:

Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache 2011;51:1358–1373

Diener H-C, Förderreuther S, Kropp P. et al., Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, 2022, DGN und DMKG, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 12.12.2023)

Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018;38:1–211

Ruscheweyh R, Förderreuther S, Gaul C et al. [Treatment of chronic migraine with botulinum neurotoxin A : Expert recommendations of the German Migraine and Headache Society]. Nervenarzt 2018;89:1355–1364.

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Charly Gaul
Kopfschmerzzentrum Frankfurt
Dalbergstr. 2a
65929 Frankfurt
www.kopfschmerz-frankfurt.de

■ Weitere Informationen:
Deutsche Migräne- und
Kopfschmerzgesellschaft e.V.
www.dmkg.de

Diagnostik und Therapie der atopischen Dermatitis

Die atopische Dermatitis (umgangssprachlich auch Neurodermitis) ist eine chronisch-rezidivierende Hauterkrankung, die zum atopischen Formenkreis gehört. Als ursächlich gelten neben einer genetischen Disposition immunologische und epidermale Barrierestörungen sowie Umweltfaktoren. Die jeweilige Ausdehnung und der Schweregrad des atopischen Ekzems können durch verschiedene Score-Systeme quantifiziert werden. Eine systemische Therapie ist indiziert, wenn die Erkrankung mit topischen Therapien nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine der häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen, die sich in der Regel in der Kindheit entwickelt und bis ins Erwachsenenalter andauern kann [1]. Seltener beginnt die AD im mittleren oder höheren Lebensalter. Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch wiederkehrende, juckende, lokal begrenzte Ekzeme, die häufig jahreszeitlichen Schwankungen unterliegen [2]. Viele Patienten leiden zudem an allergischem Asthma, allergischer Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittelallergien und anderen Soforttyp-Allergien (Typ 1). Prävalenz und Inzidenz der atopischen Dermatitis haben in den letzten Jahrzehnten zugenommen [1]. Die Global Burden of Disease Studie ergab eine Prävalenz von 15 – 20% bei Kindern und bis zu 10% bei Erwachsenen. Damit ist die atopische Dermatitis eine der häufigsten nicht tödlichen Erkrankungen und die Hauterkrankung mit der höchsten Krankheitslast, gemessen in behinderungsbereinigten Lebensjahren [3].

Pathogenese

Bei der Pathogenese der atopischen Dermatitis sind Wechselwirkungen zwischen genetischen und umweltbedingten Faktoren, eine gestörte Hautbarriere, mikrobielles Ungleichgewicht, eine Dysregulation des Immunsystems und umweltbedingte Auslöser von Hautentzündungen von Relevanz [2]. Man geht davon aus, dass die Entzündung durch eine Störung der epidermalen Barriere und die Aktivierung epidermaler entzündlicher dendritischer und angeborener lymphatischer Zellen ausgelöst wird, die eindringende Th2-Zellen anziehen und mit ihnen interagieren. Der unmittelbare Mechanismus ekzematöser Läsionen ist eine Entzündung, die mit einer Dysregulation der Th2-Zellen verbunden ist [4]. Aktivierte T-Zellen setzen Zytokine in der Haut frei, vor allem Interleukin-4, Interleukin-13 und Interleukin-31, die intrazellulär nachgeschaltete Januskinase (JAK)-Signalwege aktivieren. Die Zytokine fördern Entzündung und Juckreiz sowie die Produktion von antigenspezifischem IgE. Unter den genetischen Faktoren, die

eine Dysfunktion der Hautbarriere begünstigen, haben sich Mutationen im Filaggrin-Gen (FLG) als die auffälligsten erwiesen [5]. Filaggrin, das von den Keratinozyten der oberen Epidermisschicht produziert wird, ist das wichtigste Strukturprotein der Epidermis und wichtig für eine intakte Hautbarriere. Insgesamt wird die Hautbarriere neben Filaggrin auch durch verschiedene andere (natürliche) Feuchthaltefaktoren (NMFs) – aber auch Lipide – definiert. Ein Funktionsverlust der FLG führt zu einer gestörten Hautbarriere und einem erhöhten trans-epidermalen Wasserverlust. Der



PD Dr. med. Athanasios Tsianakas

Mangel an Hautlipiden reduziert auch die Produktion epidermaler antimikrobieller Peptide, was zu einer verstärkten mikrobiellen Dysbiose führt. Diese Störung der Hautbarriere ermöglicht das Eindringen von Allergenen in die Haut und führt zur allergischen Sensibilisierung [2].

Klinisches Bild und Diagnose

Die atopische Dermatitis ist eine lebenslange Erkrankung mit sehr unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern, die zum Teil mit dem Alter, der ethnischen Zugehörigkeit und dem Schweregrad der Erkrankung zusammenhängen. AD ist durch akute Schübe ekzematöser, nässender, pruriginöser Läsionen auf xerotischer Haut gekennzeichnet. Zu den chronischen Läsionen gehören erythematöse Maculae und Plaques trockener, rissiger oder schuppiger Haut mit Lichenifikation und Prurigo-Knötchen. Juckende Haut, insbesondere nachts, führt zu Schlafstörungen und Müdigkeit sowie zu psychischen Symptomen [6].

Es gibt keinen spezifischen diagnostischen Test oder pathognomonischen Labor-Biomarker für die Diagnose, die anhand charakteristischer klinischer Merkmale wie Juckreiz, Krankheitsverlauf und einer persönlichen und/oder familiären Atopieanamnese gestellt wird. Das typischste Merkmal, die Erhöhung des Gesamt- oder allergenspezifischen IgE-Spiegels im Serum, ist nicht bei allen Personen vorhanden, wodurch vermutlich zwei Formen der Krankheit unterschieden werden, die nicht IgE-assoziierte („intrinsische“) AD und die IgE-assoziierte („extrinsische“) AD [2].

Säuglinge, Kleinkinder und ältere Menschen weisen häufig atypische klinische Merkmale auf, was die Diagnostik erschweren kann. Hautbiopsien werden differentialdiagnostisch eingesetzt, um andere Krankheiten, die die atopische Dermatitis imitieren oder verkomplizieren (wie z. B. kutane T-Zell-Lymphome oder – besonders im Kindesalter – seltene Krankheiten wie primäre Immundefekte) auszuschließen.

Nach wie vor werden die ursprünglichen diagnostischen Kriterien nach Hanifin- und Rajka weltweit am häufigsten verwendet (2) (Tab.).

Therapieoptionen (7)

Die Basistherapie der Haut mit Emollienzen steht im Mittelpunkt jeder AD-Behandlung und sollte kontinuierlich durchgeführt werden. Emollienzen enthalten häufig Feuchthaltemittel wie Harnstoff oder Glycerin, die die Hydratation der Hornschicht fördern, sowie Moleküle, die den Wasserverlust verringern. Eine wirksame topische Therapie ist grundsätzlich abhängig von der Dosierung der Wirkstoffe und von einer korrekten Anwendung. Als topische entzündungshemmende Lokaltherapeutika sind derzeit in Europa Glukokortikosteroide (TCS) und Calcineurininhibitoren (TCI) zugelassen. TCS werden in Abhängigkeit von der Symptomatik (v. a. Juckreiz, Schlaflosigkeit) als Erstlinientherapie nach dem Stufenplan von Wollenberg (Wollenberg A, et al. Ato-

Klinische Merkmale	Beschreibung
Wesentliche Merkmale	
Ekzem	Chronisches oder schubförmiges Ekzem mit charakteristischen morphologischen Merkmalen und altersspezifischen Mustern
Stadium	Akut, subakut oder chronisch
Schweregrad	Leicht, mittelschwer oder schwer
Immunoendotyp	Th2-Zellen bei Hell- und Dunkelhäutigen, Th2- und Th17-Zellen bei Asiaten
Juckreiz	
Wichtige Merkmale	
Frühes Alter bei Beginn der Erkrankung	Typischerweise Erstmanifestation zwischen 2 und 6 Monaten
Atopie	Persönliche und familiäre Anamnese: IgE-Reaktivität (erhöhtes Gesamt-IgE und/oder allergenspezifisches Serum-IgE. Betrifft bis zu 80 % der Patienten).
Assoziierte Merkmale	
Atypische vaskuläre Reaktionen	z. B. Gesichtsblässe oder weißer Dermographismus
Perifollikuläre Läsionen	Keratosis pilaris, perifollikuläre Akzentuierung
Okulare oder periorbitale Veränderungen	Hertoghe's Zeichen
Andere regionale Ergebnisse	Periorale Veränderungen, periaurikuläre Läsionen, Pityriasis alba, hyperlineare Handflächen, Ichthyose
Kratzbedingte chronische Läsionen	Lichenifikation, Prurigo-Läsionen
Verwandte Bedingungen	Bakterielle Hautinfektionen (Impetigo, Hautabszesse), virale Hautinfektionen (Ekzem herpeticum, Mollusum contagiosum-Infektion), Pilzinfektionen der Haut (Dermatophytose, Candidose), allergische Erkrankungen (Asthma, Rhinitis, Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittelallergie), entzündliche Darmerkrankungen, rheumatoide Arthritis, Beeinträchtigung der Lebensqualität (Schlafstörungen), Angstzustände, Depressionen, Suizidalität

Tabelle: Diagnosekriterien für atopische Dermatitis gemäß der American Academy of Dermatology.*

pic dermatitis in children and adults—diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 224–34. DOI) stadienadaptiert eingesetzt. Die lipophilen Eigenschaften und das niedrige Molekulargewicht von TCS ermöglichen ein gutes Eindringen in die Haut und die Bindung an einen Steroidrezeptor im Zytoplasma. Der TCS-Rezeptorkomplex wirkt als Transkriptionsfaktor mit dualer Aktivität, d. h., er reduziert die Synthese proinflammatorischer Zytokine und erhöht die Synthese antiinflammatorischer Mediatoren. TCS haben eine immunsuppressive Wirkung. Sie regulieren zahlreiche Aspekte der Immunantwort herunter und hemmen unter anderem die Funktion von T-Lymphozyten.

Zwei TCI-Formulierungen sind in der EU für die Behandlung der AD zugelassen. Pimecrolimus-Creme (1%) ist ab einem Alter von 3 Monaten zugelassen, Tacrolimus-Salbe (0,03%) ab einem Alter von 2 Jahren und Tacrolimus-Salbe (0,1%) ab einem Alter von 16 Jahren. TCI wirken immunsuppressiv, indem sie die Aktivität des Enzyms Calcineurin-Phosphorylase reduzieren und dadurch die Aktivierung von T-Lymphozyten hemmen. Die transepidermale Penetration von TCIs ist geringer als die von TCS. TCIs sind eine Erstlinientherapie für empfindliche Hautbereiche, in denen die Anwendung von TCS mit Nebenwirkungen verbunden sein kann oder in denen bereits Nebenwirkungen von TCS aufgetreten sind.

Eine systemische Therapie der AD ist indiziert, wenn die Erkrankung mit topischen Therapien und im Erwachsenenalter ggf. auch mit UV-Lichttherapie nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Eine systemische Therapie kann auch sinnvoll sein, um die Gesamtmenge von TCS bei AD-Patienten zu reduzieren, die über längere Zeiträume große Mengen stark wirksamer TCS benötigen.

Für eine systemische Therapie kommen grundsätzlich entweder Patienten mit einem hohen Gesamtscore in Frage (Skalendefinition), oder Patienten, die klinisch nicht auf eine angemessen durchgeführte topische oder ausgeschöpfte UV-Therapie ansprechen (funktionale Definition), oder Patienten, die trotz eines angemessenen Behandlungsschemas nicht in der Lage sind, an Aktivitäten des täglichen Lebens teilzunehmen (soziale Definition).

Seit dem 16.06.2023 gibt es eine neue AWMF S3-Leitlinie zur atopischen Dermatitis. Gegenüber der deutschen Vorgängerversion wurden die für die AD neu zugelassenen Medikamente (die JAK-Inhi-

bitoren Abrocitinib, Baricitinib und Upadacitinib sowie der IL-13-Antikörper Tralokinumab einschließlich der Zulassungserweiterung von Tralokinumab für Jugendliche ab 12 Jahren) in die Leitlinie aufgenommen und mit entsprechenden Hinweisen zur Durchführung der Therapie versehen. Die Therapie erfolgt gemäß dem Schweregrad der AD nach dem Stufenplan von Wollenberg (Abb.). In der Vergangenheit wurden eher breit wirksame konventionelle Immunsuppressiva wie systemische Glukokortikosteroide, Cyclosporin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, magensaftresistentes Mycophenolat-Natrium und Methotrexat zur systemischen Therapie der schweren AD eingesetzt. Mit Ausnahme der systemischen Glukokortikosteroide und Cyclosporin sind diese Substanzen für die Indikation AD nicht zugelassen. Cyclosporin und systemische Glukokortikosteroide zeigen ebenso wie die neuen Januskinase-Inhibitoren einen raschen Wirkungseintritt, während die anderen konventionellen Immunsuppressiva sowie die neueren Th2-gerichteten Antikörper Dupilumab und Tralokinumab mehrere Wochen benötigen, um ihre volle Wirkung zu entfalten.

Systemtherapien: Zugelassene Wirkstoffe

Glukokortikosteroide
Eine Kurzzeittherapie mit oralen Glukokortikosteroiden z. B. zur Unterbrechung eines akuten Schubes kann in Einzelfällen sinnvoll sein. Wegen der bekannten Nebenwirkungen wird eine längerfristige Therapie der atopischen Dermatitis mit systemischen Glukokortikosteroiden nicht empfohlen.

Ciclosporin
Ciclosporin kann als systemische Therapie der AD eingesetzt werden, ist jedoch vor dem Hintergrund therapeutischer Alternativen individuell zu prüfen. Es wird eine Induktionstherapie empfohlen, wonach so lange mit einer wirksamen Dosis täglich behandelt wird, bis eine Besserung der Haut-Symptomatik zu beobachten ist. Die anfängliche Dosierung soll dann schrittweise reduziert werden. Bekannte Vorerkrankungen des Patienten (z. B. Niere, Hypertonie) müssen bei der Indikation von Ciclosporin bedacht werden. Bei Langzeittherapie besteht ein erhöhtes Karzinogenese-Risiko.

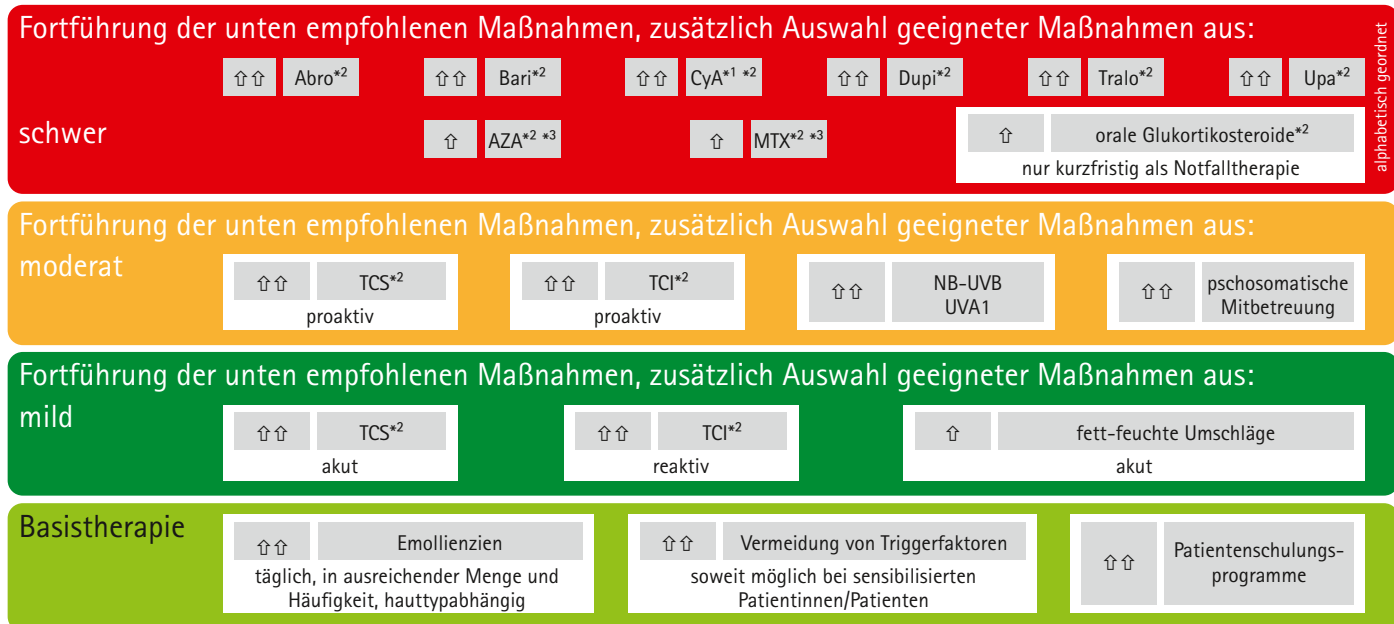


Abbildung: Stufenplan adaptiert nach Wollenberg

Atopic dermatitis in children and adults—diagnosis and treatment. Quelle: Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 224–34. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0011 zur Behandlung der Neurodermitis bei Erwachsenen

*1 wichtige Einschränkungen und Definitionen, sowie Stufenplan für Jugendliche und Kinder siehe Wollenberg A, et al.: European guideline (Euro-GuiDerm) on atopic eczema: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36: 1409–31.

*2 zugelassene Indikation

*3 Off-Label-Behandlung

↑↑ (dunkelgrün) starke Empfehlung zum Einsatz / ↑ (hellgrün) schwache Empfehlung zum Einsatz

Januskinase-Inhibitoren

JAK-Inhibitoren sind eine Gruppe von Wirkstoffen, die seit 2020 für die AD-Therapie zur Verfügung stehen. JAK-Inhibitoren blockieren den JAK-STAT-Signalweg, indem sie mit unterschiedlicher Selektivität die Funktion der JAK-Proteine (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) hemmen. Sie haben spezifische immunsuppressive und antiproliferative Wirkungen und führen schnell zu einer Besserung der Haut-Symptomatik. Die Anwendung der als Tabletten verabreichten Medikamente kann im Einzelfall mit schweren Nebenwirkungen einhergehen (z. B. kardiovaskuläre Ereignisse, venöse Thromboembolien).

IL-13-Antikörper

Als Schlüsselzytokin spielt IL-13 bei der Pathogenese der AD eine besondere Rolle. Von daher ist es nicht überraschend, dass die gezielte Blockade von IL-13 gute therapeutische Effekte aufweist. IL-13-Antikörper werden zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis und bei Patienten, die für eine systemische Therapie geeignet sind, eingesetzt. Die Behandlung sollte grundsätzlich von einem Dermatologen durchgeführt werden, der in der systemischen Therapie der atopischen Dermatitis erfahren ist. Der IL-13-Antikörper Tralokinumab wird in der Regel alle zwei Wochen verabreicht. Der Wirkstoff wird subkutan in den Oberschenkel oder abdominal injiziert, außerhalb eines 5 cm großen Bereiches um den Nabel. Bei Patienten, die nach 16 Wochen eine erscheinungsfreie oder fast erscheinungsfreie Haut erreicht haben, kann eine Injektion in 4-wöchigen Intervallen erwogen werden. Einige Patienten mit einem anfänglich nur partiellen Ansprechen können von einer über 16 Wochen hinaus fortgeführten Behandlung alle zwei Wochen weiter profitieren. Die systemische Behandlung kann durch eine begleitende topische Therapie mit TCS ergänzt werden. Der Einsatz von TCI sollte unter der systemischen Therapie auf besondere Problemzonen wie beispielsweise Gesicht, Hals und intertriginöse Bereiche beschränkt bleiben. Bei potentiellen Über-

empfindlichkeitsreaktionen (unmittelbar oder verzögert) sollte die IL-13-Antikörper-Therapie umgehend abgebrochen werden.

Ausblick

Erst kürzlich wurde mit Lebrikizumab ein weiterer IL-13 blockierender Antikörper zur Therapie der mittel- bis schwergradigen AD zugelassen [9]. Auch zur Hemmung des als „das Juckreiz-Zytokin“ bekannten IL-31 gibt es vielversprechende klinische Daten für den IL-31 blockierenden monoklonalen Antikörper Nemolizumab sowohl zur AD als auch zur Prurigo nodularis [10,11].

Literatur:

1. Zietze HA, Cabral C, Theobald K, et al.: Epidemiology and treatment of adult patients with atopic dermatitis: analysis of longitudinal data of the statutory health insurance scheme. Hautarzt 2021; 72: 963–74.
2. Ständer S. Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1136–1143.
3. Laughter MR, Maymone MBC, Mashayekhi S, et al. The global burden of atopic dermatitis: lessons from the Global Burden of Disease Study 1990–2017. Br J Dermatol. 2021 Feb;184(2):304–309.
4. Schuler CF 4th, Billi AC, Maverakis E, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Novel insights into atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2023 May;151(5):1145–1154.
5. Irvine AD, McLean WH, Leung DY. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. N Engl J Med. 2011 Oct 6;365(14):1315–27.
6. Kage P, Zarnowski J, Simon JC, Treudler R: Atopic dermatitis and psychosocial comorbidities—What's new? Allergol Select 2020; 4: 86–96.
7. AWMF S3 Leitlinie Atopische Dermatitis. https://register.awmf.org/assets/guidelines/013-0271_S3_Atopische-Dermatitis-AD-Neurodermitis-atopisches-Ekzem_2023-09.pdf. Zuletzt abgerufen 01.01.2024
8. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 und ECZTRA 2). Br J Dermatol. 2021 Mar;184(3):437–449.
9. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thaçi D, et al. Two phase 3 trials of lebrikizumab for moderate-to-severe atopic dermatitis. N Engl J Med. 2023 Mar 23;388(12):1080–1091.
10. Kabashima K, Matsumura T, Komazaki H, et al. Nemolizumab plus topical agents in patients with atopic dermatitis (AD) and moderate-to-severe pruritus provide improvement in pruritus and signs of AD for up to 68 weeks: results from two phase III, long-term studies. Br J Dermatol. 2022 Apr;186(4):642–651.
11. Kwatra SG, Yosipovitch G, Legat FJ, et al. Phase 3 trial of nemolizumab in patients with prurigo nodularis. N Engl J Med. 2023 Oct 26;389(17):1579–1589.

Informationen

■ PD Dr. med. Athanasios Tsianakas
Dr. med. Lorenz Julius Kuhls
Fachklinik Bad Bentheim
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Am Bade 1
48455 Bad Bentheim
www.fk-bentheim.de

Evolution der Hämostase: 450 Millionen Jahre im Zeitraffer

Allgemeine Aspekte zur Evolution

In der Biomedizin wird Evolution als allmähliche Veränderung der vererbten Merkmale einer Population von Lebewesen in der Abfolge der Generationen definiert. Die konzeptionellen Grundlagen der biologischen Evolution gehen auf Charles Darwins Abstammungslehre zurück, der die bis Mitte des 19. Jahrhunderts geltende Unwandelbarkeit bzw. Konstanz der Arten widerlegte und postulierte, dass sich Arten in sehr langen Zeiträumen aus primitiven Urformen entwickeln. Die Evolutionsforschung bearbeitet die Evolution als zentrale These der Biologie und stellt sich einfachen Grundfragen, die in ihrer Komplexität äußerst anspruchsvoll sind: Wie sind die Organismen entstanden und warum sind Organismen in Struktur und Funktion zweckmäßig gebaut? Wie ist die jeweilige Stammesgeschichte verlaufen (Phylogenese)? Lassen sich Evolutionsfaktoren identifizieren?

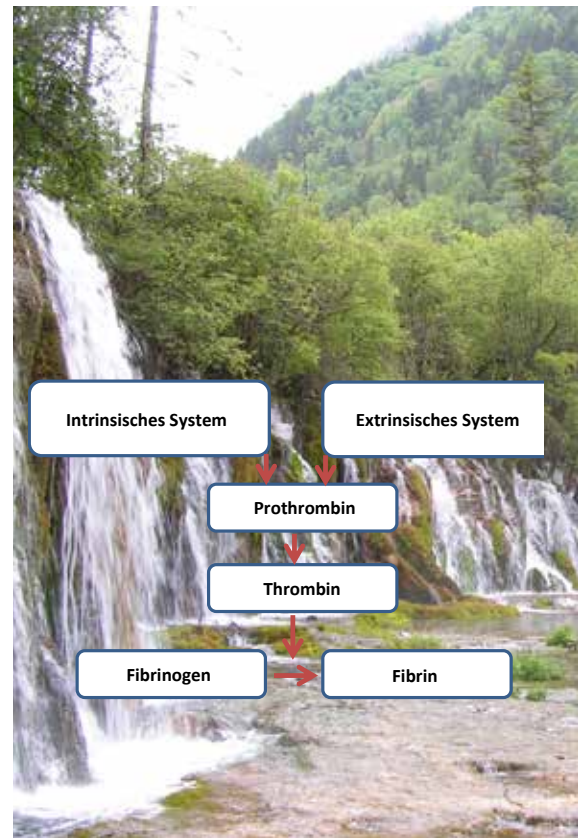


Abbildung 1: Kaskadenmodell der plasmatischen Gerinnung

Hämostase: Überblick

In wörtlicher Übersetzung bedeutet Hämostase „zum Stillstand kommendes Blut“. Die Hämostase stellt einen grundlegenden biologischen Schutzmechanismus dar, mit dem Ziel, eine verletzte Gefäßintegrität abzudichten und den Blutaustritt zu begrenzen.

Abweichungen in der Hämostase sind pathologisch: Ungenügende Hämostase bedeutet Blutung und Hämostase zum falschen Zeitpunkt und/oder am falschen Ort bedeutet Thrombose. Bereits zum Beginn des 20. Jahrhunderts wurde die zentrale Reaktion der plasmatischen Gerinnung mit der durch Thrombin (Gerinnungsfaktor IIa) vermittelten Umwandlung des löslichen Plasmaproteins Fibrinogen (Gerinnungsfaktor I) in das unlösliche Fibrin erkannt. Das Kaskaden- oder Wasserfall-ähnliche Zusammenspiel zahlreicher Gerinnungsfaktoren (Abbildung 1) wurde in den darauffolgenden Jahrzehnten aufgeklärt und führte zu der Erkenntnis, dass es sich um ein komplexes System sich gegenseitig aktivierender proteolytischer Enzyme (Proteasen) handelt (Abbildung 2), allerdings mit bemerkenswerten Ausnahmen. Die Gerinnungsfaktoren V und VIII zeigen keine proteolytische Aktivität, sondern agieren als Akzeleratoren der Gerinnung. Weiterhin ist der Gerinnungsfaktor XIII der einzige Gerinnungsfaktor, der mit der Quervernetzung des Fibrins biologische Strukturen zusammenfügt, statt diese proteolytisch zu spalten.

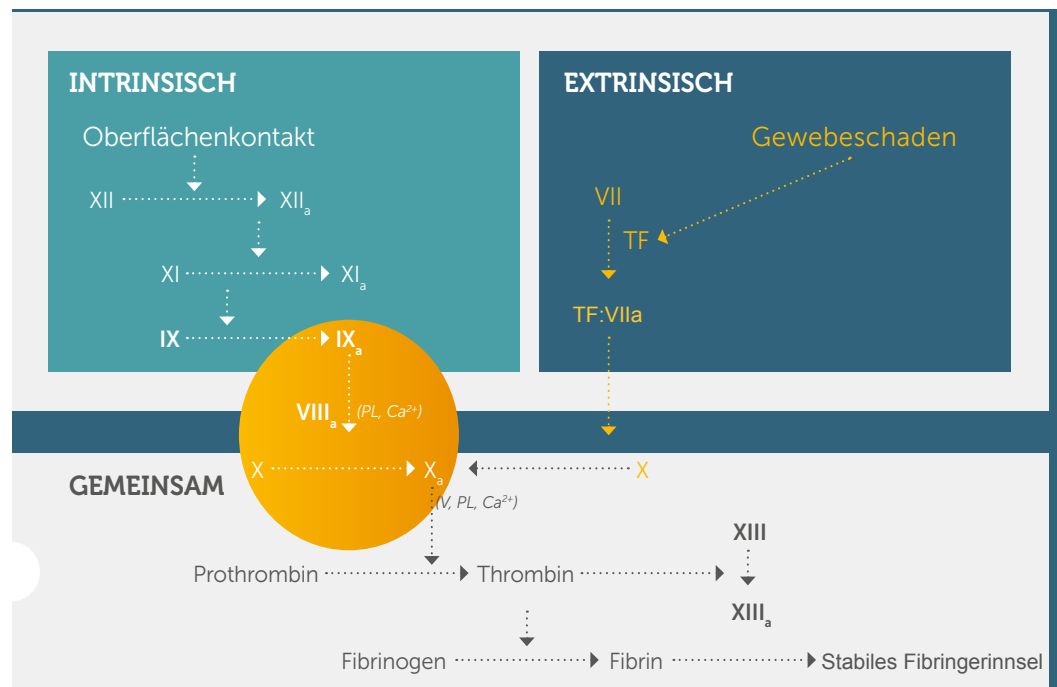
Hämostase bei Wirbellosen

Wirbellose Tiere (Invertebrata) sind vielzellige Tiere ohne Wirbelsäule und machen mit ca. 95% den Großteil aller Tierarten aus. Dazu gehören alle Weichtiere wie Schnecken und Muscheln, Krebstiere, Würmer, Insekten und Spinnentiere. Stammesgeschichtlich handelt es sich um frühe Arten und erste Motive von Schutzmechanismen, die der Integritäterhaltung nach Verletzung dienen, sind bereits angelegt. So sind die Innenräume der Seeigel durch mit Hämolymphe gefüllte Hohlräume gegliedert. Wird ein Innenraum verletzt, kommt es zu interzellulären Adhäsionsphänomenen, was durch das Protein Amassin kalziumabhängig vermittelt wird. Auf diese Art und Weise wird eine „Wunde“ abgedichtet, die Integrität des verletzten Hohlraumes erhalten und der Eintritt von Mikroorganismen verhindert. Beim Pfeilschwanzkrebs (*Limulus polyphemus*) kommt es bei Kontakt mit Endotoxin zur Umwandlung des löslichen Proteins Coagulogen in das unlösliche Coagulin. Dieser zentralen Reaktion liegt eine Kaskadenreaktion mit mehreren beteiligten Faktoren zugrunde, und das entstehende Coagulin wird enzymatisch quervernetzt und stabilisiert. Die Aufklärung dieser Mechanismen ist die Grundlage eines Laborverfahrens zum Endotoxin-Nachweis und hat so praktische Bedeutung erlangt. In der evolutionsbiologischen Betrachtung ist die Anlage komplexer Reaktionsfolgen bemerkenswert, die wiederum



PD Dr. med. Michael Steiner

Abbildung 2:
Die verschiedenen Gerinnungs-
faktoren sind inaktiv und aktivie-
ren sich bei verletzter Gefäßin-
tegrität gegenseitig
(Gerinnungskaskade).



der Integritäterhaltung und der Abwehr von Mikroorganismen dient. Krebstiere zeigen ein einfacheres System ohne proteolytische Kaskade und ein gerinnbares Lipoprotein wird kalziumabhängig durch ein Enzym quervernetzt, das dem Gerinnungsfaktor XIII ähnelt. Bei Wirbellosen wird ein im Ergebnis identisches biologisches Phänomen (lokalisiertes Gel im Plasma) auf unterschiedliche Art und Weise realisiert. Diese frühe Hämostase hat neben der Integritäterhaltung lebenswichtige Querverbindungen zur Immunität, indem der Eintritt von Mikroorganismen verhindert wird. Einzelne strukturelle Motive und Reaktionsfolgen der höher entwickelten Hämostase sind bereits vorhanden.

Hämostase bei Wirbeltieren

Die ersten Wirbeltiere sind vor ca. 480 Millionen Jahren entstanden und Fossilienbefunde legen nahe, dass sie den Fischen ähnelten. Etwa 120 Millionen Jahre später entwickelten sich im Wasser die Amphibien und mit der Kiemen-Lungen-Atmung konnten die Amphibien auch an Land überleben. Aus den Amphibien entwickelten sich die Reptilien. Dem Zeitalter der Dinosaurier folgten die Säugetiere, die sich aus den Reptilien entwickelten. Zu den Wirbeltieren gehören die fünf Tierklassen Säugetiere, Vögel, Fische, Amphibien und Reptilien. Der Hämostase kommt bei einem geschlossenen Blutkreislauf bzw. Herz-Kreislauf-System eine zentrale Rolle als Schutzmechanismus zu. Für die evolutionsbiologische Aufklärung der Hämostase werden bevorzugt Modellorganismen ausgewählt, die im Sinne „lebender Fossilien“ Einblicke in die frühe Evolution bei stammesgeschichtlich basalen Wirbeltieren gestatten. Bei-

spielhaft ist das Gerinnungssystem bei den Knorpelfischen (Neunaugen) detailliert bekannt und zeigt eine einfache Gerinnungskaskade mit aktivierenden Reaktionen (Gerinnungsfaktoren V und VII), Bildung des aktivierten Faktors X, Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin und Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin. Es fehlen die Gerinnungsfaktoren VIII und IX sowie die Kontaktfaktoren des intrinsischen Systems. Bei den Knochenfischen liegt die Kaskade mit den Gerinnungsfaktoren VIII und IX ergänzt vor, während die Kontaktfaktoren weiter fehlen. Vergleichende Untersuchungen der beteiligten Faktoren wurden initial mit biochemischen Methoden und zunehmend mit den Fortschritten molekularbiologischer Verfahren (Genidentifizierung und -sequenzierung) und bioinformatischer Auswertungen (Homologie-Analysen) möglich und haben zu detaillierten Erkenntnissen geführt. Einzelne Aspekte sind überraschend, so die Integration des Gerinnungsfaktors XII in die plasmatische Gerinnung, der später bei den Vögeln vor etwa 230 Millionen Jahren wieder verloren ging. Auch heute ist das Verständnis zum Gerinnungsfaktor XII unvollständig, wie die möglichen Konsequenzen zum Faktor XII-Mangel beim Menschen zeigen (Thrombose- und/oder Blutungsgefährdung bzw. Neutralität in der Ausprägung). Stammesgeschichtlich jüngere Ergänzungen in der Gerinnungskaskade betreffen die Kontaktfaktoren XI und Präkallikrein vor etwa 100 Millionen Jahren. Die Evolution der Hämostase bei den Wirbeltieren vollzog sich schrittweise und initial einfache Abläufe und Reaktionsfolgen wurden zunehmend komplexer (Abbildung 3). Im Zeitalter der Genomdatenbanken sind detaillierte rekonstruierende Analysen zur Evolutionsbiologie der Hämostase möglich.



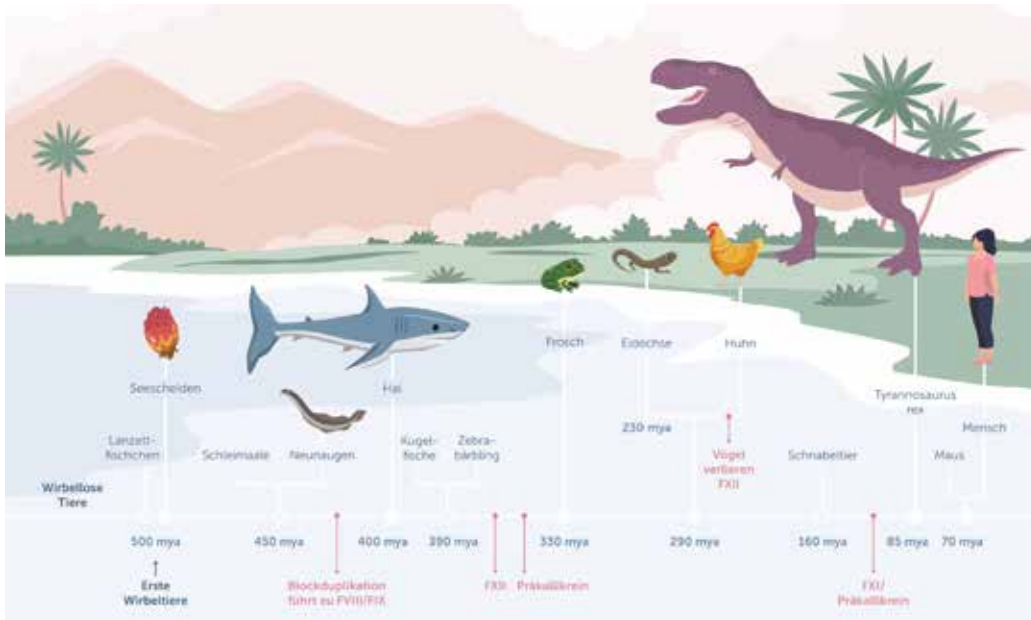


Abbildung 3:
Evolutiongeschichte der
plasmatischen Gerinnung.

Genduplikation und „neue Gerinnungsfaktoren“

Als entscheidender Mechanismus der Evolution gilt die Genduplikation, mit der eine dauerhafte Verdopplung bis Vervielfachung einzelner Gene oder Gengruppen mit anschließender getrennter Entwicklung beschrieben wird. Die 2R-Hypothese geht bei den Wirbeltieren von einer zweifachen, vollständigen Genomduplikation aus, womit das genetische Material für weitreichende neue Proteine vorlag. Das lässt sich mit zahlreichen, auch im menschlichen Genom vorhandenen, Pseudogenen belegen, die funktionell nicht aktiv sind. Mit der Genduplikation läuft in der Evolution ein „molekulares Dominospiel“ ab, das mögliche und vorteilhafte Varianten favorisiert (natürliche Selektion) und neutrale und negative Kombinationen verwirft. Funktionell neue Gene können so entstehen (Neofunktionalisierung) bzw. das Spektrum der ursprünglichen Genaktivität kann erweitert werden (Subfunktionalisierung). In der vereinfachten Darstellung entstehen neue Proteine aus alten Proteinen und viele strukturelle Querverbindungen der Gerinnungsfaktoren zu Proteinen des Eisenstoffwechsels oder zu Strukturen der Immunität sind auffällig. Die zunehmende Komplexität des plasmatischen Gerinnungssystems als eine Abfolge proteolytischer Reaktionen ist kein Einzelfall, wie deutliche Ähnlichkeiten mit dem Komplementsystem zeigen.

Die ersten Wirbeltiere zeigten vor ca. 480 Millionen Jahren bereits ein vereinfacht angelegtes plasmatisches Gerinnungssystem. Genduplikationen führten zu „neuen Faktoren“ (u. a. Faktor VIII und IX) und einer zunehmend komplexen Gerinnungskaskade, wie sie bei Säugetieren vorliegt.

Molekulares Verständnis der Hämostase

Untersuchungen zur Evolution der Hämostase sind nicht ausschließlich ein akademisches Betätigungsfeld, das die eingangs beschriebenen Fragen nach der Zweckmäßigkeit von Struktur und Funktion der Organismen und die Phylogenie inklusive der Evolutionsfaktoren beantworten soll. Ein detailliertes molekulares Verständnis der Hämostase ist eine wesentliche Grundlage, um Abweichungen von der physiologischen Funktion der Hämostase zu verstehen, z. B. bei Blutung (ungenügende Hämostase) oder Thrombose (Hämostase am falschen Ort und/oder zur falschen Zeit). Evolutionär jüngere Ereignisse begegnen uns täglich in der Humanmedizin, so u. a. eine Punktmutation im Gerinnungsfaktor V (Faktor-V-Leiden-Mutation), die zu einer „Übergerinnbarkeit“ führt. Dieses biologische Motiv war bei der Entstehung sicher vorteilhaft, da Blutungen effektiv kontrolliert wurden (z. B. Männer mit Verletzungen bei der Jagd oder im Kampf, Frauen unter der Geburt). In der Neuzeit bewerten wir diese Genvariante dagegen als nachteilig im Sinne einer Thromboseneigung. Die strukturelle und funktionelle Aufklärung der Evolution der Hämostase kann mit der Identifizierung stammesgeschichtlich erhaltener biologischer Motive wichtige Impulse für die forschende Industrie geben, um „perfekte“ Strukturen als Medikamente zu entwickeln. Die „Sieger der Evolution“ sind wertvolle Modelle für das Design innovativer Behandlungsansätze. Beispielhaft sei die extrem effiziente Wundheilung beim Hai erwähnt, der auch nach großflächiger Verletzung im tiefen Meereswasser bei niedriger Temperatur und hohem Druck nicht nur eine Blutstillung realisiert, sondern in kurzer Zeit eine vollständige Wundheilung zeigt. „Der Natur über die Schulter schauen“ und die beteiligten Strukturen zu verstehen und nachzuvollziehen, bietet großes therapeutisches Potential für die Humanmedizin.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ PD Dr. med. Michael Steiner
Medizinisches Labor Rostock
Südring 81
18059 Rostock
www.labormedicus.de

■ Weitere Informationen:
Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Fraunhoferstr. 9a
82152 Martinsried
<http://sobi-deutschland.de>

Historie der Hämophilietherapie

Die Hämophilie ist eine seltene genetisch bedingte Erkrankung, bei der die Gerinnungsfähigkeit des Blutes aufgrund fehlender oder reduzierter Gerinnungsfaktoren beeinträchtigt ist. Betroffene Patienten leiden unter möglicherweise lebensbedrohlichen Blutungsepisoden, verbunden mit Schmerzen und irreversiblen Gelenkschäden. Erst seit den 1960-Jahren stehen Therapieoptionen für dieses schwere Blutungsleiden zur Verfügung.

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die bereits im Talmud erwähnte Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar.

Bei der klassischen Hämophilie werden zwei Formen unterschieden: Als Hämophilie A wird ein Mangel an Faktor VIII definiert, der Mangel an FIX führt zur Hämophilie B. Beide Faktoren sind Bestandteile der sogenannten „Gerinnungskaskade“.

Die Symptomatik ist abhängig vom Schweregrad der Erkrankung. Schwerere Verläufe präsentieren sich mit verlängerten und ungewöhnlich starken Blutungen nach Traumata (Verletzungen) oder operativen Eingriffen. Darüber hinaus können bei diesen Patienten auch Spontanblutungen auftreten. Typisch sind Hämatome, Gelenkeinblutungen und andere innere Blutungen.

Noch bis in die 1960er-Jahre war ein normales Leben für Menschen, die an der schweren Verlaufsform der Hämophilie litten, kaum möglich. Einblutungen in Gelenke und Muskulatur führten zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen und regelhafter Hospitalisierung.

Erst Ende der 1960er-Jahre standen aus Plasma hergestellte Gerinnungsfaktorkonzentrate zur Prophylaxe und Therapie betroffener Patienten zur Verfügung, die ab den 1970er-Jahren nicht mehr im Krankenhaus verabreicht werden mussten, sondern von den Betroffenen im Rahmen der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter“ selbst injiziert werden konnten. In den 1990er-Jahren kamen erstmals gentechnisch hergestellte Faktorkonzentrate auf den Markt. Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten und der sogenannten „Non-Faktor-Therapie“, zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte EHL-Faktorprodukte (Extended-Half-Life) angewendet. Durch den Einsatz von Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann durch höhere Faktor-Talspiegel noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden. Daneben wird intensiv an neuen Medikamenten geforscht, die die Gerinnungssituation der Patienten stabil halten sollen wie beispielsweise die Inhibierung von Antithrombin III, TFPI-Inhibitoren, Weiterentwicklung von FVIII-Mimetika (bispezifische Antikörper), Gentherapien für Hämophilie A und B und ein neuartiges EHL-FVIII-Faktorprodukt mit einer innovativen Technologie zur Überwindung der VWF-abhängigen Halbwertszeitbeschränkung mit Halbwertszeiten von zum Teil über 47 Stunden.

Moderne Wirkstoffe und wissenschaftliche Forschung führ-



Dr. med.
Georg Goldmann

Informationen

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

Chronik der Hämophilie-Therapie

■ 2. Jh. v. Chr.:

Erste Erwähnung der Hämophilie im babylonischen Talmud. Hier verfügte der Patriarch Rabi Judah, dass der dritte Sohn einer Frau, deren beiden ersten Söhne nach der rituellen Beschneidung verblutet waren, nicht mehr beschnitten werden durfte.

■ 10. Jh. n. Chr.:

Der islamische Arzt Abul Qasim al-Zahrawi („Albucasis“, 936–1013) beschreibt in seinem medizinischen Handbuch „Al-Tasrif“ die Möglichkeit bei häufiger familiärer Blutungsneigung, Wunden gezielt zu verglühen, was einer heutigen Elektrokoagulation entsprechen würde.

■ 1840:

James Blundell berichtet im Lancet von der Durchführung der ersten erfolgreichen Vollbluttransfusion bei einem elfjährigen Jungen. Aufgrund der häufigen lebensbedrohlichen Unverträglichkeiten bei der Blutübertragung (die unterschiedlichen Blutgruppen waren zu dieser Zeit noch nicht bekannt) wurde nur in Notfällen transfundiert.

■ 1900:

Karl Landsteiner entdeckt die drei menschlichen Blutgruppen A, B und C – später O genannt – und ermöglicht dadurch einen Verträglichkeitstest des Blutes beim Empfänger durchzuführen. Davor waren rund 50 % aller Patienten bei einer Transfusion gestorben.

■ 1937:

Patek und Taylor identifizieren die Hämophilie A als Faktor-VIII-Mangel.

■ Bis in die 1950er Jahre:

Einzige Möglichkeit der Substitutionstherapie im Blutungsfall mittels Vollblut-, oder Plasma-Infusionen.

■ 1950er Jahre:

Edwin J. Cohn entwickelte die sogenannte „Cohn-Fraktion“ ein Eiweißgemisch, das auch Faktor VIII enthielt und aus menschlichem Plasma durch Zugabe von Alkohol gewonnen wurde.

■ 1952:

Abgrenzung der Hämophilie B (Faktor-IX-Mangel) durch Biggs et al.

■ 1963:

Judith Graham Pool gelingt der Durchbruch in der Hämophilie-Therapie. Pool fand heraus, dass sich Faktor-VIII-Protein als Kryopräzipitat aus gefrorenem menschlichem Plasma gewinnen ließ. Ihre Entdeckung führte 1966 zum ersten konzentrierten Faktor-VIII-Medikament. Eine stundenlange Infusion von Cohn-Fraktion war nicht mehr nötig. Der Faktor konnte erstmals auch vorbeugend also prophylaktisch eingesetzt werden, was zu einer deutlich verbesserten Lebenssituation der Bluter führte.

■ 1968:

Erste Therapie mit plasmatischem Faktor-VIII-Konzentrat

■ 1970er Jahre:

Nach internationalem Vorbild wird in Deutschland die sogenannte ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung der Hämophilie begonnen. Patienten bzw. deren Angehörige erlernten die venöse Punktion, erhielten Faktorkonzentrate zur Heimbehandlung und waren dadurch in der Lage sich selbständig im Falle eines Blutungsereignisses, später auch prophylaktisch, Gerinnungsfaktor zu substituieren.

■ 1992:

Erstes gentechnisch hergestelltes Faktor-VIII-Konzentrat kommt auf den Markt

■ 2015:

Markteinführung des ersten Halbwertszeit-verlängerten Faktor-VIII-Präparates mittels Proteinfusionstechnologie.

■ 2018/2019:

Zulassung des bispezifischen monoklonalen Antikörpers als erste Non-Faktor-Therapie für die schwere Hämophilie A in Europa.

■ 2022/2023:

Zulassung der Gentherapie für die schwere Hämophilie A (2022) und schwere und mittelschwere Hämophilie B (2023).

ten zu einem erheblichen Anstieg der Lebensqualität und der Lebenserwartung von Hämophilie-Patienten.

Eine adäquate Prophylaxe und Therapie durch die Substitution des fehlenden bzw. defekten Gerinnungsfaktors ermöglichen Betroffenen heutzutage ein nahezu beschwerdefreies Leben.

Chronische Blepharitis mit Fokus Demodex-Blepharitis

Die Demodex-assoziierte Blepharitis (okuläre Demodikose) mit möglicher sekundärer Entzündung der Augenoberfläche ist eine häufige, unterdiagnostizierte Erkrankung. Die Demodex-Blepharitis sollte bei der Diagnose und Behandlung von Entzündungen des vorderen Augenabschnitts als eine wichtige Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden.

Einleitung

Die Demodex-Milbe ist eine achtfüßige, längliche, mikroskopisch transparente Haarbalgmilbe. Der Parasit lässt sich in zwei Formen unterteilen: Demodex folliculorum (0,3-0,4 mm groß), nistet sich einzeln oder in Gruppen in den Haar- und Wimpernfollikeln, vor allem am Wimpernansatz ein, und Demodex brevis (0,2-0,3 mm), welche sich bevorzugt einzeln in Meibom- und Talgdrüsen (Zeiss-Drüsen) der Lider und Wimpern ansiedelt.

Die Demodex-Milben sind in der erwachsenen Bevölkerung weit verbreitet, wobei der größte Befall im Gesicht (Augenlider, Augenbrauen, Stirn, Wangen- und Nasenbereich) zu verzeichnen ist. Demodex-Milben kommen auch in der Mund-, Brust-, Achsel- und Schamgegend vor. Ob die Milbe durch Körperkontakt übertragen wird, ist nicht bekannt.

Ein Demodex-Befall kann eine Blepharitis verursachen, welche häufig mit einer sekundären Reizung der Augenoberfläche einhergeht. Die Demodex-Milben wurden jedoch auch auf den Augenlidern von Patienten ohne Blepharitis gefunden und führen nicht immer zu einer Entzündungsreaktion. Eine Blepharitis tritt in der Regel beidseitig und symmetrisch auf und es ist bekannt, dass Umweltfaktoren, Bakterien und Toxine, Viren und andere Parasiten eine Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen können. Die Symptome einer chronischen Demodex-Blepharitis sind relativ unspezifisch und ähneln einer bakteriellen, viralen oder allergischen Blepharitis.

Prävalenz

Der Demodex-Befall der Augenlider ist bei älteren Menschen sehr häufig, bei Säuglingen und Kindern jedoch ungewöhnlich. Es sind mehr als 80 % der über 60-Jährigen betroffen. Dies kann mit strukturellen Veränderungen des Lidrandes und einer verminderten Barrierefunktion aufgrund der Hautalterung zusammenhängen. Zusätzlich zur geschwächten Hautstruktur bei älteren Menschen könnten das schwächer werdende Immunsystem und die erhöhte Talgmenge im Alter mögliche Erklärungen darstellen.

In jüngeren Bevölkerungsgruppen ist die Demodex-Prävalenz mit 2 - 27 % deutlich niedriger. Die Demodex-Blepharitis zeigt keinen Geschlechter-Unterschied. Bei Patienten mit chronischer Blepharitis konnte in den warmen Monaten eine höhere Prävalenz von Milben beobachtet werden.

Pathogenese

Demodex folliculorum und Demodex brevis können zahlreiche Pathologien der Augenoberfläche auslösen. Hierzu zählen die anteriore (=vordere) Blepharitis und die posteriore (=hintere) Blepharitis. Die anteriore Blepharitis betrifft besonders die Haarwurzeln der Wimpern und die posteriore Blepharitis ist charakterisiert durch eine Meibom-Drüsen-Dysfunktion (MDD). Das Ausmaß des Demodex-Befalls und Funktionsstörungen der Meibom-Drüsen scheinen zusammenzuhängen, wobei die Intensität des Demodex-Befalls mit dem Schweregrad der MDD in Verbindung gebracht werden kann.

Die spezifische Rolle, die die Milben bei der Blepharitis spielen, ist jedoch nicht vollends geklärt. Es werden sowohl eine Transportfunktion für Bakterien als auch eine lokale Irritationswirkung diskutiert. Der Lebenszyklus von Demodex-Milben dauert zwischen 14 und 18 Tagen. Die Milben fühlen sich insbesondere in einer feuchten und dunklen Umgebung wohl.

Risikofaktoren

Unter bestimmten Bedingungen (z. B. bei Immunschwäche oder Immunsuppression) kann die übermäßige Vermehrung von Demodex-Milben die intakte Lidhaut gefährden.

Zu weiteren Risikofaktoren für eine Demodex-Blepharitis zählen Rosazea, Diabetes und zunehmendes Alter. Auch Stress, höherer Alkoholkonsum, stärkere Sonneneinstrahlung und Rauchen gelten als prädisponierende Faktoren.



Dr. med. Klara Charlotte Borgardts



Abbildung 1: Verkrustete Wimpernkranze im Bereich der Wimpernbasis der Oberlidkante mit typischen Kollaretten

(Copyright Universitätsklinikum Düsseldorf)

Symptome

Bei starkem Milben-Befall kommt es an den Wimpern zur Bildung von Milbennestern.

Liegt eine Blepharitis vor, die häufig chronisch ist, so können betroffene Patienten über Juckreiz und brennende, gerötete Augenlider mit Krustenbildung und Wimpernausfall klagen. Die Symptome der Demodex-Blepharitis und der Erkrankung des trockenen Auges (Keratokonjunktivitis sicca) überschneiden sich erheblich. Ein gestörter Tränenfilm könnte die Bedingungen für einen Demodex-Milben-Befall begünstigen. Wie bei anderen Lidrand- und Augenoberflächenenerkrankungen ist Trockenheit das häufigste Symptom im Zusammenhang mit einer Demodex-Blepharitis.

Weitere Symptome einer chronischen Demodex-assoziierten Blepharitis mit trockener Augenoberfläche können beispielsweise ein Fremdkörpergefühl, Lichtempfindlichkeit, Tränenfluss und eine verschwommene Sicht sein.

Der Juckreiz tritt oft schubweise auf und kann parallel zur Eiablage und im Zusammenhang mit der Milbenaktivität auftreten, die nachts und am frühen Morgen am größten ist.

Diagnosestellung

Die Diagnose wird maßgeblich anhand klinischer Befunde gestellt. Dabei sollte die chronische Demodex-assoziierte Blepharitis besonders bei symptomatischen Patienten, die auf die bisherige Be-

handlung anderer Erkrankungen des vorderen Augenabschnitts nicht ansprechen, in Betracht gezogen werden.

Zu den klinischen Anzeichen eines Demodex-Befalls gehören Absonderungen, die einen zylindrischen Kragen um die Basis des Wimpernfollikels bilden und sich am Wimpernansatz konzentrieren. Sie werden auch als pathognomonische „Kollaretten“ bezeichnet (Abb. 1).

Weitere klinische Anzeichen sind Wimpernstörungen wie Trichiasis (fehlerhafte Ausrichtung der Wimpern), Distichiasis (kleine Härchen aus den Ausführungsgängen der Meibom-Drüsen am Lidrand), Madarosis (Wimpernverlust) und gerötete Lidränder.

Tote Milbenbestandteile können sich im Bereich verkrusteter Lidkanten befinden.

Die Diagnose der okulären Demodikose wird durch die Milben-Freilegung auf epilierten oder rotierten Wimpern bestätigt. Die Parasiten lassen sich am besten betrachten, nachdem das Lid mit einem feuchten Wattestäbchen abgerieben wurde, die Wimpern in einem Tropfen Kochsalzlösung auf einem Objektträger platziert und unter dem Mikroskop untersucht werden (Abb. 2). Der Nachweis von Demodex-Milben durch die Extraktion von Wimpern hat den Vorteil, dass es sich um eine einfache und effiziente Methode mit minimalen Beschwerden für die Patienten handelt.

Neben der Wimpernepilation mit anschließender mikroskopischer Betrachtung kann zur Diagnosestellung auch eine konfokale in-vivo-Mikroskopie oder eine in-vivo-Lichtmikroskopie durchgeführt werden. Hierbei können in der klinischen Praxis die Milben durch die Verwendung verschiedener Vergrößerungen und die richtige Einstellung der Fokusebene mithilfe einer Spaltlampe identifiziert werden.

Eine Standardisierung der verwendeten Technik liegt noch nicht vor, wobei die Visualisierung an der Spaltlampe im Vergleich zur mikroskopischen Diagnostik als genauer eingeschätzt wird, vermutlich, weil bei der Epilation Milben verloren gehen können.

Es ist außerdem unklar, welche Anzahl von Milben als normaler Befall gewertet werden kann und ab welcher Milben-Anzahl eine symptomatische Blepharitis wahrscheinlich ist.

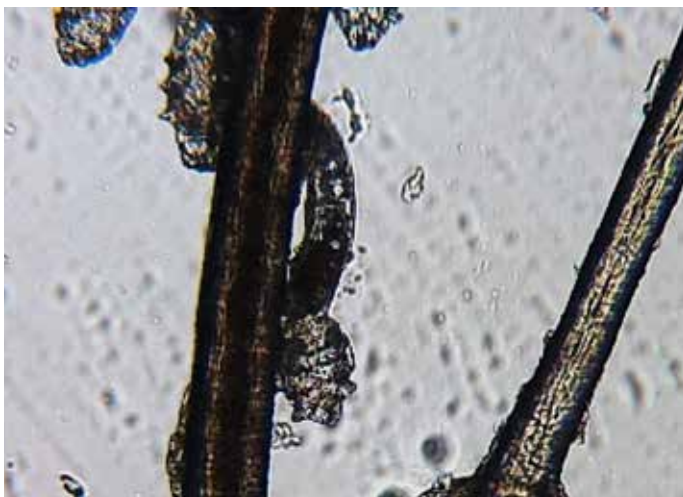
Therapieoptionen

Eines der Hauptziele bei der Behandlung der Demodex-assoziierten Blepharitis ist die Reduktion der parasitären Überbesiedelung der Augenlider und Wimpern. Die Patienten müssen verstehen, dass eine langfristige Lidrandhygiene dringend erforderlich ist, um die Demodex-bedingten Beschwerden dauerhaft zu minimieren. Die Behandlung sollte individuell und dem klinischen Zustand angepasst sein.

Es wurden neben der Lidrandpflege diverse weitere Therapieoptionen vorgeschlagen und für viele der Präparate wurde eine mögliche Wirksamkeit zur Demodex-Reduktion nachgewiesen. Aufgrund der lokalen Wirksamkeit und einem geringeren Spekt-

Abbildung 2: Darstellung von Demodex-Milben im Bereich des Wimpernschaftes einer epilierten Wimper mithilfe eines Objektträgers und eines Mikroskops

(Copyright Universitätsklinikum Düsseldorf)



rum möglicher Nebenwirkungen ist primär eine lokale der systemischen Ivermectin- oder Metronidazol-Therapie vorzuziehen. Eine antiparasitäre, lokale Erstlinienbehandlung sollte in Verbindung mit der üblichen Lidhygiene ein- bis zweimal täglich über einen Zeitraum von ein bis drei Monaten erfolgen.

Topische Behandlungen

Die Behandlung besteht in erster Linie aus einer adäquaten, regelmäßigen und dauerhaften Lidkantenreinigung. Diese kann mit einer Kombination aus einer Lidkantensäuberung mit einer speziellen Bürste oder einem Watte-Applikator und Lidschaum erfolgen. Hiermit werden Ablagerungen auf der Oberfläche der Augenlider und Wimpern entfernt. Die Wirksamkeit der Lidkantensäuberung kann jedoch von mehreren Faktoren abhängen, wie z. B. einer angemessenen Anleitung, der Therapietreue der Patienten und dem Schweregrad der Blepharitis.

Teebaumöl und seine Derivate weisen akarizide Eigenschaften und ein breites Spektrum an antimikrobieller Aktivität auf. Das Teebaumöl ist eine natürliche Substanz mit sehr guter Verträglichkeit und nur leichten Reizungsreaktionen. Terpinen-4-ol ist ein Bestandteil des Teebaumöls und eine einmalige, tägliche Anwendung von Terpinen-4-ol imprägnierten Lidtüchern über 28 Tage führt zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome und klinischen Befunde sowie zu einer Verringerung der Milbenzahl. In Deutschland sind diese unkonservierten Tücher zur täglichen Augenlidhygiene bei Demodex-Befall erhältlich, die je nach Befund und Symptomatik ein- bis zweimal täglich angewendet werden sollten.

Eine lokale Applikation mit Pilocarpin-Gel und Metronidazol-Salbe zusammen mit einer regelmäßigen Lidrandhygiene werden als wirksame Behandlungsoption beschrieben. Auch Ivermectin und Ivermectin-Metronidazol in Kombination mit einer regelmäßigen Lidrandhygiene gelten als vielversprechender Therapieansatz mit zufriedenstellender Wirksamkeit und gutem Sicherheitsprofil.

Intensiv gepulstes Licht (IPL) wurde als ergänzendes Verfahren zur Behandlung der okulären Demodikose vorgeschlagen. Neben der traditionellen Pharmakotherapie hat die IPL-Therapie eine ausreichende Wirksamkeit und Sicherheit gezeigt und kann als Behandlungsoption der Demodex-Blepharitis in Betracht gezogen werden.

Systemische Behandlungen

Es gibt keine offizielle Empfehlung für eine systemische Behandlung bei Demodex-Befall.

Ivermectin ist ein Arzneimittel gegen Parasiten und wirkt vielseitig, wie beispielsweise gegen Würmer, Insekten und Viren sowie als Malaria-Mittel, Krebsmittel, Entzündungshemmer und Bakterienbekämpfungsmittel. Sowohl systemisch als auch topisch angewendetes Ivermectin hat eine Wirksamkeit gegen Demodex gezeigt, wobei mögliche Nebenwirkungen stets berücksichtigt werden soll-

ten. Metronidazol ist ein Antibiotikum mit einem noch unklaren Wirkungsmechanismus auf Parasiten wie Demodex-Milben.

Im Rahmen systemischer Behandlungen treten Nebenwirkungen deutlich häufiger auf als bei lokalen Therapien. Zu schwerwiegenden, seltenen Komplikationen zählen unter anderem allergische Reaktionen, Tachykardie, Hypotonie, Gelenkbeschwerden, Wassereinlagerungen, eine erhöhte Blutungsneigung und Bauchschmerzen.

Eine systemische Therapie sollte daher schwerwiegenden oder therapierefraktären Fällen vorbehalten bleiben. Als schwerwiegend gelten Komplikationen wie eine Hornhautentzündung, Hornhautgeschwüre, starker Juckreiz mit Hautläsionen und Lidfehlstellungen mit Hornhautläsionen. Eine systemische Behandlung mit Ivermectin oder Metronidazol kann dann in Verbindung mit lokalen Behandlungen als Zweitlinientherapie in Erwägung gezogen werden.

Ausblick

Da Mikroskope zur Identifikation der Demodex-Milben bei chronischer Blepharitis nicht immer verfügbar und nicht kosteneffizient sind, wurde eine Untersuchungsmethode mithilfe einer Smartphone-Kamera und einer doppelasphärischen, 78- oder 90-Dioptrien-Linse, welche mit durchsichtigem Klebeband am Smartphone befestigt wird, vorgeschlagen. Hierbei werden entsprechende Wimpern epiliert, auf einen Tisch gelegt und das Smartphone in einem Abstand von etwa acht Millimetern zur Wimpernwurzel platziert. Unmittelbar nach der Epilation wird mit dem Smartphone ein Video der sich bewegenden Milben aufgenommen, was den Patienten direkt gezeigt werden und zur Therapietreue motivieren kann. Diese Methode stellt ein einfaches, schnelles und für alle Augenärzte anwendbares diagnostisches Tool der Demodex-Blepharitis mit dem Nachteil einer geringeren Auflösung dar. Mithilfe zukünftiger, verbesserter Innovationen mit höher aufgelösten Bildern könnten Demodex-Milben an den Lidkanten möglicherweise ohne Epilation abgebildet werden.

Fazit

Eine chronische Demodex-Blepharitis kann ein klinisch vielseitiges Bild aufweisen. Die Prävalenz ist mit dem Alter zunehmend. Da Demodex-Milben auch zu Hautveränderungen außerhalb der Augenlider führen können, nimmt die Erhebung der Krankengeschichte einen besonderen Stellenwert ein. Dazu sollte bei der Untersuchung der Augen immer der gesamte vordere Augenabschnitt betrachtet werden, da häufig sekundäre Entzündungen der Bindehaut und selten auch der Hornhaut vorliegen können. Die chronische Demodex-Blepharitis ist anhand einer Blickdiagnose möglich. Die Therapie erfolgt in Deutschland in der Regel mit Terpinen-4-ol-getränkten Tüchern und einer regelmäßigen Lidrandhygiene über mindestens vier Wochen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Klara Charlotte Borgardts, FEBO

Fachärztin für Augenheilkunde
Universitätsaugenklinik Düsseldorf
Moorenstr. 5

40225 Düsseldorf

<https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitute-zentren/klinik-fuer-augenheilkunde>

■ Weitere Informationen:
www.theapharma.de

Aktuelle Diagnostik und Therapie der Immunthrombozytopenie

Zusammenfassung Highlights aus dem ITP Expertenreport 2023

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine erworbene Thrombozytopenie, verursacht durch eine Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten. Eine ITP manifestiert sich primär in Form einer erhöhten Blutungsneigung. Die Komplexität dieser Erkrankung erfordert eine gründliche Untersuchung und Therapie, insbesondere unter Berücksichtigung neuer Studiendaten und Leitlinien.

Einleitung

Die Immunthrombozytopenie ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei der körpereigene Thrombozyten angegriffen und zerstört werden (Abb. 1). Dabei spielen verschiedene Pathomechanismen eine entscheidende Rolle. Dieser Prozess führt zu einer verminderten Anzahl von Blutplättchen, was mit einer erhöhten Blutungsneigung einhergeht. Eine ITP sollte nach internationaler Übereinkunft nur diagnostiziert werden, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/L$ liegt. Die Inzidenz liegt bei Erwachsenen bei etwa 0,2–0,4 Neuerkrankungen pro 10.000 Einwohner pro Jahr. Die Prävalenz beträgt 0,9–2,6 pro 10.000.

Es werden zwei Formen der ITP unterschieden: Bei der primären Immunthrombozytopenie handelt es sich um einen Mangel an Blutplättchen, der mit einer Blutungsneigung einhergeht und für den sich kein Auslöser finden lässt. Als sekundäre Immunthrombozytopenie werden alle Verlaufsformen definiert, bei denen die Auslöser bekannt sind, wie zum Beispiel Lymphome, Infektionen oder Medikamente. Erwachsene Patienten mit ITP, insbesondere bei persistierendem oder chronischem Verlauf, sollten auf eine Infektion mit *H. pylori* untersucht und bei positivem Nachweis behandelt werden. Ca. 80% der ITP-Erkrankungen sind primär, 20% sekundär.

Diagnostik und Klinik

Patienten mit ITP haben eine geringere Anzahl zirkulierender Thrombozyten, was das Risiko von Blutungskomplikationen erhöht. Es kann zu petechialen Blutungen, aber auch zu Sugillationen und Hämatomen kommen. Weitere Symptome sind Epistaxis und verlängerte

Nachblutung nach Verletzung. Im schweren Fall können auch ZNS-Blutungen oder andere innere Blutungen auftreten. Weiterhin beklagen ITP-Patienten häufig Erschöpfungssymptome (Fatigue) depressive und kognitive Störungen sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit.

Die Klassifikation der ITP erfolgt nach Schweregrad und Verlauf. Bei erwachsenen ITP-Patienten wird eine Orientierung an den WHO Blutungsgraden oder den National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events empfohlen.



Dr. med. Rosa Sonja Alesci

Die Diagnose der ITP gestaltet sich häufig herausfordernd, da es keine spezifischen klinischen Parameter oder Laborwerte gibt. Bei der ITP handelt es sich daher in erster Linie um eine Ausschlussdiagnose. Von Relevanz ist die Begutachtung des Blutausstriches. Eine Thrombotische Mikroangiopathie (TMA) ist eine wichtige Differentialdiagnose. Auch die Knochenmarkpunktion kann differentialdiagnostisch eingesetzt werden, um andere potentielle Erkrankungen auszuschließen. Myelodysplastische Syndrome und idiopathische Zytopenien unbestimmter Signifikanz (ICUS) können leicht mit einer ITP verwechselt werden, zumal diese Entitäten bei über 60-jährigen mit fast gleicher Inzidenz auftreten.

Die Auswirkungen von ITP auf die Lebensqualität der Betroffenen sind beträchtlich. Daher gewinnt die Berücksichtigung der Lebensqualität als wichtiger Endpunkt in klinischen Studien und bei der Therapieplanung zunehmend an Bedeutung. McMillan et al. haben in ihrer Studie die körperlichen und emotionalen Belastungen durch ITP analysiert und festgestellt, dass die Erkrankung die Arbeitsfähigkeit betroffener Patienten einschränken kann. Eine US-amerikanische Beobachtungsstudie, basierend auf dem SF-36 und dem I-WISH-Fragebogen, zeigt, dass die Lebensqualität bei Patienten mit chronischer ITP im Vergleich zu gesunden Personen, Diabetikern oder Arthritis-Patienten beeinträchtigt ist (Abb. 2). Neue Therapieoptionen können auch die Lebensqualität von ITP-Patienten steigern. In den letzten Jahren hat sich die Forschung intensiv mit neuen Therapieansätzen und deren Auswirkungen auf das Wohlbefinden der Patienten beschäftigt.

Neue Leitlinien: ITP-Expertenreport 2023

Die im ITP-Expertenreport 2023 von Matzdorff et al. vorgestellten Leitlinien reflektieren den aktuellen Wissensstand und bieten klare Handlungsempfehlungen für die Praxis. Die Leitlinien betonen die Bedeutung einer präzisen Diagnose, die oft eine Herausforderung darstellt, da ITP symptomatisch und variabel sein kann. Die individualisierte Therapie steht im Fokus, und die Berücksichtigung von Patientenpräferenzen spielt eine zunehmend wichtige Rolle in der Entscheidungsfindung. Studienergebnisse zeigen, dass ein tieferes Verständnis der zugrundeliegenden immunologischen Mechanismen dazu beitragen kann, maßgeschneiderte Therapieoptionen zu entwickeln.

Die Therapieindikation ist neben Blutungsneigung und Thrombozytenzahl auch vom Krankheitsstadium und Verlauf und weiteren patientenbezogenen Faktoren abhängig. Zur Erstlinientherapie werden bei erwachsenen ITP-Patienten in der Regel Corticosteroide eingesetzt. Für die zweite und dritte Therapielinie stehen unterschiedliche Therapieoptionen wie Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA), Immunsuppressiva, die Splenektomie und Spleen Tyrosine Kinase (SYK)-Inhibitoren zur Verfügung (siehe unten).

Corticosteroide werden heutzutage mit größerer Zurückhaltung verordnet. Dieser Paradigmenwechsel basiert u. a. auch auf den bekannten Nebenwirkungen unter längerfristiger Therapie (Abb. 3). Der ITP-Expertenreport 2023 von Matzdorff et al. hebt die Bedeutung einer individualisierten Behandlung hervor und stellt fest, dass die Verwendung von Cortison aufgrund seiner Nebenwirkungen und begrenzten Langzeitwirksamkeit kritisch überdacht werden sollte. Wenn eine akute Kontrolle der Thrombozytenzahlen erforderlich ist, können Corticosteroide weiterhin verabreicht werden, jedoch mit dem Ziel, raschere, langfristige Therapieoptionen zu initiieren.

Die Therapie der ITP hat sich in den letzten Jahren weiterentwickelt. Die Einführung neuer Therapieoptionen markiert einen wichtigen Fortschritt in der ITP-Behandlung, da moderne Wirkstoffe alternative Ansätze zur Stabilisierung der Thrombozyten bieten. Weiterhin können individuelle Bedürfnisse und Verträglichkeiten besser berücksichtigt werden und die Abhängigkeit von Corticosteroiden weiter reduziert werden. Die modernen pharmakologischen Entwicklungen repräsentieren einen vielversprechenden Ansatz für die personalisierte Medizin im Bereich der Immunthrombozytopenie.

Therapie-Flow (Abb. 4)

Initial (Erstlinientherapie) werden meistens Glucocorticoide eingesetzt. Glucocorticoide wirken immunsuppressiv und erreichen bei der Mehrzahl der Patienten einen Anstieg der Thrombozytenzahl. Ist mit der Erstlinienbehandlung keine ausreichende Remission erfolgt, wird die Zweitlinienbehandlung (Second-line) in Erwägung gezogen.

In der Second-line Therapie werden bevorzugt Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten z. B. Romiplostim, Avatrombopag und Eltrombopag und Spleen Tyrosine Kinase-Inhibitoren eingesetzt. TPO-RA wirken, indem sie den Thrombopoietin-Rezeptor stimulieren, was die Produktion von Blutplättchen anregt. Mehrere Studien haben relevante Ergebnisse in der Behandlung von ITP geliefert. Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Thrombozytenzahl stabil im Zielbereich hält und der Wirkstoff gut verträglich ist, wie in Langzeitanalysen und Switch-Studien belegt wurde. SYK-Inhibitoren spielen bei der Signaltransduktion, der Phagozytose und dem Abbau von Erythrozyten (Autoimmunhämolyse) und Thrombozyten (ITP) in der Milz eine wichtige Rolle. Aktuelle Studien zeigen, dass SYK-Inhibitoren bei der ITP gut wirksam sind. Zugelassen ist auch die Splenektomie in der Zweitlinienbehandlung. Diese wird jedoch nur noch in Einzelfällen angeraten.

In der Third-line Therapie werden verschiedene Immunsuppressiva zur Behandlung ausgewählt. Häufig wird Rituximab eingesetzt (im off-label use), da es zur Behandlung der ITP nicht zugelassen ist. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper, der gegen das CD20-Antigen auf B-Zellen gerichtet ist und der bei Patienten verwendet wird,

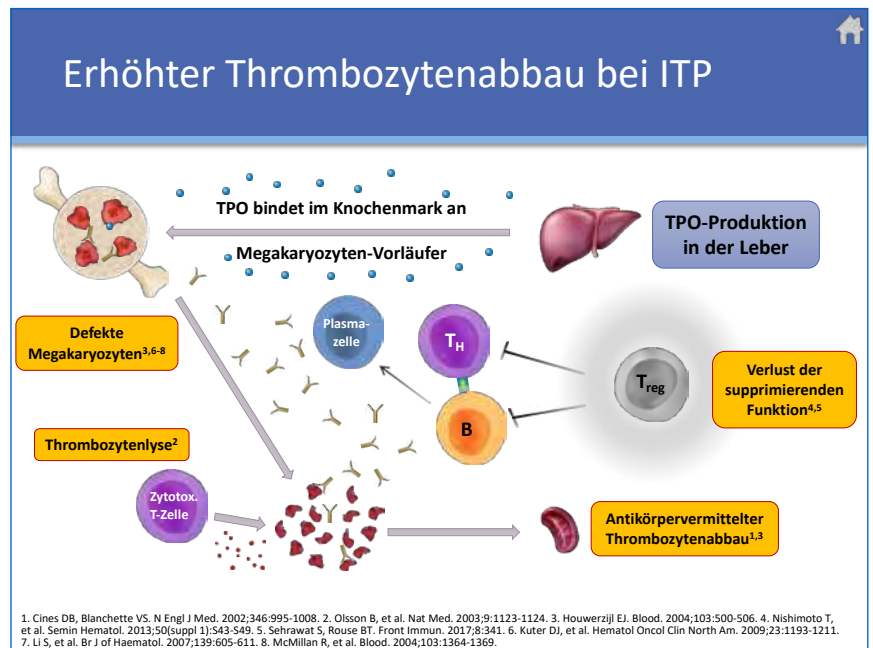


Abbildung 1

die nicht auf andere Therapieoptionen ansprechen. Neben den oben erwähnten Immunsuppressiva wird in der dritten Linie im Einzelfall auch Anti-Immunglobulin-D eingesetzt.

In letzter Zeit wird zunehmend eine Kombinationstherapie aus TPO-RA und SYK-Inhibitoren bei therapieresistenten Patienten verwendet.

Neue Wirkstoffe in der Pipeline

Auf den letzten Kongressen (ASH 2023, EHA 2023, DGHO etc.) wurden einige neue Therapieansätze vorgestellt, die aktuell in Studien untersucht werden:

Fusionsproteine: Einige Forschungsansätze konzentrieren sich auf die Entwicklung von Fusionsproteinen, die spezifisch auf immunologische

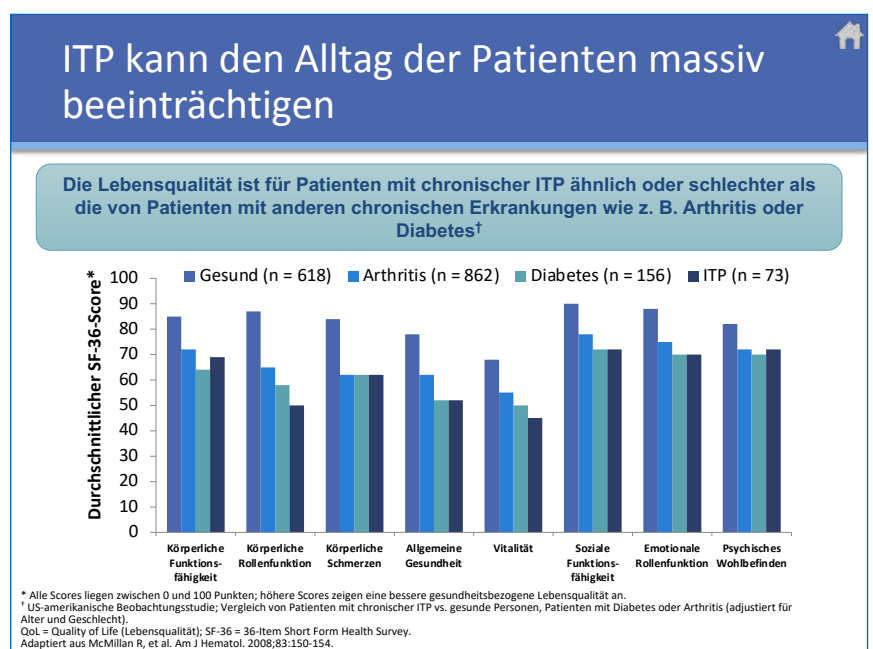


Abbildung 2

Nebenwirkungen von Kortikosteroiden und vorbeugende Maßnahmen

Nebenwirkungen	Vorbeugende Maßnahmen
Allgemein	Aufklärung über Nebenwirkungen und Therapiefahrplan mit Dauer und Dosis
Akne	
Blutdruckerhöhung	
Cushingoider Habitus (Mondgesicht)	
Dünne, atrophische Haut, Striae	
Erhöhungen der Blutzuckerwerte	Ernährungsberatung
Gewichtszunahme	Ernährungsberatung, Sport
Infektionen	Antibiotikagabe zur Infektionsprophylaxe i.d.R. nicht indiziert
Magenbeschwerden	Protektion Protonenpumpenhemmer
Muskelschwund	Sport
Osteoporose	Prophylaxe: 600-1000 E Vitamin D3/Tag und 1000 mg Kalzium/Tag
Schlaflosigkeit	
Stimmungsschwankungen	

Matzdorff et al, Oncol Res Treat 2023; 46(suppl1): 7-53

Abbildung 3

Auszug der Leitlinie – Erst- und Zweitlinientherapie

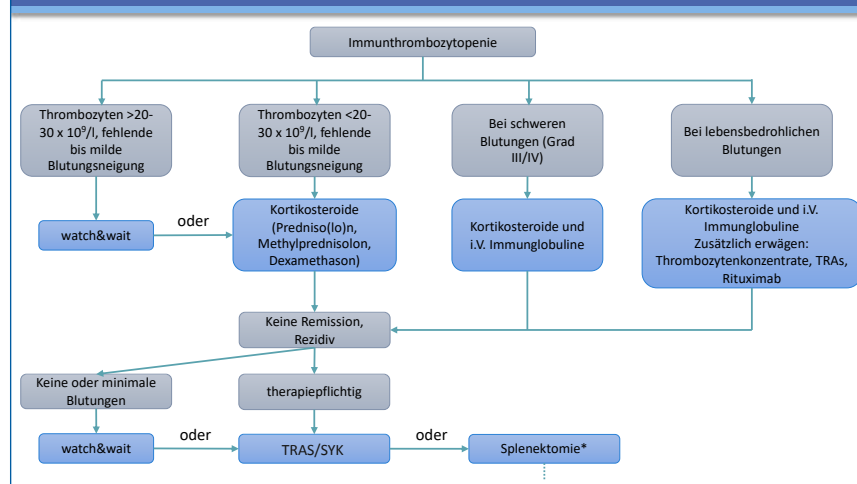


Abbildung 4

Adaptiert nach Matzdorff et al.

genetischen Ursachen der ITP abzielen oder Zellen modifizieren, um die Immunantwort zu regulieren. Derzeit liegt diese Therapie jedoch noch in weiter Ferne.

Peptidbasierte Therapien: Die Entwicklung von Therapien, die auf Peptiden basieren, könnte eine weitere Möglichkeit sein, die Immunantwort zu regulieren und die Zerstörung von Blutplättchen zu reduzieren.

Es ist wichtig zu beachten, dass sich viele dieser Ansätze noch in der experimentellen Phase befinden und weitere klinische Studien erforderlich sind, um ihre Wirksamkeit und Sicherheit zu bestätigen. Die Forschung auf dem Gebiet der ITP ist jedoch dynamisch, und neue Erkenntnisse könnten in den kommenden Jahren zu weiteren Fortschritten in der Therapie führen.

Fazit

Insgesamt zeigt die fortschreitende Forschung im Bereich der ITP eine ermutigende Entwicklung in Bezug auf Diagnose- und Therapieansätze. Der ITP-Expertenreport 2023 liefert dabei wertvolle Leitlinien, die eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung erleichtern. Die Integration von Lebensqualitätsaspekten in die Behandlungsstrategien unterstreicht den ganzheitlichen Ansatz, der notwendig ist, um den komplexen Herausforderungen von ITP gerecht zu werden. Neue Therapieoptionen bieten Hoffnung für eine verbesserte Kontrolle der Erkrankung und eine gesteigerte Lebensqualität der Betroffenen.

Literatur

Matzdorff A, Alesci SR, Gebhart J, Holzhauer S, Hütter-Krönke ML, Kühne T, Meyer O, Ostermann H, Pabinger I, Rummel M, Sachs UJ, Stauch T, Trautmann-Grill K, Wörmann B. [Expertenreport Immuntrombozytopenie - Aktuelle Diagnostik und Therapie]. Oncol Res Treat. 2023;46 Suppl 1:7-53. German. doi: 10.1159/000528819. Epub 2022 Dec 26. PMID: 36572012.

Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Provan D, Ghanima W, Arnold DM, Tomiyama Y, Santoro C, Michel M, Laborde S, Lovrencic B, Hou M, Bailey T, Taylor-Stokes G, Haenig J, Bussell JB. Immune thrombocytopenia (ITP) World Impact Survey (I-WISH): Impact of ITP on health-related quality of life. Am J Hematol. 2021 Feb 1;96(2):199-207. doi: 10.1002/ajh.26036. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33107998; PMCID: PMC7898815.

Rodeghiero F. Recent progress in ITP treatment. Int J Hematol. 2023 Mar;117(3):316-330. doi: 10.1007/s12185-022-03527-1. Epub 2023 Jan 9. Erratum in: Int J Hematol. 2023 Jul;118(1):151. PMID: 36622549.

Provan D, Arnold DM, Bussell JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.

Informationen

■ Dr. med. Rosa Sonja Alesci
IMD Gerinnungszentrum Hochtaunus
Zeppelinstrasse 24
61352 Bad Homburg
www.gerinnungszentrum-hochtaunus.de

Zielstrukturen abzielen und so die Bildung von Antikörpern gegen Blutplättchen reduzieren könnten.

Immunmodulatoren: Neue Immunmodulatoren werden erforscht, um das Gleichgewicht des Immunsystems zu beeinflussen, ohne dabei die allgemeine Immunität zu beeinträchtigen. Dies könnte zu spezifischeren und verträglicheren Therapieoptionen führen.

Neue Antikörpertherapien: Die Entwicklung von neuen monoklonalen Antikörpern, die spezifisch auf die immunologischen Mechanismen der ITP abzielen, steht im Fokus der aktuellen Forschung.

Gen- und Zelltherapie: Die Erforschung von genetischen und zellulären Therapieansätzen wird verfolgt. Dies könnte die Entwicklung von Therapien beinhalten, die direkt auf die zugrundeliegenden

Operative Maßnahmen bei geschlechtsinkongruenten Menschen

Der Begriff „Geschlechtsinkongruenz“ wird von der Weltgesundheitsorganisation in der International Classification of Diseases in der 11. Fassung (ICD11) aufgeführt. In der Bundesrepublik Deutschland werden die Kosten für die meisten medizinischen Maßnahmen bei diagnostizierter Transgeschlechtlichkeit nach Begutachtung durch die Medizinischen Dienste der Krankenkassen (MDK) übernommen. In diesem Übersichtsartikel werden mögliche Behandlungswege für inkongruente weibliche Personen mit einer männlichen Identität vorgestellt.

Einleitung

Transmänner werden mit einer weiblichen Anatomie geboren, ihr seelisches und körperliches Empfinden ist jedoch männlich. Daher besteht bei den meisten das dringende Bestreben, den Körper mit seinen primären und sekundären Geschlechtsmerkmalen der gefühlten männlichen Identität anzupassen. Als besonders belastend werden die weiblichen Brüste empfunden und das Fehlen des äußeren männlichen Genitales, aber auch die Körperform und die Gesichtsform sollen dem typisch männlichen Bild entsprechen.

Wenn sich eine Person mit einer Frau-zu-Mann-Inkongruenz in ärztliche Behandlung begibt, wird in der Regel bald mit der hormonellen Therapie begonnen. Die weiblichen Körper reagieren sehr schnell auf das männliche Sexualhormon Testosteron, welches entweder transdermal als Gel oder als intramuskuläre Depotinjektion appliziert wird. Schon in relativ kurzer Zeit nimmt die Behaarung insbesondere im Gesichtsbereich als Bartwuchs drastisch zu, aber auch an den Armen, Beinen und am Stamm. Weiterhin verändert sich die Gesichtsform, häufig wird der Unterkiefer kräftiger und der Haaransatz an der Stirn weicht zurück. Die Oberkörperkontur tritt durch eine Verbreiterung der Schultern hervor und das Profil der Arm- und Beinmuskeln wird unter Testosteron-Therapie deutlich männlicher.

In aller Regel wird diese endokrinologische Behandlung durch psychotherapeutische Maßnahmen flankiert, was letztendlich zur Indikation der operativen Behandlung führt. Vom medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK), werden verschiedene Expertenmeinungen abgefragt, die für die Erteilung einer Kostenübernahmeerklärung relevant sind.

Genitalanpassende Maßnahmen

In der Regel werden die genitalanpassenden Operationen in mehreren Schritten durchgeführt. Bei

der Mastektomie werden die Brüste in Abhängigkeit von Lage, Form und Größe mit jeweils ein bis drei Schnitten eröffnet, die Drüsenkörper entfernt und die Mamillen in eine männlich wirkende Position gebracht und dort vernäht. Wichtig ist, die nunmehr flachen männlichen Brüste an das Muskelprofil anzupassen, so dass in der Gesamtansicht ein männlicher Oberkörper entsteht. Die Brustdrüsenkörper sind blutreiche Organe, daher werden die Wundhöhlen gerne vom Operateur mit Drainagen versorgt, um postoperative Hämatome zu vermeiden. Nach der Operation kann den Patienten zu einem gezielten Muskeltraining geraten werden, was unter Testosterongabe schnell zu mehr männlichen Attributen führt.

Bei den Frau-zu-Mann-Transsexuellen werden Gebärmutter und Eierstöcke meistens zusammen entnommen (Hysterektomie, Ovariectomie) (Abb. 1). Bis zur Bildung eines männlichen Neo-Genitales muss auch die Vagina entfernt werden (Vaginektomie). In diesem Zusammenhang ist es von wesentlicher Bedeutung, dass der Chirurg schon bei der Operationsplanung festlegt, wie die Neo-Urethra konstruiert werden soll, denn diese muss an den angeborenen Meatus Urethrae am Scheideneingang angeschlossen werden. Die Kolpokleisis, mit der die Vaginektomie abgeschlossen wird, muss also den Bereich um den angeborenen Meatus freihalten. Insbesondere bei Transmännern werden diese chirurgischen Maßnahmen von spezialisierten Operateuren durchgeführt.

Die Metoidioplastik („Klitpen“) ist in bestimmten Fällen ein Zwischenschritt zur Vorbereitung auf das männliche Neo-Genitale, in einigen Fällen ist es die definitive Lösung. Dieses Verfahren wird von Transmännern bevorzugt, die eine gerichtete Miktion im Stehen durchführen wollen, aber kein Interesse an penetrierendem Sex haben. Die Klitoris hypertrophiert unter der Testosteronsubstitution und kann bei einigen Betroffenen so groß werden, dass man eine Neo-Glans daraus formen kann. Bei der Ope-



Abbildung 1



Dr. med. Tobias Pottek



Abbildung 2

ration werden die Schwellkörperschenkel der Klitoris bis an die vorderen Schambeinäste freigelegt. In der weiblichen Anatomie weichen sie wie ein umgekehrtes V auseinander. Nach der Mobilisation lassen sie sich zu einem Neo-Penoidschaft fusionieren. Die fehlende Verbindung zwischen dem angeborenen Meatus und der Neo-Glans wird aus der Haut der Vulva und der kleinen Schamlippen tubularisiert, so dass hier eine Neo-Urethra entsteht. Die Haut der äußeren Schamlippen wird so zugeschnitten, dass man den Neo-Penisschaft damit ummanteln kann. Bei dem Eingriff können auch gleichzeitig Hodenprothesen und bei Bedarf kleine metallarmierte Silikonstäbchen implantiert werden, um später eine Erektion zu imitieren. Für penetrierenden Sexualverkehr bleiben diese Penoides zu klein, dennoch wird diese Verfahrensweise gelegentlich gewünscht.

Konstruktion eines Neo-Genitales

Eine chirurgische Herausforderung stellt die Konstruktion eines vollständigen männlichen Neo-Genitales dar. Die angeborene weibliche Anatomie mit äußeren und inneren Schamlippen, Klitoris und Vaginaleingang trägt nicht genügend Gewebe mit sich, um hieraus einen Penis und ein Skrotum zu formen.

Es gibt Hinweise über Transpositionstechniken von mehrschichtigen Lappen aus der Unterbauchregion unter Nutzung des Musculus rectus abdominis, die aber bald aufgrund von Perfusionstörungen mit entsprechenden Nekrosierungen verlassen wurden. Solche ortsständigen Lappen werden gelegentlich noch zur Rekonstruktion von Penis nach Verletzungen oder aus onkologischen Gründen indizierten Teilamputationen benutzt. Zur Bildung von Penoiden bei Transmännern spielen sie heute keine Rolle mehr.

Die „große Lösung“ ist die Bildung eines kompletten männlichen Neo-Genitales. Dazu gehört die Schaffung eines Penoids inklusive Harnröhre, was an die angeborene Anatomie angeschlossen werden muss, um Blasenentleerung und (bedingt) Sexualfunktionen zu erhalten (sensible Eichel und erigierbarer Schwellkörperapparat). Weiterhin können in das Neo-Skrotum Hodenprothesen implan-

tiert werden. Einige Hodenprothesen können auf den gewünschten Härtegrad angepasst werden. Derartige Interventionen können in mehreren Sitzungen durchgeführt werden, einige Operateure wagen die Maßnahmen auch in einer einzigen Operation.

Wo bei der angeborenen männlichen Anatomie der Penis wurzelt, befindet sich in der weiblichen Anatomie in etwa die Klitoris. Hier soll das Penoid angeschlossen werden. In der Anfangszeit chirurgischer Bemühungen wurde versucht, die Bauchwand mit Haut, subcutanem Fettgewebe und Anteilen der Muskulatur als ortsständigen, gestielten Lappen zu tubularisieren. Diese Versuche führten leider häufig zu Nekrosen, da die Blutgefäßversorgung von cranial und dorsal verläuft und bei der Präparation der Lappen meistens überkritisch reduziert wurde.

Daher haben sich für diese Indikation verschiedene freie vaskularisierte Lappen etabliert, die an einer bestimmten Körperstelle entnommen werden und am Zielort wieder mit dortigen Blutgefäßen verbunden werden müssen.

Am häufigsten wird derzeit der so genannte Radialislappen vom Unterarm genutzt. Da die Hand von zwei Arterien versorgt wird, kann eine davon am entnommenen Lappen verbleiben und nach dem Transfer an eine Beinarterie in der Leiste angeschlossen werden. Meistens werden zwei ungleich breite Lappen vom nicht führenden Unterarm genommen, also beim Rechtshändigen von links und umgekehrt (Abb. 2). Der schmalere Lappen wird mit der Epidermis nach innen tubularisiert und so zur Neo-Urethra an den angeborenen Meatus angeschlossen, der breitere Lappen wird mit der Hautseite nach außen zur Penoidschafthaut. Damit das Penoid später auch sensibel sein kann, können bis zu zwei Hautnerven vom Unterarm mitgenommen und an einen Nervus clitoridis angeschlossen werden. Das ist für das spätere Sexualleben und -erleben von Bedeutung. Einige Operateure bilden durch eine zirkumferente Inzision und entsprechende Nahttechnik einen Sulcus coronarius. Dadurch wirkt die Glans optisch natürlicher. Andere Chirurgen machen das später im Rahmen einer weiteren Korrekturoperation oder gehen bei der Bildung der Harnröhre auch zweizeitig vor, am Endergebnis ändert sich dadurch nichts.

Wenn die Haut am Unterarm nicht für ein Penoid ausreichend dimensioniert ist, kann auch ein so genannter ALT-Lappen (antero-lateral thigh flap) vom vorderen seitlichen Oberschenkel genommen werden. Hier ist allerdings manchmal eher zu viel Fett vorhanden, so dass es häufig später wieder reduziert werden muss.

Weitere Varianten werden gelegentlich vom Rücken als Trapeziuslappen oder vom unteren Schulterbereich als Subscapularislappen produziert. Hier ist jeweils eine gute, transparente Kommunikation zwischen Patient und Operateur erforderlich, um in jedem individuellen Fall eine möglichst große Kongruenz zwischen Erwartungen seitens des Patienten und den Fähigkeiten des Operateurs bzw. den anatomischen Voraussetzungen zu erreichen.

Dem Patienten muss erklärt werden, dass die Penoiden nur aus Haut und Fettgewebe bestehen und keine funktionellen körpereigenen Elemente beinhalten.

Blase und der Kontinenzapparat sind angeborenerweise schon in der weiblichen Anatomie vorhanden, so dass hier für die Speicher- und Entleerungsfunktion des Urogenitaltraktes nichts neu konstruiert werden muss.

Sexualfunktionen

Inneres Genitale mit Eierstöcken, Gebärmutter und Vagina sind entfernt, einzig die Klitoris ist erhalten geblieben. Wenn alles gut verheilt ist, ist das Penoid durch den Anschluß eines Hautnerven im Einzelfall sogar sensibel. Möchte der Transmann jedoch Erektionen haben und eine penetrierende Sexualität erleben, müssen weitere operative Maßnahmen erfolgen.

Seit 1973 stehen für Männer unterschiedliche implantierbare Schwellkörperprothesen zur Verfügung:

1. Biegsame (malleables) Schwellkörperprothesen bestehen aus zwei Silikonkolben, in die ein flexibles Element eingearbeitet ist. Es gibt je einen Kolben für die linke und für die rechte Seite. Diese werden beim impotent gewordenen Mann in die Schwellkörperhüllen eingesetzt und können je nach Bedarf nach oben oder nach unten gebogen werden. Durch das biegsame Element – zumeist aus silberlegierten Drahtbündeln – bleibt die Stellung stabil, so lange sie gebraucht wird.

2. Hydraulische Implantate werden von verschiedenen Herstellern angeboten. Der zylindrische Hohlkörper wird in die Schwellkörperhüllen (tunica albuginea der corpora cavernosa) eingepasst. Als Füllstoff dient physiologische Kochsalzlösung, die in einem Reservoir im unteren Bauchraum gelagert wird. Dem Transport des Füllmediums aus dem Reservoir in die Zylinder dient eine Pumpe, die ins Skrotum implantiert wird. Will der Mann nun eine Erektion haben, betätigt er die Pumpe im Skrotum, will er sie wieder ablassen, bedient er einen dafür vorgesehenen Ablassknopf am Pumpenkörper. Die Zufriedenheit der betroffenen Männer ist hoch. In Studien wurden über 90 Prozent zufriedene implantierte und zufriedene Partnerinnen ermittelt.

Diese Implantate eignen sich nicht für die Penoiden von Transmännern, da Penoiden keine Schwellkörper in der tunica albuginea (der Hülle) besitzen. Die Implantate müssen daher mit geeigneten Materialien fixiert werden. Hierzu werden nichtresorbierbare Nähte und manchmal auch Netze benutzt, die an der Knochenhaut des Beckenknochens angebracht werden. Leider halten diese Hilfskonstruktionen – für die die herkömmlichen Implantate schließlich auch nicht entwickelt worden sind – den Belastungen des täglichen Lebens nicht immer stand und können ausreißen. Die Implantate werden dann beweglich und können verschiedene Probleme auslösen. Bei diesen so genannten „floatern“ können die Implantatspitzen vorne am Penoid penetrieren, die Harnröhre durchwandern und wenn sich der hintere Anteil ins Körperinnere verlagert, sogar Blase und Enddarm verletzen.

Eine Schweizerische Firma hat daher eine Implantatserie entwickelt, die über eine Bodenplatte verfügt, die mit Nähten oder kleinen Schrauben am Beckenknochen fixiert wird. Diese Implantate haben nur einen Zylinder. Man ist bei der Entwicklung der Idee gefolgt, dass das Penoid schließlich auch nur ein einzelner Hautzylinder ist, in den sich ein einzylindrisches Implantat gut einpassen lässt. Viele Patienten sind damit weltweit versorgt und sehr zufrieden.

Nicht wenige Patienten bevorzugen weiterhin ein System mit zwei Zylindern, weil sich das Ergebnis für manche Transmänner besser anfühlt bzw. dem natürlichen Penis ähnlicher ist. Die Firma Rigicon mit Hauptsitz in den USA stellt spezielle Implantate für Rigidität (Potenzerhalt) und Kontinenz her. Rigicon konzentriert sich ausschließlich auf die Entwicklung und Herstellung von Produkten für die urologische Prothetik und hat für betroffene Männer eine Innovation entwickelt, bei der die zweizylindrischen Schwellkörperprothesen am hinteren Ende in spezielle Füßchen eingebracht werden, die wiederum mit Nähten am Beckenknochen fixiert werden (Abb. 3). Die richtige Länge der Implantate wird durch die Auswahl des Produktes nach intraoperativer Messung und die Positionierung der Befestigungsfüßchen erreicht. Das Produkt ist noch relativ neu auf dem deutschen Markt. Erfahrungen werden gesammelt – Langzeitergebnisse brauchen Zeit.

Fazit

Die operative Behandlung von Transmännern ist komplex, vielfältig und komplikationsträchtig. Sowohl bei den betroffenen Patienten als auch bei den Operateuren bestehen verschiedene Erwartungen und Zielsetzungen. Lässt man sich als Operateur auf diese Problemfelder ein, sollte man alle Ressourcen und Materialien zur Verfügung haben, um möglichst vielen ratsuchenden Betroffenen hochkompetente und erfolgreiche Therapieoptionen anbieten zu können.

Literatur beim Verfasser



Abbildung 3
Zweizylindrische
Schwellkörperprothese der
Firma Rigicon mit Fixationssystem

Informationen

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

■ Urologische Privatpraxis
am Hackeschen Markt
Dircksenstr. 47
10178 Berlin

■ Weitere Informationen:
www.rigicon.de

STARKE AUSSICHTEN BEI ITP

Nplate® – der erste Schritt nach
Steroidversagen^{*,#}

- Hohes und schnelles Thrombozytenansprechen
(93 % der Patient:innen; median 2,1 Wochen)[°]
- Langanhaltende therapiefreie Remission
(32 % der Patient:innen)[°]
- Nur 1x wöchentlich^Δ

* Die direkt nach Steroidversagen zugelassenen TPO-RAs werden laut Fachinformationen und Onkopedia-ITP-Leitlinie für die Behandlung von erwachsenen ITP-Patient:innen, die gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind, empfohlen.¹⁻³



ITP = Immnthrombozytopenie

¹ Die aktuelle ITP-Leitlinie¹ empfiehlt eine Erstlinientherapie mit Steroiden für maximal 6 Wochen. Nplate® ist bei erwachsenen Patient:innen unmittelbar nach Versagen einer Erstlinientherapie mit z. B. Kortikosteroiden zugelassen, wobei eine Mindesterkrankungsdauer nicht festgelegt wurde.^{1,2}

² Nplate® ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Immnthrombozytopenie (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroiden, Immunglobuline). Nplate® ist für die Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit chronischer primärer Immnthrombozytopenie (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroiden, Immunglobuline).²

[°] Ergebnisse der Studie 20080435 bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter und persistierender ITP (Erkrankungsdauer ≤ 6 Monate), die gegenüber der Erstlinientherapie ein ungenügendes Ansprechen (Thrombozytenzahl von $\leq 30 \times 10^9/l$) zeigten. Von den 75 in der Studie 20080435 eingeschlossenen Patienten zeigten 70 (93 %) während des 12-monatigen Behandlungszeitraums ein Thrombozytenansprechen von $\geq 50 \times 10^9/l$. Die mediane Zeit bis zum ersten Thrombozytenansprechen betrug 2,1 Wochen (95 % KI: 1,1; 3,0) basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen. 24 (32 %) Patienten erreichten eine anhaltende behandlungsfreie Remission, definiert als das Aufrechterhalten sämtlicher Thrombozytenzahlen von $\geq 50 \times 10^9/l$ über mindestens 6 Monate hinweg, ohne die Anwendung von Romiplostim und anderen Arzneimitteln zur ITP-Behandlung (Begleit- oder Notfallmedikation).^{2,4}

^Δ Nplate® sollte einmal pro Woche als subkutane Injektion angewendet werden, bei geeigneten erwachsenen Patienten auch zur Selbstinjektion.

¹ Matzdorf A et al. Immnthrombozytopenie (ITP). Onkopedia-Leitlinie; aktueller Stand. ² Fachinformation Nplate®; aktueller Stand. ³ Fachinformation Revolade®; aktueller Stand. ⁴ Newland A et al. Br J Haematol 2016; 172:262–273.

Kurzinformation: Nplate® 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Nplate® 250/500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. **Wirkstoff:** Romiplostim. **Zusammensetzung:** Arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Durchstechflasche enthält 125/250/500 µg Romiplostim. Nach der Rekonstitution enthalten 0,25/0,5/1 ml entnehmbares Volumen der Injektionslösung 125/250/500 µg Romiplostim (500 µg/ml). Zusätzlich enthält jede Durchstechflasche eine Überfüllung, um sicherzustellen, dass 125/250/500 µg Romiplostim entnommen werden können. Romiplostim wird mittels rekombinanter DNA-Technologie in *Escherichia coli* (*E. coli*) hergestellt. Sonstige Bestandteile: Mannitol (E 421), Sucrose, Histidin, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Polysorbat 20. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Nplate® 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung – Erwachsene: Nplate® ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Immnthrombozytopenie (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroiden, Immunglobuline). Kinder und Jugendliche: Nplate® ist für die Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit chronischer primärer Immnthrombozytopenie (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroiden, Immunglobuline). Nplate® 250/500 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung – Nplate® ist für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Immnthrombozytopenie (ITP) indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroiden, Immunglobuline). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen einen der sonstigen Bestandteile oder gegen aus *E. coli* stammende Proteine. **Nebenwirkungen:** *sehr häufig:* Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis, Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen, Schmerzen im Oropharynx, Schmerzen im Oberbauch; *häufig:* Gastroenteritis, Pharyngitis, Konjunktivitis, Infektion des Ohres, Sinusitis, Bronchitis, Knochenmarkstörung, Thrombozytopenie, Anämie, Angioödem, Schlaflosigkeit, Schwindel, Migräne, Parästhesie, Palpitationen, Rötungen, Lungenembolie, Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Konstipation, Dyspepsie, Pruritus, Ekchymose, Hautausschlag, Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Fatigue, periphere Ödeme, Influenza-ähnliche Erkrankung, Schmerzen, Asthenie, Pyrexie, Schüttelfrost, Reaktion an der Injektionsstelle, periphere Schwellungen, Kontusion; *gelegentlich:* Influenza, örtlich begrenzte Infektion, Nasopharyngitis, Multiples Myelom, Myelofibrose, aplastische Anämie, Knochenmarkversagen, Leukozytose, Splenomegalie, Thrombozythämie, erhöhte Thrombozytenzahl, abnorme Thrombozytenzahl, Alkoholintoleranz, Anorexie, verringerter Appetit, Dehydratation, Gicht, Depression, Alpträume, Klonus, Dysgeusie, Hypästhesie, Hypogeusie, periphere Neuropathie, Sinus-transversus-Thrombose, konjunktivale Hämorrhagie, Störung der Akkommodation, Blindheit, Funktionsstörung des Auges, juckende Augen, gesteigerte Tränensekretion, Stauungspapille, Sehstörungen, Vertigo, Myokardinfarkt, erhöhte Herzfrequenz, tiefe Beinvenenthrombose, Hypotonie, periphere Embolie, periphere Ischämie, Phlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis, Thrombose, Erythromelalgie, Husten, Rhinorrhö, trockener Hals, Dyspnoe, Verstopfung der Nase, schmerzhafte Atmung, Erbrechen, rektale Hämorrhagie, Mundgeruch, Dysphagie, gastroösophagealer Reflux, Hämatochezie, Hämorrhagie im Mund, Magenbeschwerden, Stomatitis, Zahnverfärbung, Pfortaderthrombose, Erhöhung der Transaminase, Alopezie, photosensible Reaktion, Akne, Kontaktdermatitis, trockene Haut, Ekzem, Erythem, exfoliativer Hautausschlag, ungewöhnliches Haarwachstum, Prurigo, Purpura, papulöser Hautausschlag, juckender Hautausschlag, Hautknötchen, ungewöhnlicher Hautgeruch, Urtikaria, Anspannung der Muskeln, muskuläre Schwäche, Schulterschmerzen, Muskelzuckungen, Proteinurie, vaginale Hämorrhagie, Hämorrhagie an der Injektionsstelle, Brustschmerzen, Reizbarkeit, Malaise, Gesichtsschwellung, Hitzegefühl, Nervosität, erhöhter Blutdruck, erhöhte Laktatdehydrogenase im Blut, erhöhte Körpertemperatur, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig.** Stand der Information: Januar 2021. AMGEN Europe B.V., 4817 ZK Breda, Niederlande (örtlicher Vertreter Deutschland: AMGEN GmbH, 80992 München).