

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

1. Ausgabe 2025
3,50 Euro



Tuberkulose

Diagnostik und Therapie



■ Genetische Erkrankungen

| Hereditäres Angioödem
| Arginase-1-Defizienz



■ Neurologie

| Zervikale Dystonie
| Chronische Migräne



■ Interventionelle Therapien

| Mitralklappenchirurgie
| Renale Denervation

- 3 ■ **Diagnostik von Infektionen mit dem *Mycobacterium tuberculosis***
Dr. rer. nat. Sylvia Schön
- 6 ■ **Inhalation bei Atemwegserkrankungen**
Dr. med. Thomas Hausen
- 9 ■ **Moderne Therapiemöglichkeiten der Hämophilie**
Dr. med. Georg Goldmann
- 12 ■ **Operative Korrektur der Schwellkörperdeviation bei Morbus Peyronie**
Dr. med. Tobias Pottek
- 15 ■ **IL-13-Blockade in der Langzeittherapie des atopischen Ekzems**
Priv.-Doz. Dr. med. Athanasios Tsiarakas
- 18 ■ **Chronische Migräne: Medication Overuse Headache**
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee
- 21 ■ **Arginase-1-Defizienz**
Dr. med. Jan Philipp Köhler
- 24 ■ **Neuer Behandlungsstandard bei transplantationsfähigen Multiplen Myelom-Patienten**
Prof. Dr. med. Monika Engelhardt
- 27 ■ **Therapiemanagement des hereditären Angioödems**
Prof. Dr. med. Markus Magerl
- 30 ■ **Herzchirurgische Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz**
Prof. Dr. med. Markus Krane
- 33 ■ **Torticollis spasmodicus: Eine fokale Dystonie**
Dr. med. Anatol Kivi
- 36 ■ **Renale Denervation: Behandlung der resistenten Hypertonie**
Prof. Dr. med. Michael Joner
Dr. med. Raphael Schmieder
- 39 ■ **Keuchhusten (Pertussis): Aktuelle Situation**
Prof. Dr. med. Markus Knuf
- 42 ■ **NOACs im Vergleich zu Phenprocoumon: Ergebnisse einer aktuellen Langzeitstudie**
Dr. rer. nat. Christiane Engelbertz
Prof. Dr. med. Holger Reinecke
- 45 ■ **Die blastische plazmazytoide dendritische Zellneoplasie**
Prof. Dr. med. Marco Herling
- 48 ■ **Nationale Versorgungs- und fachärztliche S2k-Leitlinie Asthma**
Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann



Liebe Leser,

Tuberkulose ist eine durch das *Mycobacterium tuberculosis* hervorgerufene akute oder chronische Infektionskrankheit, die mit einer granulomatösen Entzündung des infizierten Gewebes einhergeht. Die Lungentuberkulose macht dabei über 85 Prozent aller Tuberkulosefälle aus. Die extrapulmonale Tuberkulose hingegen kann das ganze System – zum Beispiel Knochen, Darm und Haut sowie die Lymphknoten oder den Urogenitaltrakt – betreffen und wird häufig differentialdiagnostisch nicht bedacht. Fehldiagnosen dürften bei extrapulmonaler Manifestation nicht selten sein.

Die offene Lungentuberkulose (Erreger-Nachweis im Sputum) ist hochinfektiös. Bei einigen Patienten bleibt die Infektion jedoch dauerhaft latent und asymptomatisch (geschlossene Tuberkulose). Die Krankheit bricht in der Regel aber aus, wenn das Immunsystem des latent Infizierten geschwächt ist.

Als ausschlaggebend für steigende Fallzahlen gelten zunehmende Globalisierungs- und Migrationsbewegungen aus Ländern mit hohen Inzidenzen und Resistenzraten. Die Entwicklung von Resistenzen bzw. eine Infektion mit resistenten Keimen ist eine bislang gefürchtete und nur schwer zu behandelnde Komplikation. Eine multiresistente Tuberkulose, kurz MDR-TB (multidrug resistant TB), ist gegen Erstlinien-Wirkstoffe resistent. Bei der XDR-TB (extensive drug resistant TB) bestehen Resistenzen auch gegen Reserve-Antibiotika der 2. Generation. Das bedeutet, es steht keine effektive medikamentöse Therapie zur Verfügung.

Etwa 1,3 Millionen Menschen weltweit versterben jährlich an einer Tuberkulose (WHO, Stand 2023). Die Erreger werden von Mensch zu Mensch übertragen. Die offene Lungentuberkulose ist hochinfektiös und kann unbehandelt und bei schweren Verlaufsformen auch heutzutage noch zum Tod führen. Eine zuverlässige Labordiagnostik ist nach Kontakt mit einem Infizierten, bei Verdacht auf eine mögliche Infektion und generell bei Personen aus Tuberkulose-Risikogebieten zu empfehlen.

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. E. Dzilić, Dr. rer. nat. C. Engelbertz
Prof. Dr. med. M. Engelhardt, Dr. med. G. Goldmann
Dr. med. E. Hameister, Dr. med. T. Hausen
Prof. Dr. med. E. Hamelmann, Prof. Dr. med. M. Herling
Prof. Dr. med. D. Holle-Lee, Prof. Dr. med. M. Joner
Dr. med. A. Kivi, Prof. Dr. med. M. Knuf
Dr. med. J. P. Köhler, Prof. Dr. med. M. Krane
C. Langer, Prof. Dr. med. M. Magerl
P. Mobascher, Dr. med. Dr. rer. nat. D. Münstermann
Dr. med. T. Pottek, Prof. Dr. med. H. Reinecke
Dr. med. R. Schmieder, Dr. rer. nat. S. Schön
PD Dr. med. A. Tsiarakas

Layout

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

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Michael Meermeyer

Webmaster | Internet Service

h.garzosch@forum-sanitas.com

Bezug | Verteilung

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

Titelbild

LABCON-OWL GmbH

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.



Diagnostik von Infektionen mit dem *Mycobacterium tuberculosis*

Tuberkulose ist eine Infektionskrankheit, die durch Bakterien des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes verursacht wird. Die Erkrankung kann jedes Organ betreffen, manifestiert sich jedoch hauptsächlich in der Lunge. Obwohl Tuberkulose in den meisten Fällen heilbar ist, ist die Erkrankung weltweit eine der häufigsten Todesursachen durch einen Infektionserreger. Zur Eindämmung müssen diagnostische Methoden bereitgestellt werden, die sowohl akute als auch latente Infektionen zuverlässig detektieren und eine angepasste Therapie ermöglichen.

Einleitung

Eine Tuberkulose wird nach Infektionsstadium, nach Verlaufsform, nach Organbefall und nach Keimnachweis differenziert. Die langsam wachsenden aeroben, unbeweglichen stäbchenförmigen Erreger des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplex (MTB-Komplex: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*, *M. mungi*, *M. orygis*, *M. suricattae* und *M. pinnipedi*) werden durch Tröpfcheninfektion übertragen und besitzen eine speziell aufgebaute Zellwand die reich an Mykolsäure ist, was den Bakterien eine hohe Säurefestigkeit und Resistenz gegenüber den meisten Antibiotika verleiht. Eine extrapulmonale Tuberkulose kann prinzipiell jedes Organ betreffen (z. B. die Lymphknoten, den Urogenitalbereich, Knochen, Larynx, Darm). Die Lungentuberkulose ist mit Abstand die häufigste Form der Erkrankung.

Bei der Lungentuberkulose gelangen *M. tuberculosis* über die Atemwege in die Lunge. Dort werden die Krankheitserreger entweder durch die körpereigene Immunabwehr kontrolliert oder in sogenannten Granulomen (Tuberkeln) eingekapselt (latente tuberkulöse Infektion (LTBI)). *M. tuberculosis* kann bei einer LTBI unter Umständen Jahrzehnte persistieren, ohne dass die infizierte Person erkrankt. Das Risiko eine aktive Erkrankung zu entwickeln ist in den ersten beiden Jahren nach der Infektion am größten. Bei der „offenen“ Tuberkulose sind die Keime in Körpersekreten nachweisbar, bei der „geschlossenen“ Tuberkulose finden sich hier keine Erreger. Im Allgemeinen beziehen sich die Begriffe offene und geschlossene Tuberkulose jedoch auf die Infektiosität: Die offene Lungentuberkulose ist infektiös. Patienten mit Lungentuberkulose, deren Sputum mikroskopisch sichtbare säurefeste Bakterien enthält (Sputum positiv), spielen die bedeutendste Rolle für die Ausbreitung der Erkrankung. Patienten mit nur in der Kultur nachgewiesener Tuberkulose ohne sichtbare Bakterien im Sputumausstrich sind weniger infektiös, können aber dennoch für eine Übertragung der Erreger verantwortlich sein. Patienten mit kulturell negativer Lungentuberkulose oder extrapulmonaler Tuberkulose sind in der Regel nicht infektiös.

Zunehmende Antibiotikaresistenzen haben die Behandlung der Tuberkulose deutlich erschwert.

Aufgrund des vermehrten Auftretens von Resistenzen, wird bei positivem Erregernachweis die Wirksamkeit der Standardmedikamente (Isoniazid (INH), Rifampicin (RMP), Pyrazinamid, Ethambutol) mittels molekularbiologischer Methoden getestet. Auf diese Weise konnte die Versorgung der resistenten Tuberkulose erheblich verbessert werden. In Deutschland waren in den letzten Jahren 3% der an Tuberkulose-Erkrankten mit einer multiresistenten Tuberkulose (MDR-TB) infiziert, bei der INH und RMP nicht mehr wirksam sind. Die angepasste Medikation kann zu einer längeren Behandlungsdauer führen. Neben der MDR-TB gibt es inzwischen auch Bakterien, die noch weitergehende Resistenzen gegen Reserve-Antibiotika der 2. Generation entwickelt haben (XDR-TB, extensive drug resistant-TB), was eine therapeutische Herausforderung bedeutet.

Generell steht eine Impfung (BCG-Impfung) gegen Tuberkulose mit dem abgeschwächten Bakterienstamm *M. bovis* (BCG, Bacille Calmette-Guérin) zur Verfügung. Diese wird allerdings von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut seit 1998 in Deutschland nicht mehr empfohlen.

Historie und Epidemiologie

Nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erkranken jedes Jahr weltweit etwa 10,6 Millionen Menschen an Tuberkulose, etwa 1,3 Millionen Menschen versterben jährlich daran. Das entspricht etwa 3.500 Todesfällen pro Tag (WHO, Stand 2023). Es wird angenommen, dass etwa ein Viertel der Weltbevölkerung mit Tuberkulose infiziert ist. Auch in Deutschland war Tuberkulose (früher auch Schwindsucht genannt) in der Zeit bis nach dem 2. Weltkrieg weit verbreitet. Dank intensiver Bemühungen wurde die Erkrankung erfolgreich zurückgedrängt. Deutschland gehört heute mit einer Inzidenz von 4,9 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner (2022) zu den sogenannten Niedriginzidenzländern. Das Ziel der WHO ist eine Beendigung der Epidemie gemäß der End-TB-Strategie. Für Niedriginzidenzländer wie Deutschland soll die Zahl der Neuinfektionen bis zum Jahr 2035 auf weniger als 1 Fall pro 100.000 Einwohner gesenkt werden. Globales Ziel ist es, die Anzahl an



Dr. rer. nat. Sylvia Schön



Dr. med. Dr. rer. nat.
Dieter Münstermann



Dr. med. Erik Hameister

Abbildung 1: Absolute Fallzahlen und prozentualer Anteil der MDR-TB im zeitlichen Verlauf

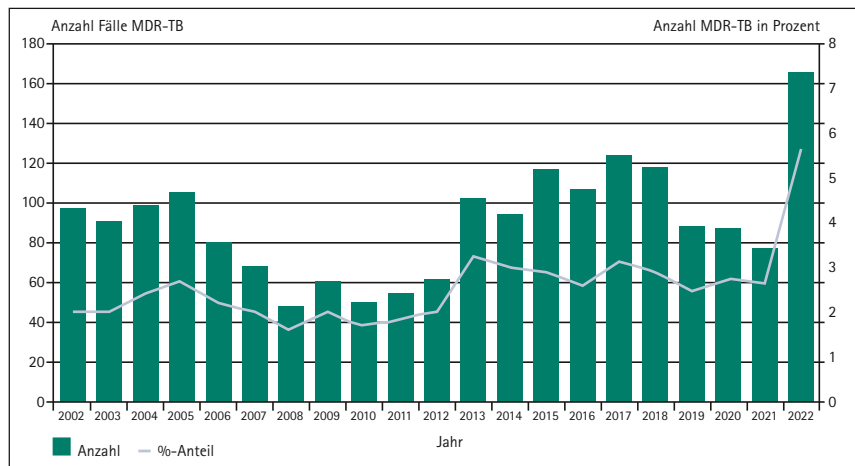


Abbildung nach RKI-Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2022 (https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/T/Tuberkulose/Archiv_Berichte_TB_in_Dtl_tab.html).

Neuinfektionen auf <10 Fälle pro 100.000 Einwohner zu reduzieren.

Nach langjährig rückläufigen Fallzahlen kam es im Rahmen von Flucht- und Migrationsbewegungen aus Herkunftsländern, in denen Tuberkulose vermehrt auftritt, 2015/16 und 2022 wieder zu ansteigenden Fallzahlen in Deutschland. Parallel dazu stieg auch die Zahl der resistenten Erreger (Abb. 1). Drei Viertel der Menschen mit der Diagnose „Tuberkulose“ sind außerhalb von Europa geboren.

In der Tuberkulose-Diagnostik muss unterschieden werden, ob ein Kontakt mit einem Infizierten ausgeschlossen werden soll oder ob eine akute, eine kürzlich erfolgte oder eine latente Infektion nachgewiesen werden soll. Diese Differenzierung ist erforderlich, da eine akute Erkrankung unmittelbar therapiert werden muss. Eine kürzlich erfolgte Infektion muss detektiert und eine Ausbreitung verhindert werden, ggf. ist eine vorbeugende Therapie indiziert. Eine prophylaktische Behandlung wird in der Regel unmittelbar nach Kontakt mit einem Tuberkulose-Erkrankten begonnen. Ist die Kontrolluntersuchung acht Wochen nach dem potentiellen Kontakt negativ, wird die Therapie beendet. Obwohl nur ein geringer Anteil der latent Infizierten im Verlauf ihres Lebens an Tuberkulose erkranken, ist der laborchemische Nachweis einer LTBI in bestimmten Situationen relevant:

- Screening von Personen aus Tuberkulose-Risikogebieten
- Umgebungsuntersuchungen nach Kontakt mit an offener Tuberkulose Erkrankten
- Untersuchungen von Personen mit einer chronisch immunschwächenden Erkrankung (z. B. HIV-Infizierte)
- Nachweis bzw. Ausschluss einer latenten Tuberkulose vor einer immunsuppressiven Therapie (z. B. TNF-alpha-Inhibitoren oder andere Biologika)
- Screening von Mitarbeitern im Gesundheitswesen auf eine latente Tuberkulose
- Ausschluss einer latenten Tuberkulose vor längeren Auslandsaufenthalten (z. B. USA, Australien, Neuseeland)

Aktive Infektion

Im Gegensatz zu den meisten anderen Infektions-erkrankungen, die über den Nachweis und den Verlauf von Antikörpern labordiagnostisch nachgewiesen werden können, stehen immunologische Tests für die Akut-Diagnostik einer Tuberkulose im Routinelabor nicht zur Verfügung. Im akuten Krankheitsfall erfolgt die Diagnose anhand der Bakteriologie mit dem mikroskopischen und dem kulturellen Nachweis sowie der Molekularbiologie mit dem Nachweis bakterieller DNA. Für die Diagnostik der Lungentuberkulose kann Sputum, Magensaft sowie Bronchialsekret eingesetzt werden.

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie wird initial ein **mikroskopischer Nachweis** durchgeführt, der bei einer ausreichend hohen Keimdichte (etwa 10^4 Keime/ml Sputum) auch zur Einschätzung der Infektiosität der Lungentuberkulose sowie zur Überprüfung des Therapieansprechens herangezogen werden kann. Eine Unterscheidung zwischen MTBK und anderen nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTB) ist allerdings nicht möglich.

Der **kulturelle Nachweis** als sensitivste bakteriologische Methode (10–50 Erreger/ml) wird bei jeder Erstuntersuchung und zur Therapieverlaufs-kontrolle eingesetzt. Aufgrund der langen Generationszeit der Keime dauert es mindestens ein bis drei Wochen bis ein positives Ergebnis vorliegt. Ein negativer Befund wird nach frühestens acht Wochen erstellt. Bei positiver Kultur erfolgt im Anschluss eine Speziesdifferenzierung.

Mithilfe **molekularbiologischer Untersuchungen** (NAT, Nukleinsäureamplifikationstests) können Erreger des MTBK schnell und mit hoher Sensitivität (10–100 KBE/ml) nachgewiesen werden. Eine Unterscheidung zwischen MTBK und NTB sowie der Nachweis von Resistenzen ist möglich. Zum Therapiemonitoring eignen sich diese Methoden nicht, da auch nicht vermehrungsfähige Erreger zu einem positiven Nachweis führen.

Um eine adäquate Therapie möglichst schnell beginnen zu können, reichen die Ergebnisse der mikroskopischen und der molekularbiologischen Untersuchungen in der Regel aus. Unter der medikamentösen Behandlung werden regelmäßig labordiagnostische Verlaufskontrollen durchgeführt. Sollte das Labor keine Bakterien mehr nachweisen können, ist die Erkrankung in der Regel nicht mehr ansteckend. Letztendlich entscheidet der behandelnde Arzt.

Latente Infektion

Eine LTBI ist definiert durch einen positiven in vitro-Test (IGRA, Interferon Gamma Release Assay) oder einen positiven in vivo-Test (THT, Tuberkulin-Hauttest oder Mendel-Mantoux-Test) unter Ausschluss einer aktiven Infektion.

Der Tuberkulin-Hauttest ist ein nicht beweisendes jedoch einfach durchzuführendes Verfahren mit intrakutaner Applikation von gereinigten Erregerextrakten. Das Testergebnis kann frühestens

nach zwei Tagen beurteilt werden. Wenn eine Infektion vorausgegangen ist, kommt es an der Einstichstelle durch die Lymphozyteninvasion zu einer tastbaren Knötchenbildung. Eine in der Vergangenheit erfolgte BCG-Impfung oder eine Infektion mit NTM kann zu falsch positiven Resultaten führen. Bei Personen, deren Immunfunktion beeinträchtigt ist, kann eine Reaktion vollständig ausbleiben. In Deutschland wird dieser Test nur noch bei Kindern alternativ zum IGRA empfohlen.

Mit dem IGRA lässt sich feststellen, ob sich der Organismus mit *M. tuberculosis* auseinandergesetzt hat, da die immunologische Auseinandersetzung eine Sensibilisierung spezifischer T-Lymphozyten induziert. Werden bei einer Tuberkulose-Infektion Erreger durch antigenpräsentierende Zellen aufgenommen, folgt die Aktivierung von T-Lymphozyten, die als Reaktion mit der Ausschüttung von Interferon- γ (IFN- γ) beginnen. Das wird bei diesen Testverfahren genutzt, indem T-Lymphozyten in vitro mit Antigenen von *M. tuberculosis* stimuliert werden. Hat sich das Immunsystem des Patienten in der Vergangenheit bereits mit Antigenen des Tuberkuloseerregers auseinandergesetzt, kann eine Sekretion von Interferon- γ durch die T-Gedächtniszellen nachgewiesen werden. Zum Einsatz kommen die Antigene ESAT-6 und CFP-10. Diese Antigene sind spezifisch für *M. tuberculosis* und fehlen in den meisten nicht-tuberkulösen Mykobakterien. Daraus resultiert die relativ hohe Spezifität dieses Verfahrens. Die Tests reagieren sechs bis acht Wochen nach erfolgter Infektion. Sie sind nicht zugelassen um zwischen einer aktiven, einer früher durchgemachten oder einer latenten Infektion zu unterscheiden. Sofern die Untersuchung nicht im Rahmen einer kürzlich erfolgten Exposition durchgeführt wird, kann kein Rückschluss auf den Zeitpunkt der erfolgten Infektion gezogen werden.

Die im Labor eingesetzten immunologischen Verfahren haben beim Nachweis einer kürzlich erworbenen Infektion im Rahmen von Umgebungsuntersuchungen eine relevante diagnostische Bedeutung. Darüber hinaus werden sie eingesetzt beim präventiven Erkennen von LTBI bei Patienten mit einem erhöhten Reaktivierungsrisiko vor Beginn einer immunmodulierenden Therapie.

IGRAs versus THT:

- Einmaliger Arztbesuch zur Blutentnahme
- Objektives Messergebnis
- Untersuchungen können durch ein hohes Maß an Automatisierbarkeit schnell und in großem Umfang durchgeführt werden
- Das Analysen-Ergebnis kann am nächsten Tag zur Verfügung stehen
- Vermeidung falsch positiver Resultate nach vorausgegangener BCG-Impfung
- IGRAs reagieren ausschließlich auf Erreger des MTB-Komplexes und auf nur wenige ubiquitäre Mykobakterien (*M. kansasii*, *M. szulgai* und *M. marinum*)

Abbildung 2: In vitro-Vollblutstimulationstest



*Immunologischer Nachweis einer Infektion mit *M. tuberculosis**

Es stehen verschiedene IGRAs für die LTBI-Diagnostik zur Verfügung: Der voll automatisierbare und auf dem neusten Stand der Zulassungskriterien basierende QuantiFERON®-TB Gold Plus von QIAGEN (Abb. 2) und der nach älteren Kriterien zugelassene T-SPOT®.TB-Test von Oxford Immunotec. Beide IGRAs basieren auf einer zellvermittelten Immunantwort von T-Lymphozyten auf mykobakterielle Proteine. Die T-Lymphozyten reagieren auf diese gezielte Stimulation mit der Bildung von Interferon- γ . Beim QuantiFERON®-Test kann das in vitro gebildete Interferon- γ auf einer ELISA-Platte oder mit der Chemilumineszenz-Immunoassay (CLIA)-Technologie automatisiert auf dem LIAISON® von Diasorin gemessen werden. Bei der T-SPOT®.TB-Technologie wird das von aktivierbaren Zellen sezernierte Interferon- γ an einer Membran immobilisiert und detektiert. Um valide Resultate zu erhalten, wird bei jedem Testansatz die generelle Stimulierbarkeit der Lymphozyten kontrolliert (Positivkontrolle) sowie eine unspezifische Stimulation ausgeschlossen (Negativkontrolle). Auf diese Weise werden einerseits Prä-Analytikfehler und andererseits Erkrankungen des zellulären Immunsystems des Patienten erkannt.

Für gesetzlich versicherte Patienten ist der IGRA-Test abrechnungsfähig vor immunsupprimierender Therapie, bei HIV-Infektion, Dialyse oder Organtransplantation.

Fazit

Eine zuverlässige und aussagekräftige Diagnostik ist die Basis einer jeden Therapie.

Eine aktive Tuberkulose ist immer eine behandlungsbedürftige Erkrankung. In den meisten Fällen führt die medikamentöse Therapie zu einer vollständigen Genesung. Der Ausbruch einer latenten Infektion kann durch die vorbeugende Behandlung verhindert werden.

Die Eindämmung der Erkrankung erfordert eine multidisziplinäre Zusammenarbeit, bei der die Gesundheitsämter eine tragende Rolle spielen. Um das zusammenhängende Infektionsgeschehen aufzudecken werden über eine integrierte genomische Surveillance systematisch genetische Informationen zum Erreger erhoben und mit den Meldedaten verknüpft.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. rer. nat. Sylvia Schön
Dr. med. Dr. rer. nat.
Dieter Münstermann
Dr. med. Erik Hameister
Medizinisches Versorgungszentrum
Labor Krone
Medizinal-Untersuchungsstelle im
Regierungsbezirk Detmold
Siemensstraße 40
32105 Bad Salzuflen
www.laborkrone.de

■ Weitere Informationen:
https://www.qiagen.com/applications/tb-management/tb-testing/qft-plus?cmpid=CM_IR_IR_QFT-Forum-Sanitas_1224_OTHERS_Other



Inhalation bei Atemwegserkrankungen

Bei Erkältungssymptomen greifen viele Menschen zu Hausmitteln wie z. B. der Inhalation von Kochsalzlösung (Natriumchlorid (NaCl)) im Kochtopf. Doch die altbekannte Methode im Kochtopf funktioniert nicht. Wenn Salzwasser erhitzt wird, verdampft nur das Wasser. Das Salz verbleibt im Kochtopf – ähnlich der Gewinnung von Meersalz, bei der das Wasser in der Sonne verdunstet und das wertvolle Mineral zurückbleibt. Bei der Inhalation über dem Kochtopf wird lediglich heißer Wasserdampf eingeatmet, aber kein heilsames Natriumchlorid. Wer Kochsalz oder auch Medikamente in die Atemwege „transportieren“ möchte, hat einige relevante Informationen zu beachten.

Atemwege und Selbstreinigungsmechanismus

Unsere Atemwege beginnen an den Nasenöffnungen und enden an den Lungenbläschen, den Alveolen, wo der Gasaustausch erfolgt. Die Aufgabe der Lunge ist die Aufnahme von Sauerstoff (O₂) und die Abgabe von Kohlendioxid (CO₂), einem Abfallprodukt des Stoffwechsels in den Zellen. Rein willkürlich trennen wir obere und untere Atemwege mit der Grenze in Höhe des Kehlkopfes. Die Atemwege sind im Grunde „nur“ dazu da, die Luft aus der Umgebung anzusaugen und über die Verzweigung der Bronchien bis zu den Alveolen zu leiten.

Trockene, feuchte, kalte, heiße und „unsaubere“ Luft können den Atemwegen schaden. Um Schaden von den Atemwegen fernzuhalten, muss die Luft auf dem Weg in die Tiefe angewärmt, angefeuchtet und vor allem gereinigt werden. Immerhin atmen wir mit der Luft auch alle darin befindlichen schwebenden Teilchen ein. Das Spektrum dieser schwebenden Teilchen ist breit und reicht von Staubteilchen unterschiedlicher Größe bis hin zu Krankheitserregern. Dagegen hat der Körper einen effektiven Schutzmechanismus entwickelt: Die Atemwege sind auf ihrer gesamten Länge von der Nase bis zur Lunge mit einer Schleimhaut ausgekleidet. Besonders der Nase als erste Eintrittspforte kommt dabei eine wichtige Filterfunktion zu, die Luftpartikel und Krankheitserreger in den Nasenmuscheln zuverlässig abfängt.

Die gut durchblutete Schleimhaut der Atemwege wärmt und feuchtet die Luft an. Auf dem Weg in die Lunge muss der Luftstrom einigen Kurven folgen. Jedes in der Luft befindliche Teilchen läuft Gefahr, auf diesem Weg aus der Kurve zu „fliegen“. Je größer und schwerer die Teilchen sind und je höher die Geschwindigkeit, mit der eingeatmet wird, desto größer ist diese Gefahr. Zusätzlich erschwert die im Durchmesser abnehmende Weite der Atemwege das Vordringen in die Tiefe. Und einmal im Schleim gefangen, haben diese Teilchen keine Chance mehr dem Atemstrom in die Tiefe zu folgen.

In der Schleimhaut befinden sich Zellen, die Schleim bilden und Zellen, die feine Härchen, sogenannte Zilien tragen. Die schleimbildenden Zellen produzieren ein dünnflüssiges Sekret, in denen die Zilien schwimmen, und einen zähflüssigen Schleim, der den Zilien aufliegt. Die Zilien schlagen mit einer Frequenz von 100 bis 1500 Schlägen pro Minute und transportieren die im Schleim befindlichen Fremdstoffe, und damit natürlich auch Krankheitserreger, wie auf einem Förderband aus den Atem-

wegen hinaus. Dieser Vorgang wird als mukoziliäre Clearance oder Selbstreinigungsmechanismus der Lunge bezeichnet. Ein ausnahmsweise mit der Atemluft in die Tiefe gelangtes Staubkorn wird zum Beispiel auf diese Weise innerhalb von etwa 45 Minuten wieder aus den Bronchien hinausbefördert.

Störungen der Selbstreinigungsmechanismen

- Mit einer verstärkten „Staubbelastung“ kann das körpereigene Selbstreinigungssystem noch am besten umgehen. Wer einmal einen Keller aufgeräumt und die ganze Zeit Luft mit Staub eingeatmet hat, wird nach dem Naseputzen ein verunreinigtes Taschentuch vorfinden; im hochgehusteten Schleim dagegen kaum Schmutz entdecken können.
- Kalte Luft, vor allem wenn sie über den offenen Mund eingeatmet wird, führt zur Engstellung von Gefäßen bis in die ersten Verzweigungen der Bronchien. Damit wird auch der Transport von Wärme, Flüssigkeit, Zellnahrung und Abwehr der Schleimhaut reduziert.
- Trockene Luft schränkt die Funktion der Schleimhaut durch Austrocknung ein. Verursacht wird die Trockenheit u. a. durch eine besonders warme/heiße Umgebung oder im Winter bei kalter trockener Luft, allgemeiner Austrocknung, zu geringer Flüssigkeitszufuhr, vermehrter Belastung mit Mundatmung wie z. B. bei sportlicher Betätigung.
- Bei einem akuten Infekt, wie beispielsweise einer Bronchitis, führt der Befall der Zellen mit Erregern zu einer Störung der Schleimbildung. Der Schleim ist vermindert (trockene schmerzhaft Bronchitis) oder vermehrt bei gleichzeitig zähem und dickem Schleim, der seine eigentliche Aufgabe nicht mehr erfüllen kann. Auch die Zellen, die die Zilien tragen, sind von der Infektion betroffen. Die Zilien können verkleben oder auch ausfallen oder schlimmstenfalls absterben, so dass vorübergehend „Lücken“ in diesem Bollwerk entstehen, bis der Körper den Schaden repariert hat.
- Eine dauerhafte Schädigung der Schleimhaut mit Störung des Selbstreinigungsmechanismus finden wir bei chronischen Erkrankungen der Atemwege wie beispielsweise Asthma und vor allem der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD, engl. chronic obstructive pulmonary disease), die durch verengte Atemwege gekennzeichnet ist.

Diese Mechanismen spielen sich zunächst überwiegend im Bereich der Schleimschicht ab. Zellen sterben ab, wachsen nicht nach und es entstehen Schäden an der Schleimhaut. Es fehlen funktionierende Zilien, so dass der „Abfall“ liegenbleibt. Zusätzlich ist der gebildete Schleim in der Qualität zum großen Teil schlecht und kann seine angestammte Aufgabe nicht mehr erfüllen, oder es wird zu viel oder zu wenig produziert. Zu viel gebildeter, oftmals zäher Schleim, muss abtransportiert werden. Auch das stört die Funktion noch vorhande-



Dr. med. Thomas Hausen

ner Zilienzellen. Diese Vorgänge erklären auch zum Teil die höhere Infektneigung in der kalten Jahreszeit. Auch beim „Prinivismus“, dem suchtmässigen Missbrauch von Nasentropfen zum Abschwellen der Nasenschleimhaut, steigt die Infektanfälligkeit. Krankheitserreger haben es leichter in die Tiefe der Atemwege zu gelangen, dort zu verweilen, sich einzunisten und Infektionen auszulösen. Akut oder chronisch, der Selbstreinigungsmechanismus ist gestört und der Husten muss versuchen, diese Aufgabe vorübergehend oder dauerhaft zu erfüllen.

Husten: Ein klarer Hinweis

Der gesunde Mensch hustet nicht! Husten ist immer ein Ersatzmechanismus, wenn der Selbstreinigungsmechanismus nicht funktioniert (wie bei einem akuten Infekt) oder überfordert ist (z. B. durch einen zu großen Fremdkörper).

Auch Rauchen stört den Selbstreinigungsmechanismus und führt zu Hustenreiz. Nikotin ist ein Zell- und Nervengift, das die Flimmerhärchen für Stunden lähmt. Wer regelmäßig und viel raucht, muss deswegen den Husten als Ersatzmechanismus für die Bronchialreinigung in Kauf nehmen.

Abhilfe und Vorbeugung: Befeuchtung der Atemwege

Ursachenbekämpfung ist der erste Schritt zur Abhilfe. Unspezifische Maßnahmen wie vermehrte Flüssigkeitsaufnahme, Atmen durch die Nase statt durch den Mund u.a., können aber nur indirekt, bedingt und vor allem erst spät helfen. Die einzig richtige, gezielte und schnelle Hilfe kann unter diesen Voraussetzungen nur eine Befeuchtung der Atemwege sein.

Die Befeuchtung der Atemwege wirkt sich positiv auf Infektionen aus (s. o.). Das konnten Untersuchungen eindrucksvoll belegen:

1. Salzwasser-Nasentropfen zur Abkürzung von Infektionen

In einer Untersuchung wurden Eltern angeleitet, Salzwasser-Nasentropfen selbst herzustellen (ca. 2,6% NaCl) und während einer Erkältung ihren Kindern mindestens viermal pro Tag 3 Tropfen in die Nasenlöcher zu verabreichen. Den Kindern mit dieser Behandlung ging es schneller besser als den unbehandelten Kindern.

Möglicherweise könnten NaCl-Nasentropfen als Prophylaxe sogar das Risiko einer Ansteckung vermindern. Dieser Effekt ist sicher mit einem Fertigprodukt einfacher zu erreichen. Zu beachten ist aber, dass das Produkt nur Kochsalz bzw. Meersalz, eventuell noch Panthenol, auf keinen Fall aber eine gefäßverengende Substanz enthalten sollte.

2. Nasenspülung als „Infektabwehr“ (Abb. 1)

Bereits in den 1990-er Jahren hat man bei Soldaten nachweisen können, dass die tägliche Nasenspülung mit einer Kochsalzlösung Infektionen vorbeugen kann. In der Gruppe mit Nasenspülung lag die Zahl von Infektionen 3,5-fach

niedriger als bei der Vergleichsgruppe ohne Spülung. Die Begründung, dass die Erreger aus der Nase gespült wurden, ist zu einfach. Weitere Faktoren, wie z. B. die Befeuchtung der Schleimhaut (wie weiter oben geschildert) mit Optimierung des natürlichen Selbst-

reinigungsmechanismus und verbesserter Abwehr sind ebenfalls zu bedenken.

3. Infektionen mit dem Coronavirus SARS-CoV-2

Bei 40 Patienten mit einer Infektion mit SARS-CoV-2 mit und ohne Befeuchtung der oberen Atemwege, besserten sich die Symptome mit Befeuchtung schneller, es wurde weniger Bioaerosol abgeatmet, die Sauerstoffsättigung stieg deutlich an und eine Therapie mit einem Antibiotikum wurde seltener nötig.

Mit aller Vorsicht der Interpretation darf festgestellt werden:

- Die Befeuchtung der Atemwege mit NaCl / Kochsalz wirkt einer Austrocknung der Atemwege entgegen,
- unterstützt den Selbstreinigungsmechanismus bei der Elimination von Schadstoffen und Krankheitserregern,
- beugt Infektionen vor,
- lindert bestehende Symptome bei einer Infektion schneller,
- könnte möglicherweise die Sauerstoffversorgung verbessern
- und reduziert das Risiko für eine bakterielle Superinfektion mit der Notwendigkeit einer Antibiotikatherapie.

Medizinische Vernebler

Der menschliche Körper hat die oben geschilderten wirksamen Schutzmechanismen eingebaut, um eine Schädigung der Atemwege zu verhindern. Beim Transportieren von Kochsalzlösung und Medikamenten in die Atemwege muss das beachtet werden.

Bei den oberen Atemwegen ist es in der Regel relativ unkompliziert die Kochsalzlösung einzubringen. Sprühen oder hineinlaufen lassen, sind völlig ausreichend und effektiv.

Ganz anders verhält sich das beim Einbringen von Kochsalz aber auch Medikamenten in die unteren Atemwege. Wer Kochsalz in die unteren Atemwege einbringen will oder muss, ist auf ein Inhaliergerät zur richtigen Anwendung angewiesen (Abb. 2). Aber nicht alle Vernebler sind gleichwertig oder erfüllen denselben Zweck. Hier ist eine kompetente Beratung erforderlich, denn noch immer gibt es auch qualitativ schlechte Geräte auf dem Markt. Zusätzlich gibt es auch noch Plastikinhaliergeräte, die lediglich zum Verdampfen von im Wasser gelösten ätherischen Ölen geeignet sind. Der Patient inhaliert in der Absicht, sich etwas Gutes zu tun und in den Bronchien kommt „nichts“ an. Derartige Geräte sind nicht mehr als ein Ersatz für den Kochtopf.

Es ist gut verständlich, dass grobe Partikel in der Einatemluft den Richtungsänderungen zur Überwindung der zahlreichen Kurven vom Eingang von Nase oder Mund schlecht folgen können, ganz besonders, wenn auch noch schnell eingeatmet wird. Je größer die Teilchen, desto eher bleiben sie hängen. Teilchen mit einer Größe über 10 µm (1 µm entspricht einem Tausendstel Millimeter [0,001 Millimeter]) werden bei Mundatmung bereits im Mund-Rachenbereich abgeschieden und gelangen nicht ins Bronchialsystem. Teilchen, die größer als etwa 5–10 µm sind, werden bei Nasenatmung fast ausschließlich in der Nase zurückgehalten. Nur Partikel mit einer Größe zwischen 0,1 – 5 µm können den Richtungsänderungen folgen und gelangen bei Mundatmung tiefer in die Atemwege. Der Anteil von Teilchen dieser Größe im Nebel des Verneblers bestimmt somit den Anteil des Inhalates, der wirksam werden kann.

Ein effektiver Vernebler sollte überwiegend möglichst kleine Partikel, hier ausnahmsweise als Tröpfchen bezeichnet, produzieren können.

Selbstverständlich kann kein Gerät ausschließlich Tröpfchen mit einer bestimmten Größe produzieren. Beim Vernebeln resultiert immer ein Spektrum, d. h., ein Nebel mit unterschiedlich großen Tröpfchen. Die qualitativ guten Geräte produzieren eine größere Zahl ausreichend lungengängiger Tröpfchen in kurzer Zeit.



Abbildung 1: Medizinisches Gerät zur Nasenspülung und Befeuchten der Schleimhaut

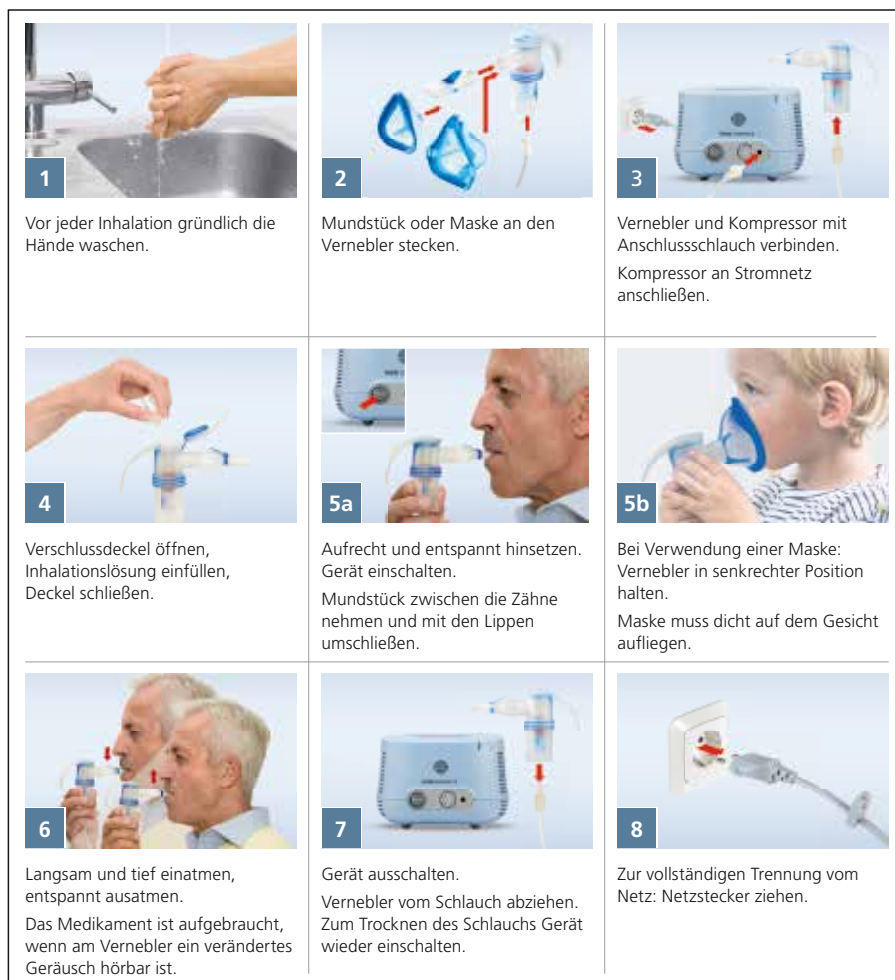


Abbildung 2: Anleitung für die korrekte Inhalation am Beispiel PARI COMPACT2

Beim Kauf eines Inhaliergerätes sollten einige Kriterien beachtet werden:

- **Feine Tröpfchen erzeugen**

Ein guter Vernebler verwandelt das Medikament in winzige Nebeltröpfchen. Diese sollten so klein sein, dass sie tief in die Lunge gelangen können. Die optimale Tröpfchengröße für die meisten therapeutischen Anwendungen liegt zwischen 1 und 5 µm, wobei der genaue Wert vom Behandlungsziel und dem Patienten abhängt.

- **Robust und hygienisch**

Das Gerät sollte stabil gebaut sein und lange halten. Wichtig ist auch, dass man es leicht reinigen kann. Teile, die man abnehmen und abwaschen kann, sind dabei sehr praktisch.

- **Einfach zu bedienen**

Der Vernebler sollte leicht zu benutzen sein. Eine klare Anleitung ist besonders wichtig für ältere Menschen oder Kinder.

- **Nützliches Zubehör**

Einige Vernebler kann man mit zusätzlichen Teilen erweitern. Diese helfen zum Beispiel durch Ausatmen gegen einen Widerstand, was gut für die Lunge sein kann.

- **Qualitätszeichen**

Prüfsiegel wie das CE-Zeichen beachten. Auch Empfehlungen von Ärzten oder Gesundheitsorganisationen sind ein gutes Zeichen.

- **Guter Service**

Eine lange Garantiezeit und freundliche Hilfe bei Fragen oder Problemen zeigen, dass der Hersteller hinter seinem Produkt steht.

Bei Beachtung dieser Kriterien findet jeder Patient einen Vernebler, der gut zu ihm passt und zuverlässig funktioniert. Wie viele und wie große Partikel wie tief in die Lunge gelangen können, ist individuell unterschiedlich und hängt von der Lungenfunktion und Weite oder Enge der Atemwege, der Atemtiefe, der Geschwindigkeit beim Einatmen, der Atemfrequenz, Luftfeuchtigkeit, Mund- oder Nasenatmung und vor allem von der Größe der Partikel ab.

Mund- oder Nasenatmung: Maske oder Mundstück

Die Teilchengröße, die Form der Atmung, Mund- oder Nasenatmung und das Atemmanöver bestimmen die individuell erreichbare Tiefe.

- Je größer die Teilchen, desto mehr bleiben bereits früh an der Schleimhaut haften.
- Je langsamer die Inhalation erfolgt, umso mehr Partikel gelangen tiefer in die Lunge.
- Bei Verwendung einer Maske und Atmung über die Nase bei geschlossenem Mund bleibt der größte Teil der Tröpfchen bereits in den oberen Atemwegen „hängen“ und nur ein geringer Teil erreicht die unteren Atemwege.
- Anders verhält es sich bei der Mundatmung, am besten mittels Mundstück (Abb. 2). Damit erreichen die Tröpfchen zu einem großen Teil die unteren Atemwege, eben ohne die Kurven und Filter der Nase „überwinden“ zu müssen.

Wer gezielt vorgehen möchte, wählt gleich das geeignete Voratzstück: Bei Schnupfen und/oder Nasennebenhöhlenentzündung wird eine Maske empfohlen, bei Erkrankungen von Bronchien und Lunge das Mundstück. Empfehlenswert ist es auch, den Atem nach dem Einatmen kurz anzuhalten, damit kleine Tröpfchen ausreichend Zeit haben, um auf die Schleimhaut absinken zu können. Entsprechend dem Staub im Licht der Sonne: Jedes in der Luft schwebende Teilchen benötigt in Abhängigkeit von Größe und Gewicht eine mehr oder weniger große Zeit, um den Boden zu erreichen.

Aber auch wenn der größte Teil der Teilchen die tiefen Atemwege erreicht hat, schaffen es nicht alle, die Schleimhaut zu benetzen. Die ganz kleinen Tröpfchen verbleiben zu lange in der Schwebelage und werden beim Ausatmen ungenutzt wieder abgegeben. Ein kleiner Trick kann noch einen positiven Nebeneffekt in der Nase erzielen: Atmet man durch den Mund ein und durch die Nase aus, besteht eine gewisse Chance, dass dort noch Tröpfchen hängenbleiben und hier ihre heilsame Wirkung entfalten.

Zusammenfassung

Mit einer korrekt durchgeführten Inhalation von NaCl lassen sich Erkrankungen und Infekte der Atemwege vermeiden und in der Schwere und Dauer positiv beeinflussen. Auch stark einschränkende Atemwegserkrankungen wie COPD und Asthma ist mit der richtigen Inhalationstechnik und dem individuell geeigneten Vernebler therapeutisch zu begegnen.

Informationen

■ Dr. med. Thomas Hausen
Spezialist für Atemwegs-
und Lungenkrankheiten
Grafenstr. 52
45239 Essen

■ Weitere Informationen:
<https://www.pari.com/de/inhalation>

Moderne Therapiemöglichkeiten der Hämophilie

Die klassische, hereditäre Hämophilie ist eine X-chromosomale Erbkrankheit, die zu einer Störung der Blutgerinnung führt. Da Männer nur ein X-Chromosom besitzen (Hemizygotie), ist das männliche Geschlecht wesentlich häufiger betroffen als das weibliche. Das Blut von Hämophilie-Patienten gerinnt nur sehr verzögert. Die Erkrankung führt zu spontanen (Ein-)Blutungen, die häufig mit einer nicht unerheblichen Einschränkung der Lebensqualität und stationären Aufenthalten verbunden sind. Der Schweregrad der Blutgerinnungsstörung steht in einem direkten Zusammenhang mit der Restaktivität des jeweiligen Faktors im Blut. Die Hämophilie A ist eine Koagulopathie mit Fehlen oder funktioneller Defizienz des Gerinnungsfaktors VIII. Mit der neuen Substanzklasse HSF (high sustained factor VIII) steht seit Juni 2024 eine Faktor VIII-Therapie mit deutlich verlängerter Halbwertszeit zur Verfügung.



Dr. med. Georg Goldmann

Einleitung

Unter den Erbkrankheiten stellt die bereits im Talmud erwähnte Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar. Die Hämophilie wird auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin der Hämophilie B eine Verbreitung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte.

Bei der klassischen Hämophilie, einem X-chromosomal-rezessiv erblichen Gerinnungsdefekt, werden zwei Formen unterschieden: Hämophilie A, es fehlt der (Gerinnungs-)Faktor VIII (FVIII) und Hämophilie B, es fehlt der Faktor IX (FIX) – relevante Bestandteile der endogenen Gerinnungskaskade.

Die Hämophilie A stellt mit 85 % die häufigste Form der Bluterkrankheit dar und tritt bei etwa 1:5000 männlichen Neugeborenen auf.

Der FVIII wird im Gefäßendothel und in den Lebersinusoiden gebildet und in Leber und Niere abgebaut. Das Molekül besteht aus einer schweren und einer leichten Kette, es wird durch das F8-Gen kodiert und bindet an den von-Willebrand-Faktor (vWF).

Der Schweregrad der Blutgerinnungsstörung korreliert mit der verbliebenen Faktoraktivität:

Schwere Hämophilie: < 1 %,
mittelschwere Hämophilie: 1 – <5 %,
leichte Hämophilie: > 5 – 40 %.

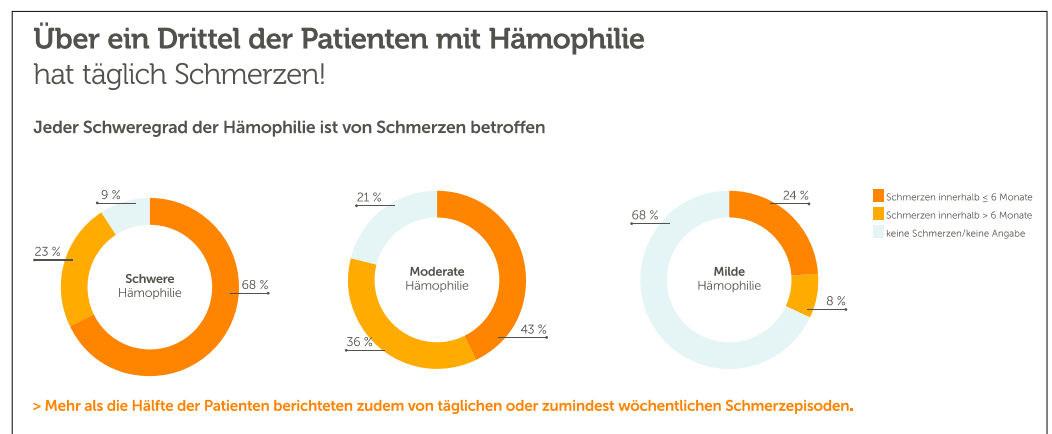
Die klinische Symptomatik der hereditären Hämophilie kann unmittelbar nach der Geburt auftreten, sich aber auch erst im weiteren Verlauf manifestieren.

Die meisten Hämophilie-Patienten leiden unter mehr oder minder starken Schmerzen (Abb. 1).

Spontane Gelenkeinnblutungen führen häufig zu einer fortschreitenden Schädigung der Gelenke, zu einer chronischen Synovitis, zu osteochondraler Degeneration und schließlich zu hämophiler Arthropathie. Die damit verbundenen Schmerzen gehen mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einher.

Gelenkeinnblutungen schon im frühen Kleinkindalter sind ein relevanter Indikator für eine schwere Verlaufsform. Gemäß der aktuellen Leitlinie wird für kleine Patienten mit schwerer Hämophilie die Initiierung einer prophylaktischen Therapie schon vor dem 3. Lebensjahr empfohlen (Srivastava A et al. Haemophilia 2020; 26 (Suppl 6): 1–158). Mehr als die Hälfte der von Schmerzen betroffenen erwachsenen Patienten berichtet von täglichen oder wöchentlichen Schmerzepisoden. Eine Verlaufs-

Abbildung 1: Schmerzen bei Hämophilie-Patienten



Ergebnisse basieren auf Registerdaten aus nordischen Ländern sowie Daten aus Umfragen unter Hämophilie-Patienten (N = 343) (nach Steen Carlsson K et al. Haemophilia 2022; 28: 557–567)

kontrolle wird grundsätzlich auch bei klinisch unauffälligen Gelenken empfohlen, bei diagnostizierter Synovitis in kürzeren Abständen.

Abhängig vom jeweiligen Schweregrad sind akute Verletzungen und chirurgische Interventionen für Hämophilie-Patienten mit erheblichen Risiken verbunden. Das Hämostase-Management sollte individuell und unter Einbeziehung eines spezialisierten Hämostaseologen erfolgen. Heutzutage sind aufgrund moderner Wirkstoffe und Behandlungsstrategien auch schwere Blutungsereignisse gut kontrollierbar.

Therapieoptionen

Die Behandlung der Hämophilie erfolgt unter anderem durch die Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors und erfordert in der Regel eine lebenslange Therapie. Hierbei stehen Gerinnungsfaktoren zur Verfügung, die entweder aus humanem Plasma oder biotechnologisch hergestellt werden.

Noch bis weit in die 1960er-Jahre hinein standen für Patienten, die an der schweren Verlaufsform der Hämophilie litten, kaum Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Blutungen waren mit Schmerzen, Morbidität und schlimmstenfalls Mortalität verbunden und führten bei Betroffenen zu regelmäßigen stationären Aufenthalten.

Ein entscheidender Fortschritt in der Behandlung von Hämophilie-Patienten war die Herstellung der ersten FVIII-Präparate. 1964 wurden erstmals Kryopräzipitate mit einem relativ geringen Volumen entwickelt, was sowohl die Bedarfsbehandlung als auch die Prophylaxe von Blutungen ermöglichte. Die Herstellung lang haltbarer und leicht zu handhabender gefriergetrockneter Faktorpräparate im Jahr 1970 definierte den Beginn der prophylaktischen Therapie.

Seit den 1970er-Jahren mussten Gerinnungsfaktorkonzentrate dann auch nicht mehr ausschließ-

lich im Krankenhaus verabreicht werden, sondern konnten von den Betroffenen im Rahmen der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter“ selbst injiziert werden.

In den 1990er-Jahren kamen erstmals gentechnisch hergestellte Faktorkonzentrate auf den Markt. Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten (standard half life, SHL) und der Nicht-Faktor-basierten Therapie (Non-Faktor-Therapie) zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte Extended-Half-Life (EHL)-Faktorprodukte angewendet. Durch den Einsatz von Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann durch höhere Faktorspiegel noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden, was mit einem insgesamt positiven Einfluss auf die Lebensqualität betroffener Patienten verbunden ist.

Neben der FVIII-Behandlung stehen aktuell eine Antikörpertherapie und zwei Gentherapien als zugelassene Verfahren zur Verfügung. Der monoklonale Antikörper wird subkutan in ein bis vierwöchigen Abständen verabreicht und ist bei schwerer und mittelschwerer Hämophilie A und auch bei Hämophilie A-Patienten mit Hemmkörpern zugelassen. Die Gentherapie wurde für Patienten ab 18 Jahren in Deutschland für die schwere Hämophilie A und für die schwere und mittelschwere Hämophilie B zugelassen. Dabei wird mittels Gentransfer eine Kopie des fehlenden Gens in die Leberzellen eingeschleust. Bei Patienten mit leichter Hämophilie A ist im Einzelfall auch eine Behandlung mit Desmopressin (DDAVP) möglich. DDAVP führt zur Freisetzung von FVIII aus körpereigenen Speichern und lässt die Aktivität (nur) kurzfristig ansteigen.

SHL-Faktorpräparate mit Standard-Halbwertszeit werden entweder aus humanem Plasma mit Hilfe von menschlichen Spendern gewonnen (plasmatischer FVIII) oder biotechnologisch in tierischen oder menschlichen Zelllinien hergestellt (rekombinanter FVIII). Durch die Abhängigkeit von der Spendenbereitschaft stellen Plasmapräparate jedoch nach wie vor eine limitierte Ressource dar.

Bei rekombinanten EHL-Faktorpräparaten erfolgt die Herstellung wie bei den herkömmlichen rekombinanten Faktorpräparaten.

Die Halbwertszeit (HWZ) wird durch verschiedene Ansätze verlängert:

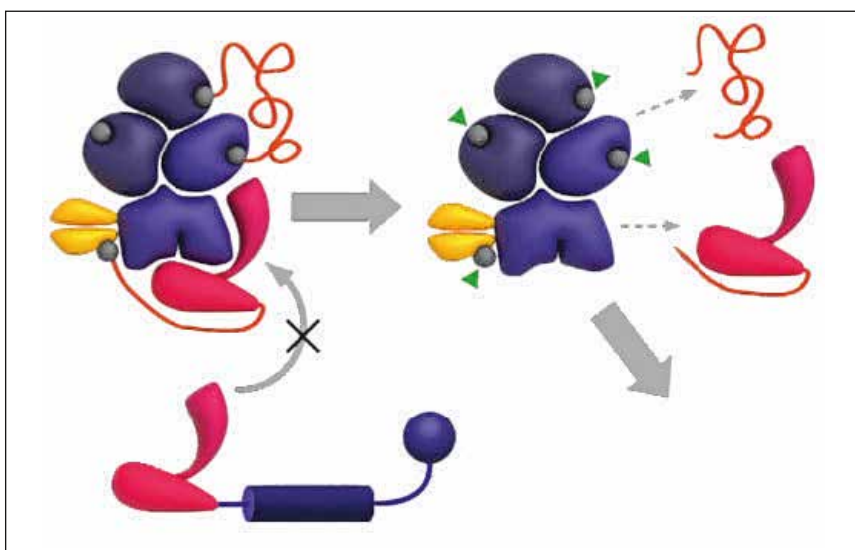
1. Fusionsproteine:

Fusion des Faktors mit einem biotechnologisch hergestellten natürlich im Körper vorkommenden Protein, dem sogenannten Fc-Fragment des humanen Immunglobulins (Hämophilie A und B) oder dem Transportprotein Albumin (Hämophilie B).

2. Chemische Modifikation (PEGylierung):

Fusion des Faktors mit einem sogenannten PEG (Polyethylenglykol)-Molekül – einer chemischen Substanz, die den Faktor umhüllt und es somit vor dem Abbau durch körpereigene Enzyme schützt (Hämophilie A und B).

Abbildung 2:
Wirkmechanismus von
high sustained factor VIII



Efanesoctocog alfa besteht aus einem rFVIII-Molekül, an das dimeres Fc, eine D'D3-Domäne des vWF und 2 XTEN-Polypeptide fusioniert wurden, um die HWZ von FVIII zu erhöhen. (nach Seth Chhabra E et al. Blood 2020; 135: 1484–1496, Konkle BA et al. NEJM 2020; 383: 1018–1027).

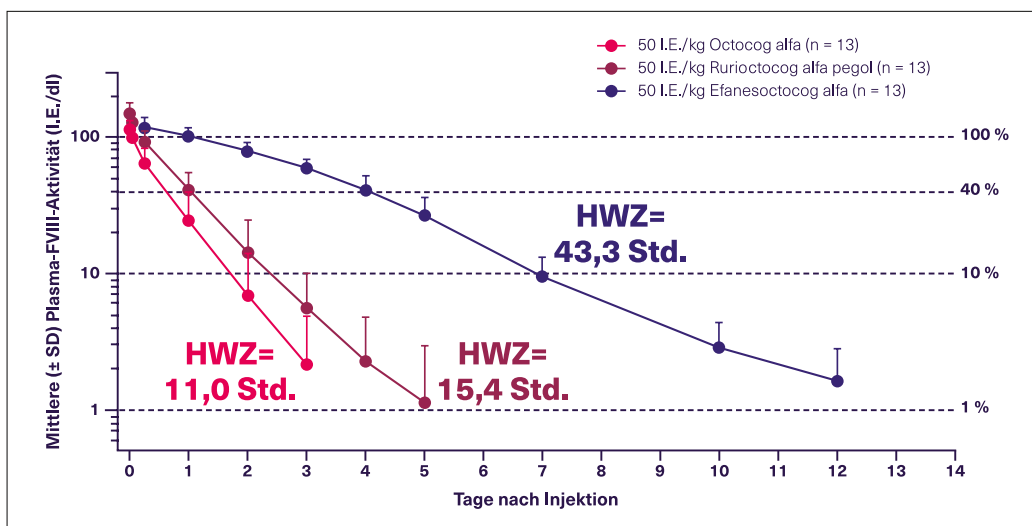


Abbildung 3:
Pharmakokinetik-Kurven (Halbwertszeit) von HSF im Vergleich zu Präparaten mit SHL und EHL.

(Nach Lissitchkov T et al. Res Pract Thromb Haemost 2023; 7: 100176)

3. Protein-Sequenz-Modifikation:

Der Gerinnungsfaktor wird so verändert, dass er besser an den vWF bindet (Hämophilie A).

4. High sustained factor VIII (HSF):

Seit Juli 2024 ist ein neues rekombinantes FVIII-Präparat der neuen Substanzklasse „high sustained factor VIII“ (HSF) zur Therapie der Hämophilie A zugelassen, das sich von den bisherigen EHL-Präparaten deutlich unterscheidet. Durch Umgehung der Bindung von FVIII an den körpereigenen vWF werden längerfristig anhaltend hohe FVIII-Spiegel mit einer deutlich längeren Halbwertszeit erzielt.

Erreicht wird die lange Wirkdauer durch gentechnische Modifikationen des FVIII-Proteins, was zur Blockade der Bindung an den vWF führt, der für die Geschwindigkeit des FVIII-Abbaus von Relevanz ist. Durch die intramolekulare Abschirmung von FVIII, welche durch die kovalente Bindung der D'D3-Domäne (FVIII-Bindungsstelle des vWFs) entsteht, bindet der HSF nicht an endogenen vWF (Abb. 2). Durch die Modifikationen (Fc, vWF und XTEN) verlängert sich die Halbwertszeit im Plasma auf 43,3 bzw. 47 Stunden.

Im Juni 2024 erfolgte auf Basis der Studien XTEND-1 und XTEND-Kids (www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2209226) die EU-Zulassung von Efanesoctocog alfa zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen für Erwachsene und Kinder mit Hämophilie A.

In der klinischen Studie XTEND-1 zeigte sich eine durchschnittliche Verlängerung der Halbwertszeit von FVIII auf 47 Stunden. Dabei lag der FVIII-Spiegel die ersten 4 Tage nach der Injektion bei über 40 % (Normbereich) und fiel erst nach 7 Tagen auf Werte um 15 % ab. In der XTEND-1-Studie erhielten die Teilnehmer (≥ 12 Jahre alt) einmal wöchentlich eine Prophylaxe mit Efanesoctocog alfa 50 IE/kg über 52 Wochen (Arm A) oder 26 Wochen lang Efanesoctocog alfa 50 I.E./kg nach Bedarf, gefolgt von 26 Wochen einmal wöchentlicher Prophylaxe (50 IE/kg; Arm B).

Die neue Technologie ermöglicht Patienten mit nur noch einer Injektion pro Woche für mehrere Tage Faktorspiegel im nicht-hämophilen Bereich zu erreichen, was mit einem erhöhten Schutz vor Gelenkblutungen assoziiert ist. In der derzeit lau-

fenden, offenen, multizentrischen Langzeitstudie XTEND-ed (NCT04644575) wird im Rahmen des Phase-III-Zulassungsprogramms untersucht, ob und wie sich die bisher erzielten umfangreichen Studienerfahrungen zu Sicherheit und Wirksamkeit von Efanesoctocog alfa langfristig in einem Kollektiv von Patienten mit schwerer Hämophilie A widerspiegeln.

Ausblick

Derzeit werden die Gen-Editierungs-Methoden ZFN (Zinkfinger-nukleasen) und CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) untersucht.

Auch die Non-Faktor-Therapien stehen weiterhin im Fokus der Forschung. So sind bereits einige neue Antikörper in Aussicht, die sowohl für Hämophilie A als auch für Hämophilie B eingesetzt werden können.

In Studien mit Antikörpern (gegen tissue factor pathway inhibitor) oder mittels gezielter Abschaltung von Genstücken (small interfering RNA gegen Antithrombin) wird getestet, gerinnungshemmende Moleküle im Körper zu blockieren und dadurch Blutungsepisoden durch Steigerung der Gerinnung zu verhindern.

Fazit

Hämophilie-Patienten können vom wissenschaftlichen Fortschritt und einer Therapie mit modernen, individuell ausgewählten Wirkstoffen profitieren. Eine dauerhafte Prophylaxe ist von besonderer therapeutischer Relevanz.

Bei suboptimaler Prophylaxe besteht weiterhin das Risiko für die Entwicklung von hämophiler Arthropathie und/oder schweren Gelenkschäden.

Das erste rekombinante FVIII-Präparat der neuen Substanzklasse „high sustained factor VIII“ ermöglicht aufgrund seiner deutlich verlängerten HWZ langanhaltende FVIII-Spiegel. Die einmal wöchentliche Behandlung in der empfohlenen Dosierung führte in der Zulassungsstudie zu verlängerter FVIII-Aktivität im nicht-hämophilen Bereich.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

Operative Korrektur der Schwellkörperdeviation bei Morbus Peyronie

Als Morbus Peyronie oder Induratio penis plastica bezeichnet man eine erworbene fibrotische Verhärtung der Tunica albuginea des Penis, meist unter Ausbildung einer Deviation. Bei stark ausgeprägten Verkrümmungen und beeinträchtigter sexueller Funktion ist eine operative Korrektur unumgänglich.

Einleitung

Die Induratio penis plastica (IPP) führt nach einer akuten Entzündungsphase der Tunica albuginea (faserreiche Bindegewebsschicht) zu einer chronischen Phase mit Bildung fibrotischer Plaques, die zu Verkrümmungen des männlichen Geschlechtsteils führen können. Das kann für betroffene Patienten mit erheblichen körperlichen und seelischen Einschränkungen einhergehen.¹ In der Literatur finden sich nur wenig Daten zur Epidemiologie der Erkrankung. Die Dunkelziffer dürfte hoch sein.

Einige IPP-Patienten berichten über ein akutes Ereignis – oft beim Geschlechtsverkehr – bei dem eine schmerzhafte Verhärtung im Bereich des Penischaftes wahrgenommen wurde. Viele Betroffene beschreiben subjektiv den Eindruck eines ‚Reißens‘ oder ‚Brechens‘, obwohl anatomisch meist keine tatsächliche Ruptur vorliegt. In Folge entwickeln sich Schmerzen bei der Erektion, die häufig zu einem Abbruch führen. Im weiteren Verlauf kann die Erektionsqualität schlechter werden – bis hin zum völligen Verlust. Nach etwa einem Jahr ist die akute Phase der IPP abgeschlossen.¹ Je nachdem, wie ausgeprägt sich die Einschränkung sexueller Aktivitäten zeigt, suchen betroffene Patienten nach einer adäquaten Behandlung.

Ätiologie

Die IPP zählt zur Gruppe der Fibromatosen. Die Ursachen der Erkrankung sind noch nicht vollständig geklärt. Als ursächlich wurden lange Zeit rezidivierende Mikrotraumen vermutet. Neben traumatischen werden infektiöse, autoimmunologische und aktuell vor allem genetische Ursachen diskutiert.²

Neben der IPP gibt es noch zwei weitere Krankheitsbilder, die von der Symptomatik und dem Verlauf sehr ähnlich sind. In 9 bis 39 % ist die IPP mit einem Morbus Dupuytren assoziiert. Umgekehrt haben 4 % der Patienten mit Morbus Dupuytren eine IPP.⁴

Beim Morbus Dupuytren kommt es zu fibrotischen Umbauten der Beugesehnen in der Handfläche. Die betroffenen Finger sind in ihrem Bewegungsumfang stark eingeschränkt und es lassen sich ausgeprägte Plaques in der Palmaraponeurose ertasten. Tritt die gleiche Symptomatik an der Fußsohle auf, wird die fibrotische Erkrankung als „Morbus Ledderhose“ bezeichnet.

Morbus Dupuytren kann auch zu fibrotischen Veränderungen im Bereich des Penischaftes führen.

Für Morbus Peyronie und Morbus Dupuytren konnten inzwischen anhand von Untersuchungen gene-

tische Übereinstimmungen identifiziert werden. So wurden bei beiden Erkrankungen genetische Veränderungen auf dem Chromosom 7 (WNT2 Locus) identifiziert und Mikrodeletionen auf dem Chromosom 3.⁵

Da es Patienten mit Morbus Peyronie gibt, die auch unter Morbus Dupuytren und/oder Morbus Ledderhose leiden, lässt das auf eine genetische Disposition schließen. Ältere Theorien um Mikrotraumatisierungen als Ursache werden damit unwahrscheinlicher. Weitergehende wissenschaftliche Untersuchungen sind hier erforderlich.

Therapieansätze

Für die Behandlung des Morbus Peyronie stehen verschiedene Therapieansätze zur Verfügung, die in Abhängigkeit vom Verlauf und vom Schweregrad der Erkrankung/Behinderung und von den Erwartungen des Patienten eingesetzt werden können. Chirurgische Therapiemaßnahmen dürfen erst nach Abklingen der akuten Phase – etwa ein Jahr ab Erstsymptomen – vorgenommen werden.⁶

Medikamente:

Für die Behandlung von Schmerzen in der akuten Phase empfehlen die Leitlinien der Europäischen Urologen Assoziation (EAU) den Einsatz nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAIDs). Darüber hinaus rät die EAU ausdrücklich von der Anwendung oraler Medikamente wie Pentoxifyllin, Vitamin E, Tamoxifen, Procarbazin, Kalium-Para-Aminobenzoat (Potaba), Omega-3-Fettsäuren oder Kombinationen aus Vitamin E und L-Carnitin bei der Behandlung der Peyronie-Krankheit (PD) ab. Diese Empfehlung basiert auf der unzureichenden Evidenz für deren Wirksamkeit sowie methodischen Schwächen der zugrundeliegenden Studien, wie fehlenden Kontrollgruppen, kleinen Patientenzahlen und kurzen Nachbeobachtungszeiträumen.⁷

Nicht-operative Therapie:

Dehnung und Streckung

Zum Dehnen und Strecken von eingeschränkt funktionierenden Gewebsstrukturen können diverse Geräte eingesetzt werden. Einige dieser Geräte sind als Heil- und Hilfsmittel anerkannt und können unter bestimmten Voraussetzungen von der gesetzlichen Krankenversicherung übernommen werden.

Eine Gruppe dieser Hilfsmittel sind Vakuumerektionshilfen, die aus einem Zylinder bestehen, der mittels eines manuellen oder elektrischen Pumpsystems evakuiert wird. Der darin eingebrachte Penis wird durch das Vakuum distrahert. Dadurch wird Blut in die Schwellkörper des Penis gesogen, was eine vorübergehende Erektion hervorruft. Diese kann durch zirkulär angebrachte Silikon- oder Gummiringe an der Penisbasis aufrechterhalten werden. Vakuumerektionshilfen können also eine „artifizielle“ Erektion induzieren, die dann durch weitere Applikationen gehalten



Dr. med. Tobias Pottek

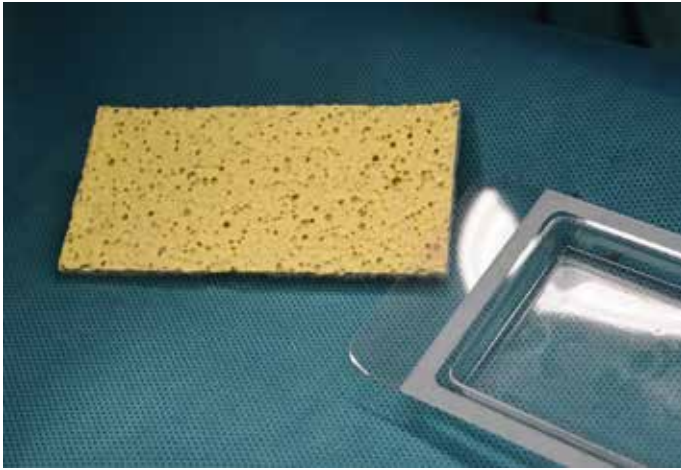


Abbildung 1: TachoSil®-Patch zur Unterstützung der Gewebeversiegelung bei IPP.



Abbildung 2: Auf den Gewebedefekt im Bereich der Tunica aufgetragene Versiegelungsmatrix.

werden muss. Zum temporären Training sind diese Hilfsmittel bedingt geeignet, für sexuelle Aktivitäten nur in geringem Umfang. Eine weitere Gruppe von Gerätschaften sind Strecker, die mittels unterschiedlich gestalteter Haltevorrichtungen an der Glans penis festgemacht werden und dann über Gürtel oder Stative zu einer mechanischen Streckung des Penisschaftes führen. Zusammenfassend können sowohl Vakuumerektionshilfen als auch Streckgeräte als unterstützende Maßnahmen in der Therapie von Morbus Peyronie eingesetzt werden. Ihre Wirksamkeit ist jedoch limitiert und sollte in Kombination mit anderen therapeutischen Ansätzen geprüft werden.

Extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT)

Die extrakorporale Stoßwellentherapie (ESWT) wird als nicht-invasive Behandlungsoption in Betracht gezogen. Sie kann als ergänzende Therapie nach Versagen medikamentöser Maßnahmen und vor operativen Eingriffen zum Einsatz kommen. Allerdings wird ihre klinische Wirksamkeit in Bezug auf Plaquereduktion und Krümmungskorrektur weiterhin kritisch bewertet, da belastbare Evidenz begrenzt ist. Die ESWT wird daher nur bei bestimmten Patientengruppen empfohlen und nicht als Standardtherapie anerkannt.⁷ Gute Ergebnisse brachte die ESWT bei schlecht heilenden Hauttransplantationen bei Verbrennungen, so dass hierdurch verschiedene Theorien über die Initialisierung von „Selbstheilungskräften“ bis zur Neoangiogenese formuliert wurden.⁸ Diese Erkenntnisse haben dann zum Einsatz der ESWT auch beim Peyronie geführt. Die Ergebnisse sind jedoch sehr heterogen. Wirklich günstige Veränderungen der Plaques und der Verkrümmungen haben sich nicht eindeutig nachweisen lassen, aber ein Einfluss auf die Schmerzen an den Grenzen der Plaques.⁹ Hier kommt es vor allem in der entzündlichen Anfangsphase häufig zu Scherkräften bei der Erektion, die mit starken Schmerzen einhergehen können. Eigene Erfahrungen haben gezeigt, dass nur wenige

Sitzungen ESWT einen positiven Einfluss auf die Schmerzen hatten. Mit der ESWT konnte bei unseren Patienten das Intervall bis zu einer OP-Indikation bei besserer Lebensqualität überbrückt werden.

Operative Therapie:

Als Penisdeviation wird eine Verkrümmung des Penis bezeichnet, die in der Regel nur bei der Erektion erkennbar ist. Zur Behebung von Schwellkörperdeviationen gibt es verschiedene Operationstechniken. Diese Verfahren wurden von ihren jeweiligen Erstbeschreibern bei jungen Männern mit angeborenen Schwellkörperdeviationen angewendet. Deviationen sind in der Regel durch eine harmonisch bogenförmige Krümmung gekennzeichnet, die dadurch hervorgerufen wird, dass eine Seite des Penis ab Geburt länger ist als die andere. Dadurch kommt es bei der Erektion zur Deviation. Die betroffenen Männer erscheinen demnach naturgemäß schon sehr jung beim Operateur, weil sie noch nie gerade gestreckte Erektionen hatten. Der Morbus Peyronie dagegen tritt im mittleren Erwachsenenalter an Penissen auf, die bislang völlig normale Erektionen zeigten. Durch verschiedene operative Techniken kann eine Peniskrümmung korrigiert werden.

Neben dem Plikaturverfahren, bei dem die längere Seite des verkrümmten Schwellkörpers verkürzt wird, um die Krümmung zu beheben (was jedoch häufig zu einer Verkürzung der Gesamtpenislänge führt), gibt es noch weitere chirurgische Verfahren.

Operationstechnik nach Nesbit

Bei dem Verfahren nach Nesbit⁹ werden auf der konvexen Seite des verkrümmten Schwellkörperapparates – also der längeren – kleine, linsenförmige Segmente quer aus der Tunica albuginea geschnitten und dann vernäht, so dass beide Seiten des betroffenen Schwellkörpers gleich lang sind und damit die Krümmung aufgehoben ist. Diese Technik ist sehr gut zur Korrektur der angeborenen Verkrümmung bei jungen Männern geeignet. Bei Patienten mit Morbus Peyronie





Abbildung 3: Gestreckte Erektion nach Korrektur. Keine Blutungen im Bereich der Schwellkörper sichtbar. Vollständige Versiegelung des Tunica albuginea-Defektes.

zeigt diese Methode jedoch Einschränkungen, da die fibrotischen Veränderungen der Tunica albuginea nicht adressiert werden. Führt man sie bei Männern mit Peyronie durch, kommt es neben der allfälligen Verkürzung nicht selten zur Knick- oder Schnürringsbildung, weil an der mangelhaften Dehnbarkeit des fibrotisierten Gewebes im Plaque nichts geändert wird.

Die Yachia-Technik

Das modifizierte Verfahren nach Yachia führt durch longitudinale Inzision und horizontale Naht zum Ausgleich der Deviation.¹⁰ Die Yachia-Technik verwendet eine optimierte Herangehensweise, bei der die Exzision der Segmente schräg vorgenommen wird. Die Defekte werden dann gegensinnig schräg vernäht, so dass auch mehrfache Verkrümmungen, Schnürringe, Flaschenhälse oder Bajonettvarianten korrigiert werden können. Allerdings verbleibt auch hier das fibrotische unflexible Gewebe mit seinen Nachteilen.

Plikationstechnik nach Schröder und Essed

Essed und Schröder hatten 1985 eine vermeintlich innovative Technik publiziert, bei der sie die Exzision von Tunica albuginea vermeiden haben und durch eine spezielle Naht- und Knotentechnik eine Raffung der Schwellkörperhülle vornahmen.¹¹ Intraoperativ sieht das sehr effektiv aus, aber nicht bedacht wurden die großen Scherkräfte,

die bei der Erektion wirken und in vielen Fällen dazu führen, dass diese Nähte sich öffnen und dann außer Narbenbildung keinen Effekt mehr haben. Für Patienten mit einem Morbus Peyronie wird diese Technik in der Praxis nicht mehr empfohlen.⁷

Längenerhaltende Verfahren:

Während die Plikaturverfahren die längere Seite des Schwellkörpers verkürzen, verlängern die längenerhaltenden Verfahren die kürzere – und damit erkrankte – Seite. Nach einer Zirkumzision, die den Zugang erleichtert, wird die Penisschafthaut bis über die Verkrümmung zurückgestreift. Dann wird mit einer Butterfly-Kanüle punktiert und über einem

Tourniquet eine artifizielle Erektion geschaffen. Anschließend wird die Buck'sche Faszia beidseitig knapp an der Harnröhre entlang längs gespalten, bis die Tunica albuginea freiliegt. Am Scheitelpunkt der Deviation erfolgt eine quere Inzision der Tunica albuginea bis in das Corpus cavernosum. Kurz vor der Harnröhre wird ein H-förmiger Einschnitt vorgenommen, um das Defektareal für die Platzierung des Transplantats oder Patches optimal vorzubereiten. Der Penis wird anschließend rekonstruiert, um eine symmetrische Erektion zu gewährleisten. Die Ränder werden dann vorsichtig gedehnt, um das genaue Ausmaß des Defekts zu bestimmen. Zur Defektabdeckung kommen verschiedene Materialien in Frage:

Autologe Transplantate

Längere Zeit wurde mit verschiedenen körpereigenen Materialien gearbeitet. Es wurden Fascia lata, Vena saphena magna, Mundschleimhaut oder Dermis aus der Leiste genutzt.⁷ In der langjährigen Erfahrung des Autors hat sich die hintere Rektusfaszie als sehr gutes Material herausgestellt, allerdings ist die Bergung über einen paraumbilikalischen Schnitt aufwendig. Diese Autotransplantate müssen bei etwa 20% überdimensionierter Einpassung mit wasserdichten Nähten fortlaufend fixiert werden, weil es sonst zu größeren subcutanen Hämatomen kommen kann, die die Wundheilung verzögern oder stören.

Heterologe Transplantate

Um den Aufwand der zweiten Präparationswunde zu sparen, wurde dann auf heterologes Material zurückgegriffen. Zum Einsatz kamen und kommen heute noch u. a. beispielsweise Perikard oder Dura mater von Rind und Pferd oder Fascia lata vom Menschen.⁷ Der entscheidende Nachteil all dieser avitalen Transplantate ist, dass sie in vielen Fällen zu einer festen, tastbaren Einheilung führen.

Allogene Patches

Im Jahr 2004 kam TachoSil® (Abb. 1) auf den Markt und konnte zur Versiegelung des Tunica albuginea-Defektes angewandt werden. Es handelt sich um eine aktive Versiegelungsmatrix aus Kollagen mit einer Beschichtung aus humanem Fibrinogen und Thrombin.¹²

Die Versiegelungsmatrix kann bei IPP mittels sanfter manueller Kompression anmodelliert werden und hält danach wasserdicht einem Druck bis zu 61 mBar stand (Abb. 2).¹³

Werden die Defekte in der Tunica albuginea des Penis dann noch mit der zuvor eröffneten Buck'schen Faszie übernäht, halten sie dem Druck der Erektion stand, was auch durch kontrollierte artifizielle Erektion überprüft wird (Abb. 3).

Aus eigener chirurgischer Erfahrung ist die Deckung der Defekte mit TachoSil® bei der rekonstruktiven Versorgung von Peyronie-Deviationen eine erfolgreiche Methode bei gleichzeitig geringem Aufwand. Das Material ist anpassungsfähig und gut verträglich und nach 13 Wochen überwiegend abgebaut.¹²

Zusammenfassung

Der Morbus Peyronie ist eine die Lebensqualität in Bezug auf die Sexualität schwer beeinträchtigende Erkrankung. Konservative Behandlungsmaßnahmen wie Medikation und physikalische Anwendungen können begrenzt effektiv sein. Bei Fällen mit ausgeprägten Deviationen, die keinen befriedigenden Geschlechtsverkehr mehr zulassen, sollten operative Maßnahmen erwogen werden.

Eine effektive Methode kann die Inzision oder Exzision der Plaques – je nach Konsistenz und Größe – und die darauffolgende Abdichtung der Defekte in der Tunica albuginea durch Patches aus Kollagen mit einer Beschichtung aus Fibrinogen und Thrombin sein.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

■ Urologische Praxis
Dr. med. Tobias Pottke
„mannswohl“
in der Neurologie am Hackeschen Markt
Dircksenstr. 47
10178 Berlin

■ Weitere Informationen:
<https://corza.com/global/specialties/hemostasis-and-wound-closure-in-urological-surgery>

IL-13-Blockade in der Langzeittherapie des atopischen Ekzems

Einleitung

Die Atopische Dermatitis (AD, umgangssprachlich Neurodermitis) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die durch rezidivierende Schübe und starken Pruritus gekennzeichnet ist. Sie gehört zu den häufigsten Dermatosen, insbesondere im Kindesalter, kann jedoch auch im Erwachsenenalter persistieren. Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie resultiert die Atopische Dermatitis aus einer Interaktion genetischer Prädispositionen, gestörter Hautbarriere und einer fehlerhaften immunologischen Regulierung. Zusätzlich können exogene Triggerfaktoren wie z. B. Allergene, Stress und Klimafaktoren eine Rolle spielen [2].

Die therapeutischen Ansätze umfassen je nach Schweregrad und Therapieresistenz topische sowie auch systematische Behandlungsstrategien.

Prävalenz und Inzidenz der Atopischen Dermatitis haben in den vergangenen Jahrzehnten deutlich zugenommen. Daten der Global Burden of Disease-Studie zeigen, dass die Prävalenz weltweit bei 15-20% der Kinder und bis zu 10% der Erwachsenen liegt. Damit zählt die chronisch-entzündliche Hauterkrankung zu den am häufigsten nicht-tödlichen Erkrankungen und stellt, gemessen in behinderungsbedingten Lebensjahren, die Hauterkrankung mit der höchsten Krankheitslast dar [1].

Die Atopische Dermatitis manifestiert sich durch episodische, stark juckende, lokal begrenzte Ekzeme, die häufig saisonalen Schwankungen unterliegen. Zudem sind viele Patienten von komorbiden Erkrankungen des atopischen Formenkreises wie allergisches Asthma, allergische Rhinokonjunktivitis sowie Nahrungsmittelallergien und anderen Soforttyp-Allergien (Typ 1) betroffen.

Die Pathogenese der Atopischen Dermatitis ist ein komplexes Zusammenspiel von genetischen Prädispositionen, Umweltfaktoren, einer beeinträchtigten Hautbarriere, einem mikrobiellen Ungleichgewicht sowie einer immunologischen Dysregulation [2]. Genetische Mutationen, insbesondere im Filaggrin-Gen (FLG), spielen eine entscheidende Rolle, da sie die Funktion der Hautbarriere beeinträchtigen und somit den transepidermalen Wasserverlust erhöhen, was zu trockener Haut und letztlich auch zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen führt [3]. Darüber hinaus zeigt sich eine Dysregulation der Th2-Zellantwort, bei der aktivierte T-Zellen proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-4, Interleukin-13 und Interleukin-31 freisetzen [4]. Diese Zytokine aktivieren Januskinase (JAK)-Signalwege und fördern sowohl Entzündungsprozesse einschließlich einer Sekretion von antigenspezifischem IgE, was zur allergischen Sensibilisierung beiträgt. Ein Ungleichgewicht des Hautmikrobioms, insbesondere eine Reduktion von *Staphylococcus epidermidis*, welcher unter anderem das Wachstum von pathogenen Mikroorganismen wie *Staphylococcus aureus* durch antimikrobielle Peptide eindämmen kann, verstärkt entzündliche Reaktionen und stört die immunologischen Mechanismen, die zur Entwicklung der Atopischen Dermatitis beitragen. Diese dysbiotischen Veränderungen erleichtern das Eindringen von Allergenen in die Epidermis und begünstigen Wundheilungsstörungen, was die Sensibilisierung und das Fortschreiten der Erkrankung weiter fördert [3].

In den letzten Jahren haben innovative Therapieansätze, einschließlich Biologika wie Tralokinumab, Dupilumab und Lebrikizumab und JAK-Inhibitoren wie Abrocitinib, Upadacitinib und Baricitinib signifikante Fortschritte in der Behandlung der Atopischen Dermatitis ermöglicht, indem diese Wirkstoffe gezielt auf spezifische immunologische Prozesse der Erkrankung abzielen und somit eine effektive Linderung der Symptome bieten [5].

Klinisches Bild und Diagnose

Die Atopische Dermatitis ist eine chronisch-rezidivierende Erkrankung, die durch eine Vielzahl von klinischen Erscheinungsformen gekennzeichnet ist, welche stark variieren können und von Faktoren wie Alter, ethnischer Herkunft sowie der Schwere der Erkrankung beeinflusst werden. Ein charakteristisches Merkmal der Erkrankung sind rezidivierende akute Schübe, die sich durch entzündliche, nässende und pruriginöse Ekzeme auf xerotisch irritierter Haut auszeichnen. Starker Pruritus, insbesondere in der Nacht, verursacht Schlafstörungen, Müdigkeit und kann zudem aufgrund der chronischen Verlaufsform zu psychischen Symptomen führen [6].

Die Diagnostik der Atopischen Dermatitis basiert auf einer sorgfältigen Anamnese und einer umfassenden klinischen Untersuchung, da es keine spezifischen diagnostischen Tests oder pathognomonische Labor-Biomarker gibt, die die Erkrankung eindeutig identifizieren können.

Besonderes Augenmerk der Anamnese basiert auf der familiären Prädisposition für atopische Erkrankungen wie Asthma und Allergien sowie auf spezifischen Symptomen wie Pruritus und Ekzemen.

Eine Erhöhung des Gesamt- oder allergenspezifischen IgE-Spiegels im Serum ist nicht bei allen Betroffenen nachweisbar. Dies führt zur Unterscheidung zwischen zwei Formen der Erkrankung:

Der nicht IgE-assoziierten („intrinsischen“) und der IgE-assoziierten („extrinsischen“) Atopischen Dermatitis [2].

Bei der klinischen Untersuchung erfolgt eine sorgfältige Analyse der Hautveränderungen, die typischerweise durch entzündliche, nässende und schuppige Läsionen charakterisiert sind. Häufig betroffene Bereiche wie das Gesicht, der Hals, die Ellenbeugen und die Kniekehlen sind sogenannte Prädilektionsstellen. Das klinische Erscheinungsbild der Atopischen Dermatitis zeigt im Verlauf des Lebens signifikante Veränderungen. Säuglinge, Kleinkinder und ältere Menschen präsentieren eher atypische klinische Merkmale.

Ein differentialdiagnostischer Ausschluss mittels Hautbiopsie kann helfen, imitierende oder klinisch ähnliche Hauterkrankungen (z. B. bösartige Krankheiten wie das kutane T-Zell-Lymphom) auszuschließen. Besonderes Augenmerk



Priv.-Doz. Dr. med.
Athanasios Tsiakanas

im Kindesalter gilt den seltenen Erkrankungen wie z. B. den primären Immundefekten und einem potentiellen Ernährungsmangel.

Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel anhand der „Hanifin und Rajka“-Kriterien. [Tabelle].

Therapieoptionen

(Nach S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ (AWMF-Registernr. 013-027) (2023), <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/013-027>)

1. Hautpflege

Hautpflege und Basistherapie sind entscheidende Eckpfeiler in der Behandlung der Atopischen Dermatitis, da sie die Hautbarriere stärken, den Feuchtigkeitsverlust minimieren und das Risiko von Entzündungen und Schüben erheblich reduzieren. Auch rückfettende Bazusätze können unterstützend wirken und die Haut hydratisieren.

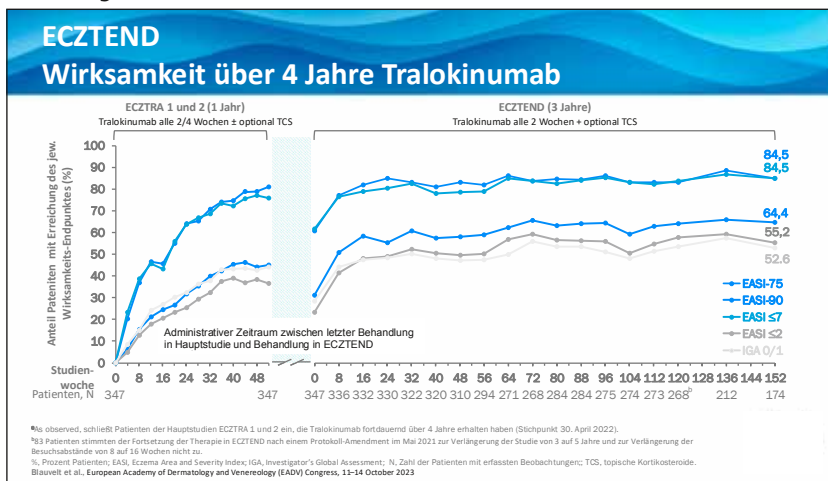
2. Topische Therapien

Bei akuten Schüben kommen häufig topische Therapien zum Einsatz. Topische Kortikosteroide sind die erste Wahl zur schnellen Kontrolle von Entzündungen. Kortikoide sollten nach Schweregrad der Erkrankung und Anwendungsdauer angepasst werden, um Nebenwirkungen zu minimieren. Zusätzlich werden topische Calcineurin-Inhibitoren wie Tacrolimus und Pimecrolimus besonders bei empfindlichen Hautarealen wie dem Gesicht oder Intertrigines angewandt und bieten eine effektive Alternative oder Ergänzung zu Kortikosteroiden bei rezidivierenden Schüben.

Diagnosekriterien gemäß der American Academy of Dermatology	
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 Weißen und Schwarzen, Th2 und Th17-Zellen bei Asiaten
Juckreiz	
Wichtige Merkmale	
Frühes Alter bei Beginn der Erkrankung	Typischerweise zwischen zwei und sechs Monaten alt
Atopie	Persönliche oder familiäre Vorgeschichte oder beides, IgE-Reaktivität (erhöhtes Gesamt-IgE oder allergenspezifisches Serum-IgE oder beides)
Xerosis	
Assoziierte Merkmale	
Atypische vaskuläre Reaktionen	Blässe des Gesichts oder weißer Dermographismus
Perifollikuläre Läsionen	Keratosis pilaris, perifollikuläre Akzentuierung
Okulare oder periorbitale Veränderungen	Hertoghe-Zeichen
Andere regionale Zeichen	Periorale Veränderungen, periaurikuläre Läsionen, Pityriasis alba, hyperlineare Handflächen, Ichthyose
Kratzbedingte chronische Läsionen	Lichenifikation, Prurigo-Läsionen
Verwandte Bedingungen	Bakterielle, virale und Pilzinfektionen der Haut, allergische Erkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen, Rheumatoide Arthritis, Beeinträchtigung der Lebensqualität

Nach Ständer S., Atopic Dermatitis, N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1136-1143

Abbildung 1



3. Systemische Therapien

Systemische Therapien kommen zum Einsatz, wenn topische Behandlungen nicht ausreichend wirken. Zu den immer noch häufig eingesetzten Optionen zählen orale Kortikosteroide, die kurzfristig zur schnellen Kontrolle akuter Schübe eingesetzt werden können, sowie Immunmodulatoren wie Ciclosporin und Methotrexat (letzteres off-label), die langfristig die Immunantwort regulieren.

Zur Krankheitskontrolle des chronischen mittel- bis schwergradigen atopischen Ekzems eignet sich jedoch eher der Einsatz von Biologika und Januskinase (JAK)-Inhibitoren. Biologika (Dupilumab, Tralokinumab, Lebrikizumab) inhibieren gezielt spezifische immunologische Mediatoren, um entzündliche Prozesse zu modulieren und die Symptome zu lindern. Die JAK-Inhibitoren (Abrocitinib, Baricitinib, Upadacitinib) hingegen blockieren die JAK-Signalwege, die für die Übertragung von Entzündungsbotschaften verantwortlich sind und blockieren somit gleichzeitig mehrere Signalwege, was ihren schnellen Wirkeintritt erklärt.

Dupilumab wirkt durch die Hemmung der Bindung von Interleukin-4 und Interleukin-13 (zwei zentralen Mediatoren der Entzündung) an den spezifischen Rezeptoren. Während viele Patienten von einer signifikanten Verbesserung ihrer Symptome berichten, können jedoch in einigen Fällen auch Nebenwirkungen auftreten. Eine spezifische Nebenwirkung von Dupilumab ist die „Head and Neck Dermatitis“, die sich durch entzündliche Hautreaktionen im Gesichts- und Halsbereich äußern kann [7].

Tralokinumab wirkt durch die spezifische selektive Hemmung von Interleukin-13. Unter der Behandlung mit Tralokinumab kam es auch zu einer signifikanten Besserung der Ekzemherde im Kopf- und Halsbereich (Head and Neck Dermatitis). Darüber hinaus zeigt Tralokinumab eine hohe Effektivität im Genitalbereich, wie klinische Studien belegen. Nach einer 16-wöchigen Behandlungsphase berichteten 83% der Patienten über eine signifikante Verbesserung ihrer Symptome. Diese positive Veränderung des Hautbefundes führte auch zu einer entsprechenden Steigerung der Lebensqualität der Betroffenen [8].

Im folgenden Abschnitt wird die Therapie mit Tralokinumab eingehender betrachtet. Dabei erfolgt eine Analyse der Ergebnisse von Studien zur Wirksamkeit über einen Zeitraum von vier Jahren, insbesondere im Vergleich zu den relevanten Studienergebnissen zu Dupilumab.

Wirksamkeit von Tralokinumab

Als Schlüsselzytokin spielt IL-13 bei der Pathogenese der Atopischen Dermatitis eine besondere Rolle. Von daher ist es nicht überraschend, dass die gezielte Blockade von IL-13 auch über einen Zeitraum von 52 Wochen sehr gute therapeutische Effekte aufweist [9]. In der Langzeitverlängerungsstudie von Tralokinumab (ECZTEND) wird das Langzeitansprechen von Patienten mit Atopischer Dermatitis untersucht. Bei der Jahrestagung der European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) 2023 in Berlin wurde neben der Langzeitwirksamkeit auch das Langzeit-Sicherheitsprofil des IL-13-Antikörpers über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren vorgestellt (Abb. 1 und 2). Das Muster der häufig gemeldeten unerwünschten Ereignisse ähnelte jenem, welches in den ECZTRA-Studien beobachtet wurde – allerdings waren die Raten unerwünschter Ereignisse in ECZTEND sogar niedriger. Bemerkenswert war die niedrige Konjunktivitis-Rate.

Mit Tralokinumab ± optional topischen Kortikosteroiden konnten die Ekzemaktivität (gemessen mittels Eczema Area and Severity Index (EASI)), der Pruritus und die Lebensqualität der Patienten über bis zu 4 Jahren anhaltend verbessert werden. Neben erwachsenen Patienten mit moderater bis schwerer Atopischer Dermatitis (Abb. 1 und 2) profitieren auch jugendliche Patienten vergleichbar gut bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit.

Diese anhaltende Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil legen nahe, dass Tralokinumab eine zuverlässige Therapiekontrolle mit guter Verträglichkeit für jugendliche und erwachsene Patienten mit moderater bis schwerer Atopischer Dermatitis bietet.

Nach insgesamt 4 Jahren durchgehender Behandlung mit Tralokinumab (1 Jahr in der Hauptstudie und 3 Jahre in ECZTEND) zeigte sich die Rate der Patienten mit komplett oder nahezu abgeklungener Atopischen Dermatitis bei 52,6% (92/175 der Patienten). Die Rate der Patienten mit einer mindestens um 75% reduzierten Aktivität der Atopischen Dermatitis (EASI-75) lag bei 84,5% (147/174 der Patienten) und die der um mindestens 90% reduzierten Aktivität (EASI-90) sogar bei 64,4% (112/174 der Patienten).

Darüber hinaus wurde bei 84,5% (147/174) der Patienten ein EASI ≤7 (leichte Erkrankung) und bei 55,2% (96/174) der Patienten ein EASI ≤2 festgestellt, was einer sehr niedrigen Krankheitsaktivität entspricht.

Tralokinumab weist eine langanhaltende Wirksamkeit und ein günstiges Sicherheitsprofil über bis zu 4,5 Jahren auf. Auch nach 4,5 Jahren waren die beobachteten unerwünschten Ereignisse (also sämtliche während einer Studie auftretende medizinische Ereignisse unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit dem Studienpräparat) konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Tralokinumab versus Placebo.

In einer indirekten Vergleichsstudie mit Dupilumab wurde nach 32 Wochen die Effektivität beider Therapien bewertet. Die Ergebnisse zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit hinsichtlich des EASI-75-Ansprechens und der Reduktion des Pruritus. Auffällig war jedoch, dass Tralokinumab eine zusätzliche Verbesserung der Lebensqualität (DLQI) im Vergleich zu Dupilumab aufwies [10]. Dies könnte auf die überlegene Wirksamkeit im Genitalbereich und keine Fälle von „Head and Neck Dermatitis“ zurückzuführen sein.

Ausblick

Ein Ausblick auf die systemische Therapie der Atopischen Dermatitis zeigt vielversprechende Entwicklungen in der Behandlung dieser chronischen Hauterkrankung. In den letzten Jahren haben sich insbe-

Abbildung 2

ECZTEND – Sicherheit						
Die Sicherheitsergebnisse stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil überein – keine neuen Sicherheitssignale identifiziert						
UEs in ECZTEND ^a	UEs in ECZTRA 1&2 Initialbehandlung 0 - 16 Wochen ^b		UEs in ECZTRA 1&2 Open label Wochen 16-52 ^c			
	Tralokinumab alle 2 Wochen + optional TCS (n=347; PYE=913,5)	Tralokinumab alle 2 Wochen (n=1194; PYE=354,5)	Placebo alle 2 Wochen (n=396; PYE=114,5)	Tralokinumab alle 2 Wochen + optional TCS (n=1121; PYE=664,9)		
	% (n)	Rate (nE/100 PYE)	adj. % (n)	Rate (nE/100 PYE)	adj. % (n)	Rate (nE/100 PYE)
Alle UEs	88,2 (306)	189,1	69,0 (824)	699,4	71,5 (283)	785,3
Schweregrad						
Mild	75,8 (263)	120,6	56,4 (673)	466,6	51,5 (204)	436,8
Moderat	56,5 (195)	61,4	34,3 (409)	206,8	46,0 (182)	305,7
Schwer	10,4 (36)	7,0	5,4 (65)	26,0	8,1 (32)	42,8
Schwerwiegende UEs	10,7 (37)	4,6	2,8 (33)	9,6	3,3 (13)	14,9
Zum Abbruch führend	8,8 (30)	2,3	2,4 (29)	9,6	2,8 (11)	14,0

Rate: Zahl der UEs geteilt durch Patient*Jahre der Exposition, multipliziert mit 100. ^aSchließt 347 Patienten der Hauptstudie ECZTRA 1 und 2 ein, die Tralokinumab fortgesetzt über 4 Jahre erhalten haben (Stichtagpunkt 30. April 2022). ^bSchließt Patienten einer gepaarten Sicherheitsanalyse der Studien ECZTRA 1 und 2 der placebo-kontrollierten Initialbehandlung über 16 Wochen ein. ^cSchließt Patienten einer gepaarten Sicherheitsanalyse der Studien ECZTRA 1 und 2 der open-label Phase über 36 Wochen mit Tralokinumab + optional TCS ein. %, Prozent der Patienten mit ≥1 Ereignis; adj., adjustiert; UE, unerwünschtes Ereignis; n, Zahl der Patienten mit ≥1 Ereignis; nE, Zahl der UEs; OL, PYE, Patient*Jahre der Exposition; TCS, topische Kortikosteroide. Blauvelt et al., European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) Congress, 11-14 October 2023

sondere gezielte Therapieansätze wie Biologika und JAK-Inhibitoren als wirksam erwiesen.

In der nahen Zukunft wird das Behandlungsspektrum durch einen IL-31-Rezeptor-Antikörper erweitert werden. Hier konnten vielversprechende klinische Daten zur Blockade des als „Juckreiz-Zytokin“ bekannten IL-31 sowohl bei der Atopischen Dermatitis als auch bei der Prurigo nodularis generiert werden [12,13].

Literatur

1. 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.

2. Ständer S. Atopic Dermatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1136-1143.

3. He, H., & Yang, D. (2022). The interaction between the skin microbiome and immune responses in atopic dermatitis. Frontiers in Immunology, 13, Article 970151.

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. Worm, M., et al. (2021). Moderne Therapieoptionen bei der atopischen Dermatitis: Biologika und JAK-Inhibitoren. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 19(5), 703-716.

6. Kage P, Zarnowski J, Simon JC, Treudler R: Atopic dermatitis and psychosocial comorbidities—What's new? Allergol Select 2020; 4: 86–96.

7. Jo et al. J Am Acad Dermatol. 2021 May;84(5):1339-1347

8. Paolino, G. et al. (2024). Successful use of tralokinumab for the treatment of atopic dermatitis on the genitals. Journal of Dermatological Treatment, 35(1). <https://doi.org/10.1080/09546634.2024.2351489>.

9. 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.

10. Torres T, Petersen AS, Ivens U et al. 2024. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Apr;14(4):983-992.

11. Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Taçi 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.

12. 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.

13. 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.

14. Müller S, Maintz L, Bieber T. Treatment of atopic dermatitis: Recently approved drugs and advanced clinical development programs. 2024 Jun;79(6):1501-1515

Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. Athanasios Tsianakas
Dr. med. Robin Alexander Thellmann
Klinik für Dermatologie und Allergologie
Fachklinik Bad Bentheim
Am Bade 1
48455 Bad Bentheim
www.fk-bentheim.de

Chronische Migräne und Medication Overuse Headache

Prophylaktische Behandlung mit CGRP-Antikörpern

Einleitung

Migräne ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen weltweit und wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine der führenden Ursachen für Beeinträchtigung insbesondere im jüngeren Lebensalter eingestuft (Global Burden of Disease Study, 2016). Etwa 12–15% der Bevölkerung sind von Migräne betroffen, wobei Frauen dreimal häufiger erkranken als Männer (Lipton et al., 2001). Während die episodische Migräne (EM) durch intermittierende Kopfschmerzattacken charakterisiert ist, entwickelt sich bei einem Teil der Patienten eine chronische Migräne (CM). Diese ist definiert als das Auftreten von Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat, wobei an mindestens 8 dieser Tage die Kriterien für Migräne erfüllt sein müssen (International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3) 2018). Ein entscheidender Faktor bei der Entstehung der chronischen Migräne ist der Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (Medication Overuse Headache, MOH). MOH tritt auf, wenn Patienten regelmäßig Akutmedikamente (z. B. Triptane, nicht steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Mischanalgetika) zur Behandlung von Kopfschmerzen einnehmen und das an mehr als 10 bis 15 Tagen pro Monat (ICHD-3, 2018). Dieser Übergebrauch kann zu einer Verstärkung der Kopfschmerzen führen und die Transformation von episodischer zu chronischer Migräne begünstigen (Silberstein et al., 2020). Patienten mit MOH sind besonders schwer zu behandeln, da ein Teufelskreis aus Schmerz und Medikamenteneinnahme entsteht. Der bislang klassische Ansatz bestand traditionell darin, die Akutmedikation durch eine Detoxifikation bzw. Medikamentenpause zu unterbrechen, was jedoch für viele Patienten mit erheblichen Kopfschmerzen, teilweise Entzugserscheinungen und einer Verschlechterung der Lebensqualität verbunden ist (Diener et al., 2016; Silberstein et al., 2020).

Ein bedeutender Fortschritt in der Behandlung der chronischen Migräne, insbesondere bei gleichzeitigem MOH, war die Einführung der CGRP-Antikörpertherapie. Das Calcitonin-Gene-Related-Peptide (CGRP) spielt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Migräne (Abb. 2), indem es die Weitstellung der Blutgefäße (Vasodilatation) fördert und die neuronale Aktivität im Trigeminussystem steigert (Edvinsson et al., 2018). CGRP-

Antikörper blockieren entweder das CGRP-Molekül selbst (z. B. Galcanezumab, Fremanezumab, Eptinezumab) oder den CGRP-Rezeptor (z. B. Erenumab). Diese Therapie für Erwachsene mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat ist die erste, die gezielt in die Pathomechanismen der Migräne eingreift, ohne die klassischen Nebenwirkungen der herkömmlichen Prophylaxe-Medikamente (z. B. Beta-blocker, Antikonvulsiva) zu verursachen (Dodick et al., 2018).

Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch (MOH)

Die Entstehung des MOH hängt eng mit bestimmten Risikofaktoren zusammen:

- Häufige Kopfschmerztag: Patienten mit mehr als 15 Kopfschmerztagen pro Monat sind besonders gefährdet (ICHD-3, 2018)
- Regelmäßige/übermäßige Einnahme von Akutmedikationen, insbesondere Kombinationspräparate oder Opioiden (Silberstein et al., 2020)
- Psychische Komorbiditäten: Depressionen, Angststörungen und Stress fördern den übermäßigen Medikamentengebrauch (Diener et al., 2016)

Die International Headache Society definiert MOH als sekundäre Kopfschmerzkrankung. Folgende Kriterien sind entscheidend:

- Kopfschmerztag: Der Patient leidet an mindestens 15 Tagen pro Monat an Kopfschmerzen (ICHD-3, 2018)
- Übermäßige Medikamenteneinnahme: Akutmedikamente werden an ≥ 10 Tagen (Triptane, Opioiden) oder ≥ 15 Tagen (NSAIDs, einfache Analgetika) pro Monat eingenommen
- Verschlechterung der Kopfschmerzen: Der Schmerz nimmt durch die Medikamenteneinnahme zu (ICHD-3, 2018)

Der MOH lässt sich in Untergruppen unterteilen, je nachdem, welches Akutmedikament übergebraucht wird (Triptane, Ergotamin, einfache Analgetika, Opioiden). Interessanterweise kann der MOH nur auf dem Boden einer primären Kopfschmerzkrankung wie der Migräne oder dem Spannungskopfschmerz entstehen. Dabei ist es nicht entscheidend, ob die Schmerzmedikation für die Kopfschmerzkrankung



Prof. Dr. med.
Dagny Holle-Lee

kung selbst oder eine andere Schmerzerkrankung eingenommen wird. So erklärt sich, warum ein MOH auch bei chronischen Rückenschmerzen entstehen kann, auch wenn die zusätzlich bestehende Migräne zunächst gar nicht behandlungsbedürftig gewesen ist.

Kontroverse in der Behandlung des Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes

Die Therapie des MOH war in der Vergangenheit Gegenstand intensiver wissenschaftlicher Debatten. Traditionell dominierte die Ansicht, dass ein vollständiger Entzug bzw. eine Medikamentenpause der übergebrauchten Akutmedikation – entweder abrupt oder schrittweise – eine zwingende Voraussetzung für eine erfolgreiche Behandlung sei. Diese Detoxifikationsstrategie beinhaltete häufig eine mehrwöchige Unterbrechung der Einnahme von Schmerzmitteln, Triptanen und anderen Akutmedikationen (Silberstein et al., 2020; Diener et al., 2016). Für die betroffenen Patienten war dieser Entzug mit erheblichen Belastungen verbunden. Das plötzliche Absetzen der Akutmedikamente führte häufig zu einer Verschlimmerung der Kopfschmerzen (sogenannte „Entzugskopfschmerzen“), die den Leidensdruck weiter erhöhten. Viele Patienten berichteten von einer Verschlechterung der Lebensqualität und einem gesteigerten Bedarf an medizinischer Betreuung während dieser Phase. Darüber hinaus erwies sich der Entzug in der Praxis als schwierig umzusetzen, da die Patienten auf die gewohnte Akutbehandlung verzichten mussten, ohne eine sofortige Alternative zu haben (Silberstein et al., 2020; ICHD-3, 2018).

Neue Therapieansätze des begleitenden MOH

Neuere Studien sowie Real-World-Evidenz haben gezeigt, dass der Entzug oder die Medikamentenpause möglicherweise weder die einzige noch die effektivste Behandlungsstrategie bei MOH ist. Stattdessen deuten die Daten darauf hin, dass eine medikamentöse Migräne-Prophylaxe auch dann wirksam sein kann, wenn der Medikamentenübergebrauch weiterhin besteht. Besonders relevant sind in diesem Zusammenhang die CGRP-Antikörper, deren Wirksamkeit in zahlreichen Studien untersucht wurde.

In der Phase-4-Studie von Tepper et al. (2024) wurde nachgewiesen, dass Patienten mit chronischer Migräne und gleichzeitigem Medikamentenübergebrauchskopfschmerz, die mit Erenumab behandelt wurden, eine signifikante Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage (MHD) sowie des Akutmedikamentenverbrauchs erfuhren – und das ohne vorherige Detoxifikation. Patienten, die mit Erenumab behandelt wurden, zeigten eine durchschnittliche Reduktion der MHD um 8,5 Tage pro Monat. In der Placebo-Gruppe wurde lediglich eine Reduktion von 2,2 Tagen/Monat erreicht. Der Un-

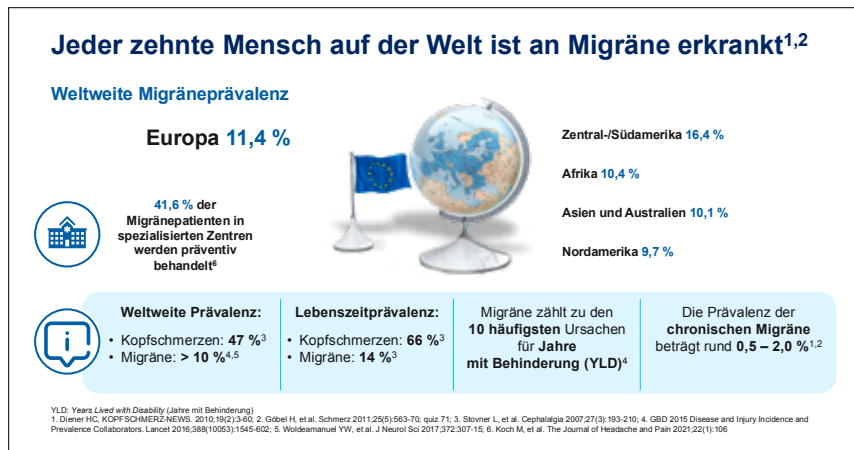


Abbildung 1

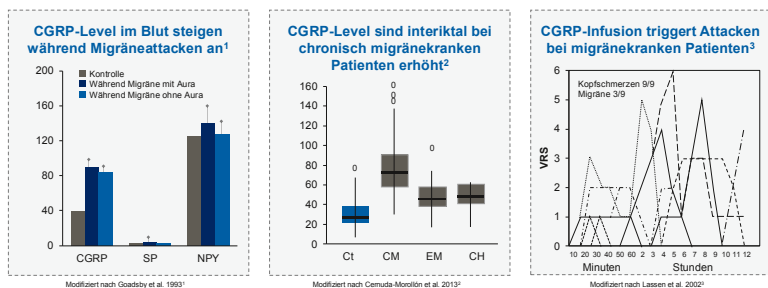
terschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Darüber hinaus führte Erenumab zu einer Reduktion der monatlichen Migränetage (MMD) von 14 auf 6 Tage/Monat, was zeigte, dass Erenumab nicht nur die Kopfschmerzstage allgemein, sondern auch spezifisch die Migränetage signifikant reduzierte. Ein weiterer wichtiger Effekt war die Reduktion der Tage mit Akutmedikamenteneinnahme. In der Erenumab-Gruppe sank die Anzahl der Tage mit Einnahme von Akutmedikationen von 18 Tagen/Monat auf 8 Tage/Monat. Die Patienten in der Placebo-Gruppe zeigten eine weniger ausgeprägte Reduktion der Akutmedikationstage, nämlich von 20 Tagen/Monat auf 16 Tage/Monat. Auch dieser Unterschied war hinsichtlich Lebensqualität und Patientenzufriedenheit statistisch signifikant ($p < 0,001$). Die Lebensqualität der Patienten, gemessen mit den HIT-6- und MIDAS-Scores, verbesserte sich deutlich. Patienten berichteten über eine bessere Bewältigung des Alltags sowie eine Reduktion der migränebedingten Fehlzeiten am Arbeitsplatz.

Neben Erenumab wurde auch Galcanezumab bei Patienten mit CM und MOH untersucht. In einer Subgruppenanalyse wurde gezeigt, dass Galca-

Fallbeispiel Patientin 42 Jahre:

Seit über 20 Jahren leidet die Patientin an Migräne, die sich in den letzten zwei Jahren zu einer chronischen Migräne mit Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH) entwickelte. Die Patientin berichtete über monatlich 20–25 Kopfschmerzstage, von denen mindestens 15 Migränetage waren. Aufgrund der Häufigkeit nahm die Frau regelmäßig Triptane und Schmerzmittel, was zur Verschärfung des MOH führte. Im Rahmen der Behandlung erhielt die Patientin Erenumab (140 mg alle 4 Wochen subkutan). Vorher wurde keine Medikamentenpause durchgeführt, sondern direkt mit der prophylaktischen Therapie begonnen. Bereits nach der ersten Injektion berichtete die Patientin von einer Reduktion der Kopfschmerzstage von 25 auf 18 Tage/Monat. Nach 3 Monaten waren es nur noch 10 Kopfschmerzstage pro Monat. Gleichzeitig reduzierte sich der Einsatz von Akutmedikationen von 20 Tagen auf 8 Tage/Monat, wodurch die Diagnosekriterien für MOH nicht mehr erfüllt waren. Nach 6 Monaten Erenumab-Therapie verzeichnete die Patientin nur noch 6 Kopfschmerzstage/Monat bei einer weiteren Reduktion der Akutmedikation auf 5 Tage/Monat. Die Lebensqualität der Patientin verbesserte sich erheblich, und sie berichtete über eine wesentlich höhere Belastbarkeit im Beruf und Alltag.

Rolle von CGRP bei der Entstehung von Migräne



CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide; CM: Cluster Headache; EM: episodische Migräne; NPY: Neuropeptid Y; SP: Substanz P; VRS: Verbal Headache Ratingscale
1. Goadsby PJ, et al. Ann Neurol 1995;33(1):48-55; 2. Cernuda-Morón E, et al. Neurology 2013;81(14):1191-6; 3. Lassen LH, et al. Cephalalgia 2002;22(1):54-61

Abbildung 2

nezumab sowohl bei Patienten mit als auch ohne MOH ähnlich wirksam war. Galcanezumab führte zu einer Reduktion der MHD sowie des Bedarfs an Akutmedikationen (Ashina et al., 2020). Die Effektivität von Galcanezumab wurde nicht durch das Vorliegen von MOH beeinträchtigt.

Auch Fremanezumab zeigte vielversprechende Ergebnisse in der Behandlung von Patienten mit CM und gleichzeitigem MOH. In einer Post-hoc-Analyse der HALO-CM-Studie wurden die Effekte von Fremanezumab speziell bei dieser Patientengruppe untersucht. Fremanezumab führte zu einer Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage sowie des Akutmedikamentenverbrauchs (Silberstein et al., 2019).

Die PROMISE-2-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Eptinezumab bei chronischer Migräne. Eine Subgruppenanalyse dieser Studie befasste sich speziell mit der Wirksamkeit bei Patienten mit begleitendem MOH (Dodick et al., 2020). Patienten, die mit Eptinezumab behandelt wurden, verzeichneten ebenfalls eine deutliche Reduktion der Migränetage. Die Ergebnisse zeigten eine frühzeitige Verbesserung der Kopfschmerzhäufigkeit, die bereits innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Infusion eintrat. Die Reduktion der Tage mit Akutmedikationen war ebenso signifikant, was darauf hindeutet, dass die Blockade des CGRP-Signalwegs den Medikamentenübergebrauch reduzierte.

Eine retrospektive Real-World-Analyse untersuchte die Wirksamkeit von CGRP-Antikörpern bei Patienten mit episodischer Migräne (4-14 MMD) und chronischer Migräne, jeweils mit und ohne Medikamentenübergebrauch (MO) oder Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (MOH) (Scheffler et al. 2024). Die Kohorte umfasste 291 Patienten, darunter 35 Patienten mit episodischer Migräne und Medikamentenübergebrauch (EM-MO), 77 Patienten mit episodischer Migräne ohne MO (EM-noMO), 109 Patienten mit chronischer Migräne und Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (CM-MOH) sowie 70 Patienten mit chronischer Migräne ohne MOH (CM-noMOH).

Alle Patienten begannen die Therapie mit einem der CGRP-Antikörper Erenumab (n = 173), Fremanezumab (n = 70) oder Galcanezumab (n = 48), und dies ohne vorherige Detoxifikation oder

Medikamentenpause. Die Behandlung mit CGRP-Antikörpern führte bei allen Patientengruppen zu einer signifikanten Reduktion der monatlichen Kopfschmerzstage, der monatlichen Migränetage sowie der Tage mit Einnahme von Akutmedikationen im Vergleich zum Ausgangswert. Besonders hervorzuheben ist die Verbesserung bei Patienten mit chronischer Migräne und begleitendem Medikamentenübergebrauchskopfschmerz (CM-MOH). In dieser Gruppe erfüllten nach der Therapie 60,6 % (66 von 109) der Patienten die Kriterien für MOH nicht mehr. Weitere 13,8 % (15 von 109) wechselten von der Kategorie CM-MOH in die Kategorie episodische Migräne mit Medikamentenübergebrauch (EM-MO). In der Gruppe der Patienten mit episodischer Migräne und Medikamentenübergebrauch (EM-MO) hatten 89 % (31 von 35) keinen Medikamentenübergebrauch (MO) mehr im Laufe der Therapie. Ein weiteres zentrales Ergebnis der Analyse war die Beobachtung der Rückfallquote. Nur bei 15,4 % der initialen CM-MOH-Patienten trat der Medikamentenübergebrauch am Ende des Beobachtungszeitraums wieder auf, sodass die Kriterien für CM-MOH erneut erfüllt waren. Die Rückfallquote ist vergleichsweise gering und spricht für die nachhaltige Wirkung der CGRP-Antikörpertherapie bei dieser Patientengruppe. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Studie war der Vergleich der drei untersuchten CGRP-Antikörper (Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab). Die Analyse zeigte, dass es keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit der drei Substanzen gab.

Schlussfolgerung

Die Einführung der prophylaktischen CGRP-Antikörpertherapie der Migräne ohne vorherige Detoxifikation bzw. Medikamentenpause markiert einen grundlegenden Wandel in der Behandlung des begleitenden Medikamentenübergebrauchskopfschmerzes. Die Notwendigkeit eines vollständigen Entzugs der Akutmedikationen hat in der klinischen Praxis an Bedeutung verloren. Stattdessen kann die Einleitung einer prophylaktischen Therapie mit Erenumab, Galcanezumab, Fremanezumab oder Eptinezumab eine ebenso wirksame, aber weitaus weniger belastende Alternative für die Betroffenen bieten. Die Patienten mit Migräne und MOH profitierten deutlich von einer signifikanten Reduktion der Kopfschmerzstage und einer Reduktion des Bedarfs an Akutmedikationen, ohne strapaziösen Entzug (Silberstein et al., 2020; Tepper et al., 2024). Die aktuellen Therapieleitlinien zur Behandlung des MOHs (https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-0571_S1_Therapie-der-Migraeneattacke-Prophylaxe-der-Migraene_2024-06.pdf) wurden vor diesem Hintergrund angepasst. Zukünftige Forschung wird zeigen, welche Patienten am meisten von diesem Therapieansatz profitieren und ob es spezifische Subgruppen gibt, die von einem additiven Medikamentenentzug zusätzlich profitieren könnten.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee
Leitung Westdeutsches
Kopfschmerzzentrum
Oberärztin Klinik und Poliklinik für
Neurologie
Direktor Prof. Dr. med.
Christoph Kleinschnitz
Universitätsmedizin Essen
Hufelandstr. 55
45147 Essen
www.uk-essen.de/zentrum/kopfschmerzzentrum
www.instagram.com/migraene_doc/

■ Weitere Informationen:
Deutsche Migräne- und Kopf-
schmerzgesellschaft e.V.
www.dmkg.de/experten/kopfschmerz-experten/plz40/dagny-holle-lee

Die Arginase-1-Defizienz: Eine besondere Harnstoffzykluserkrankung

Die Arginase-1-Defizienz (ARG1-D; OMIM-Nummer 207800) ist eine sehr seltene, autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung des Harnstoffzyklus. Durch die reduzierte Enzymfunktion ist die Ammoniakentgiftung des Körpers durch den Harnstoffzyklus beeinträchtigt, sodass unbehandelt erhöhte Ammoniakkonzentrationen entstehen. Durch Störung der Stickstoff-Monooxidasen vermittelten Kommunikation der Synapsen und sekundärem Anstieg von neurotoxischem Guanidinoacetat kommt es ferner zu progredienten neurologischen Symptomen mit führender Spastik der unteren Extremität. Die bisherige Therapie mit Ammoniakscavengern und eiweißreduzierter Diät mit Substitution der essentiellen Aminosäuren führte zu einer Reduktion der Hyperammonämie, konnte aber die progredienten neurologischen Symptome nur unzureichend beeinflussen. Umso erfreulicher ist es, dass mit Pegzilarginase (Loargys®) seit Dezember 2023 für diese sehr seltene Erkrankung eine sichere und suffiziente Enzymtherapie zur Verfügung steht.

Grundlagen des Ammoniakstoffwechsels

Ammoniak entsteht im menschlichen Stoffwechsel hauptsächlich als Abbauprodukt von Eiweiß und Aminosäuren. Insbesondere in höheren Konzentrationen ist Ammoniak über eine Zellschwellung der Astrozyten neurotoxisch und kann zu Somnolenz bis hin zu Koma und Tod führen. Im Kindesalter führt eine chronische Hyperammonämie langfristig zu Entwicklungsverzögerung und geistiger Retardierung. Um rasch das anfallende und nicht wasserlösliche Ammoniak zu entgiften, befinden sich in der Leber zwei hintereinander geschaltete Mechanismen. Der 1932 von Hans Adolf Krebs erstbeschriebene Harnstoffzyklus findet in den portalvenennahen Hepatozyten statt und kann mit einem hohen Umsatz rasch größere Mengen von Ammoniak zu Harnstoff in einer Abfolge von fünf Stoffwechselschritten metabolisieren. Nachgeschaltet findet in den perivenösen Hepatozyten der von Dieter Häussinger erstbeschriebene Glutamat/Glutamin-Stoffwechsel statt, der mit einer hohen Bindungsaffinität geringere Mengen Ammoniak entgiften kann. Durch die Glutaminsynthetase wird in den perivenösen Zellen aus Ammoniak und Glutamat Glutamin gebildet, welches in der Niere dann wieder in Glutamat und Ammoniak gespalten und ausgeschieden werden kann. Glutamat wird in der Niere wiederum über α -Ketoglutarat zu Bikarbonat metabolisiert. Aus Platzgründen wird hier auf den zweiten Stoffwechselprozess nicht weiter eingegangen. (Bei weiterführendem Interesse wird auf die entsprechenden Arbeiten von Dieter Häussinger verwiesen.)

In den Mitochondrien wird durch die Carbamylphosphatsynthetase I aus Ammoniak, Bikarbonat und N-Acetylglutamat Carbamylphosphat gebildet, welches dann durch die Ornithintranscarbamylase unter Verwendung von Ornithin zu Citrullin metabolisiert wird. Nach Translokation in das Zytosol wird aus dem Citrullin in Verbindung mit Aspartat durch die Argininosuccinat-Synthetase Argininosuccinat, das dann durch eine entsprechende Lyase unter Abspaltung von Fumarat zu Arginin umgewandelt wird. Dieses kann im Beisein von H_2O

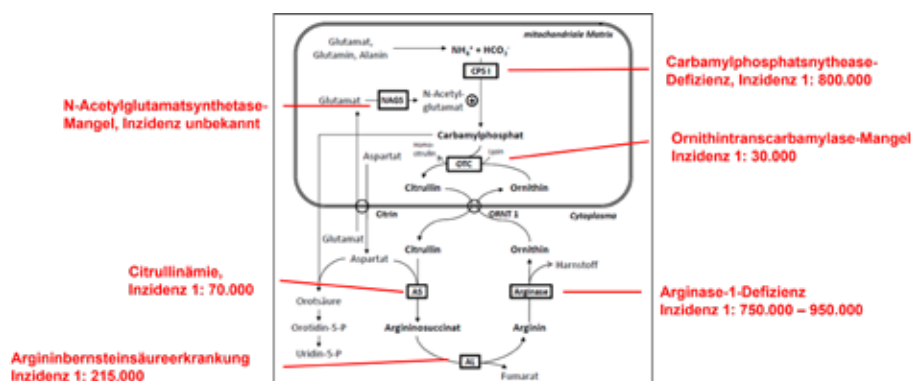


Abbildung 1: Der Harnstoffzyklus mit möglichen Enzymdefekten und deren Inzidenzen

durch die Arginase-1 zu Ornithin, welches wieder in den Mitochondrien zu Citrullin verstoffwechselt wird, und Harnstoff gespalten werden. Der Harnstoff wird mit dem Urin als wasserlöslicher Stoff ausgeschieden.

Harnstoffzykluserkrankungen

Die Gruppe der Harnstoffzyklusdefekte (Urea Cycle Disorders, UCD) umfasst sechs verschiedene Enzym- und Transporterstörungen. Alle Erkrankungen sind definitionsgemäß selten (Inzidenz $<5: 10000$) und werden monogenetisch rezessiv und, bis auf den Ornithintranscarbamylase(OTC)-Mangel, autosomal vererbt. Für die Arginase-1-Defizienz sind beispielsweise mehr als 30 Mutationen im ARG1-Gen auf Chromosom 6 bekannt. Durch die Störung des Harnstoffzyklus kann das im Körper anfallende Ammoniak nicht mehr entgiftet werden und daraus resultieren potentiell lebensbedrohliche Hyperammonämien. Betroffene Patienten werden großteils in den ersten Lebensjahren symptomatisch. Mildere Formen, wie die Citruillinämie oder der OTC-Mangel, können jedoch auch erst im Erwachsenenalter im Rahmen einer katabolen Stoffwechsellage auffallen. Typische Situationen sind dabei schwere Infekte oder operative Eingriffe. Abbildung 1 zeigt eine Übersicht der Erkrankungen mit Inzidenz und betroffenem Enzym.



Dr. med. Jan Philipp Köhler

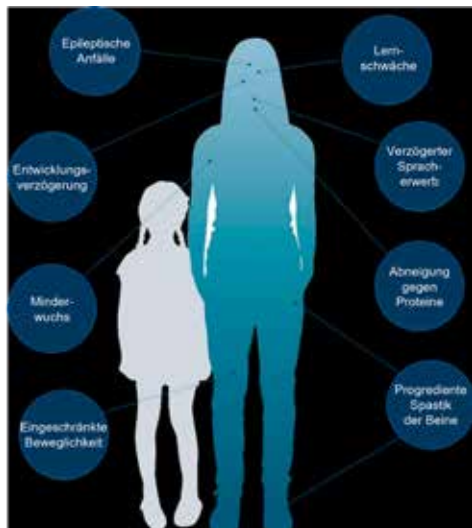


Abbildung 2: Mögliche Symptome der Arginase-1-Defizienz
(Nach <https://thinkarginine.com/what-is-arginase-1-deficiency/>)

Arginase-1-Defizienz

Eine Sonderrolle unter den UCD nimmt der Arginase-1-Mangel ein, der mit einer Inzidenz von 1: 750.000 – 950.000 zu den seltensten Erkrankungen zählt. Dadurch, dass der Enzymdefekt der Arginase-1 im letzten Schritt des Harnstoffzyklus liegt, und die vorgeschalteten Stoffwechselprozesse unbeeinträchtigt Ammoniak entgiften können, stehen die Symptome der Hyperammonämie weniger stark klinisch im Vordergrund. Bei Akkumulation von Arginin, welches neben der wichtigen Funktion im Harnstoffzyklus auch in der Regulation der NO-Synthetasen und

im Stoffwechsel der Guanidinoverbindungen essentiell beteiligt ist, kommt es zum sekundären Anstieg vom stark neurotoxischem Guanidinoacetat und Stickstoffmonoxid im Gehirn mit neurologischer Symptomatik. Betroffene zeigen nach zunächst regelrechter Entwicklung in den ersten Lebensjahren eine verzögerte neurokognitive Entwicklung mit vermindertem Körperwachstum. Des Weiteren können Gangstörungen, Sprachentwicklungsverzögerung und Krampfanfälle auftreten (Abbildung 2). Trotz optimaler diätetischer und medikamentöser Therapie entwickelt sich im weiteren Verlauf häufig eine langsam voranschreitende, schmerzhafte Spastik der unteren Extremität, die die Patienten deutlich im Alltag einschränkt und ihre Lebensqualität reduziert. Auch bei Fehlen schwerer, kognitiver Beeinträchtigungen, liegt meist ein erniedrigter Intelligenzquotient vor.

Im Vergleich zu anderen UCD ist das Ausmaß der Hyperammonämie geringer. Nichtsdestotrotz können die Patienten im Rahmen einer Stoffwechselentgleisung (z. B. bei einer interkurrenten Erkrankung oder Diätfehlern) eine lebensbedrohlich hohe Ammoniakkonzentration entwickeln. Da diese Patienten, im Gegensatz zu den anderen UCD-Patienten, nicht an die höheren Ammoniakkonzentrationen adaptiert sind, treten Entgleisungen verhältnismäßig selten auf und daher werden die anfänglichen Symptome der Entgleisung oftmals falsch gedeutet.

Das kann nach Erfahrung unseres Zentrums häufiger zu lebensbedrohlichen Verläufen führen. Aus der Düsseldorfer Kohorte sind in den letzten 15 Jahren 80% der Arginase-1-Patienten (4/5 Patienten) aufgrund schwerer Stoffwechselentgleisungen trotz optimaler Therapie im Vorfeld verstorben. Das Durchschnittsalter der Patienten beim Versterben betrug 37 Jahre.

Diagnostik

Falls der Verdacht auf eine Arginase-1-Defizienz besteht, sollte eine Bestimmung der organischen Säuren im Urin und des Aminosäurenprofils im Plasma in spezialisierten Stoffwechselzentren erfolgen. Bei Vorliegen einer Harnstoffzyklusstörung ist die Orotsäure im Urin deutlich erhöht. Die Unterscheidung zwischen den einzelnen UCD erfolgt anhand des Aminosäurenprofils: Bei der Arginase-1-Defizienz ist das Arginin deutlich erhöht bei gleichzeitigem Mangel an Ornithin. Die weiteren Aminosäuren des Harnstoffzyklus sind üblicherweise normwertig bis minimal erhöht. Eine Bestimmung der Ammoniakkonzentration im Plasma ist obligat. Zur Sicherung der Diagnose erfolgt abschließend eine molekulargenetische Analyse des ARG1-Gens. Die Arginase-1-Defizienz ist in Deutschland bisher nicht im Neugeborenen-Screening enthalten.

Therapie

Die Therapie einer Arginase-1-Defizienz sollte primär durch spezialisierte Stoffwechselzentren erfolgen. Ziel der Therapie ist die Vermeidung von Stoffwechselentgleisungen durch Stabilisierung der Ammoniakkonzentration und Absenken des Argininspiegels auf Konzentrationen von < 200 µmol/l. Die bisherige Therapie der Patienten basiert auf einer eiweißreduzierten Diät mit Substitution von essentiellen Aminosäuren und Gabe von Ammoniakscavengern wie dem Natriumbenzoat oder Phenylbutyrat.

Dabei sollte der Patient nur ca. 50% seiner notwendigen täglichen Eiweißzufuhr aus natürlichen Quellen zu sich nehmen. Für einen 80kg schweren Patienten entspricht dies einer täglichen Eiweißaufnahme von ca. 28g pro Tag. Um einem Eiweißmangel vorzubeugen erfolgt daher die Substitution essentieller Aminosäuren, die eine höhere biologische Wertigkeit aufweisen als natürliches Eiweiß. Durch die eingeschränkte Ernährung besteht ein höheres Risiko für einen Mangel an Vitaminen und Mikronährstoffen, sodass regelmäßige Kontrollen und ggf. Substitution erfolgen sollte. Nicht zu vernachlässigen ist die für verschiedene andere Stoffwechselerkrankungen belegte deutliche Reduktion der Lebensqualität durch die eiweißreduzierte Diät.

Für eine optimale Stoffwechseleinstellung ist häufig zusätzlich die Gabe von Ammoniakscavengern notwendig, die direkt die Ammoniakkonzentration im Plasma senken. Natriumbenzoat (in einer Dosis von 250mg/kgKG), welches als bakterizides und fungizides Konservierungsmittel in Lebensmit-

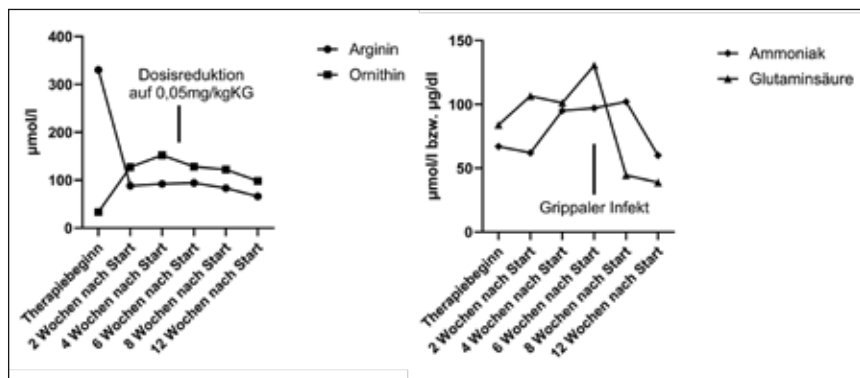


Abbildung 3: Verlauf verschiedener Stoffwechselparameter unter der Therapie mit Pegzilarginase

teln oder Kosmetika häufig enthalten ist, verbindet sich mit Glycin zu Hippursäure bzw. N-Benzoyl-glycin, welches dann mit dem Urin ausgeschieden werden kann. Natriumphenylbutyrat (Ammonaps®, 9,9 – 13g/m² pro Tag) oder Glycerolphenylbutyrat (Ravicti®, 8g/m² pro Tag), werden durch eine β -Oxidation zu Phenylacetat, das dann Glutamin zu Phenylacetylglutamin acetyliert. Phenylacetylglutamin kann über den Urin ausgeschieden werden. Nebenwirkungen, insbesondere von Natriumbenzoat und Natriumphenylbutyrat, sind deutliche gastrale Beschwerden im Sinne einer Gastritis und Sodbrennen sowie ein äußerst schlechter Geschmack. Beides führt bei vielen Patienten zu erheblichen Adhärenzproblemen, sodass die meisten Betroffenen seit der Zulassung von Glycerolphenylbutyrat 2015 auf Ravicti® umgestellt wurden, da es deutlich angenehmer im Geschmack ist und weniger bis keine gastralen Beschwerden verursacht.

In sehr schweren Verläufen kann eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden. Häufig weisen die Patienten nach einer Transplantation einen normalen Stoffwechsel auf und sind auf keine weitere Therapie hinsichtlich des Harnstoffzyklusdefektes mehr angewiesen. Ob dieses die Risiken des Eingriffs und die lebenslange Immunsuppression rechtfertigt, sollte immer im Einzelfall in entsprechend erfahrenen Zentren diskutiert werden.

Trotz einer optimalen diätetischen und medikamentösen Therapie werden die Argininspiegel meistens nicht ausreichend abgesenkt, da nur ein geringer Anteil des Arginins über die Nahrung aufgenommen wird. Der größte Anteil des im Körper befindlichen Arginins entsteht endogen, sodass nahezu kein Patient den gewünschten Zielbereich von < 200 μ mol/l erreicht und der therapeutische Effekt auf die neurologischen Langzeitfolgen nur gering ist. Die Substitution von Kreatin und Ornithin zur Senkung des Guanidinoacetats hat nur einen moderaten Effekt auf die Progression der neurologischen Langzeitfolgen. Umso erfreulicher ist es, dass seit 12/2023 mit der Pegzilarginase (Loargys®) erstmalig eine Enzymtherapie für eine Harnstoffzykluserkrankung zugelassen ist.

Pegzilarginase

Pegzilarginase ist eine aus E.coli-Zellen gewonnene rekombinierte Arginase an die kovalent Polyethylenglykolketten gebunden sind. Es spaltet extrazellulär das erhöhte Arginin in Ornithin und Harnstoff, sodass die im toxischen Bereich liegenden Arginin- und Guanidinospiegel deutlich gesenkt werden. Durch die Pegylierung ist die rekombinierte Arginase potenter und weist eine höhere Halbwertszeit als die körpereigene Arginase auf. Die Applikation kann intravenös oder subkutan mit einer initialen Dosierung von 0,1mg/kgKG erfolgen und durch die lange Halbwertszeit von 50h ist nur eine wöchentliche Gabe notwendig. Nach vier Wochen kann die Therapie an die erreichten Argininplasmaspiegel angepasst werden, wobei darauf hinzuweisen ist, dass für die Bestimmung der Argininspiegel beson-

dere norNOHA-Röhrchen verwendet werden müssen, da ansonsten die aktive Pegzilarginase in der Blutprobe das Arginin präanalytisch weiterspaltet und so zu falsch niedrigen Werten führt. Nach der initialen Eindosierungsphase über 8 Wochen, die aufgrund der milden Risiken von allergischen Reaktionen in einem Therapiezentrum erfolgen muss, kann der Patient durch einen spezialisierten Homecare-Dienst die Enzymtherapie im häuslichen Umfeld erhalten. Pegzilarginase ist zugelassen für Kinder ab dem zweiten Lebensjahr.

Die Phase-3-Zulassungsstudie (PEACE-Trial, NCT03921541) bestand aus einer Screening-Phase, einer 24-wöchigen randomisierten Doppelblind-Phase und einer anschließenden offenen LTE (long term extension) mit einer geplanten Dauer von bis zu 150 Wochen, in der alle Patienten Pegzilarginase erhielten. Bisher veröffentlicht wurden Ergebnisse der Doppelblind-Phase sowie 24 Wochen der LTE.

Dabei zeigten sich als Hauptnebenwirkungen lokale Reaktionen im Bereich der Einstichstelle und Hypersensitivitäten. Keine der Nebenwirkungen hat zu einem Abbruch der Therapie bzw. der Studie geführt.

Der im PEACE-Trial als primärer Endpunkt gezeigte Abfall der Argininspiegel in den Normbereich bzw. auf Werte von < 200 μ mol/l konnte in den ersten klinischen Real-World-Erfahrungen bestätigt werden. Unter der initialen Dosis von 0,1mg/kgKG kam es bei dem von uns behandelten Patienten ebenfalls zu einem raschen Abfall der Argininkonzentration bei gleichzeitigem Anstieg der Ornithinspiegel. Trotz eines schweren grippalen Infekts stellten sich auch die Ammoniakwerte unter der Therapie stabil bis leicht fallend dar und eine notfallmäßige stationäre Aufnahme während des Infekts konnte erfolgreich vermieden werden (Abbildung 3). Die Spastik der unteren Extremität, die den Patienten im Alltag deutlich einschränkt und u.a. zur Entwicklung einer Depression beigetragen hat, stellt sich bereits wenige Wochen unter der Therapie subjektiv gebessert dar. Der Patient wird nun seit mehreren Monaten im häuslichen Umfeld behandelt und ist insgesamt hoch zufrieden mit der Therapie und beschreibt eine deutliche Verbesserung seiner Lebensqualität.

Weitere Long-Term Analysen der Daten aus dem PEACE-Trial legen nahe, dass sowohl die natürliche Eiweißzufuhr bei den Patienten als auch die Therapie mit Ammoniakscavengern im Verlauf reduziert bzw. sogar ganz ausgeschlossen werden konnte. Auch ergab sich bei den Studienteilnehmern eine signifikante Verbesserung der Gehstrecke als Indikator für eine Besserung der Spastik der unteren Extremität. Es bleibt daher gespannt abzuwarten, inwieweit sich die Ergebnisse der Long-Term Analyse des PEACE-Trials auf die Real-World-Patienten übertragen lassen. Zusammenfassend stellt die Pegzilarginase eine sehr gute Therapie für Patienten mit einer Arginase-1-Defizienz ohne schwerere Nebenwirkungen dar und verbessert die Versorgung der Patienten nachhaltig.

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:
[https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(23\)00582-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00582-5/fulltext)
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/loargys>
<https://www.immedica.com/en/genetic-metabolic-diseases>

Neuer Behandlungsstandard bei transplantationsfähigen Multiplen Myelom-Patienten

Paul Mobascher, Charlotte Langer, Magdalena Braun, Ralph Wäsch, Monika Engelhardt
Universitätsklinik Freiburg, Hämatologie & Onkologie

Das Multiple Myelom (MM) ist eine der häufigsten Krebserkrankungen des blutbildenden Systems. Beim MM kommt es im Knochenmark zur unkontrollierten Vermehrung monoklonaler Plasmazellen, die große Mengen abnormaler Antikörper (Paraproteine) produzieren, was zur Verdrängung gesunder Blutzellen sowie zu Osteolysen und Organfunktionsstörungen führt. Die medikamentöse Behandlung des MM hat sich in den letzten Jahren durch die Zulassung neuer, hochwirksamer Arzneimittel kontinuierlich weiterentwickelt. Das gilt insbesondere für die Immuntherapeutika.

Der monoklonale Antikörper Daratumumab ist ein wichtiger Bestandteil verschiedener Kombinationsregime in der MM-Therapie. Daratumumab bindet an das CD38-Protein, das auf der Oberfläche von Myelomzellen exprimiert wird, wodurch es verschiedene immunvermittelte Mechanismen auslöst, darunter u.a. die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität und die komplementabhängige Zytotoxizität, welche zum Zelltod führen.

Die im New England Journal of Medicine (NEJM) veröffentlichten und beim Amerikanischen Hämatologie Kongress (ASH 2023) vorgestellten Daten der internationalen, randomisierten Phase-III-Studie PERSEUS belegen die Relevanz einer gezielten Immuntherapie mit monoklonalen Antikörpern (Sonneveld P, et al. Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N. Engl. J. Med. 2024;390(4):301–313.)

Die Phase-III-Studie verglich die subcutane (s.c.) Applikation von Daratumumab (D) in Kombination mit Bortezomib (V), Lenalidomid (R) und Dexamethason (d) (D-VRd) mit der Standardtherapie VRd. Beide Medikationen wurden bei neu diagnostizierten, transplantationsgeeigneten (TE) Patienten (NDMM) in Kombination mit einer autologen Stammzelltransplantation (ASZT) und einer anschließenden Erhaltungstherapie (D-R vs. R) geprüft. Die Ergebnisse zeigten die überlegene Wirksamkeit der Quadruplet-Therapie D-VRd und unterstreichen den Fortschritt in der Behandlung von MM-Patienten sowie die zunehmende Bedeutung immunologischer Therapiekonzepte.

Im Detail wurden im Rahmen der Perseus-Studie 709 transplantationsfähige Patienten mit NDMM zu gleichen Teilen in zwei Gruppen D-VRd -> D-R Erhaltung vs. VRd -> R-Erhaltung randomisiert.

Die D-VRd-Gruppe erhielt das Regime aus Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in der Induktions- (D-VRd 4 Zyklen) und Konsolidierungsphase (2 Zyklen), gefolgt von der Erhaltungstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid (D-R) (n=355). Die Kontrollgruppe erhielt die VRd-Therapie aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason während der Induktions- und Konsolidierungsphase sowie eine Erhaltungstherapie aus Lenalidomid (R) (n=354).

Die erste Interimsanalyse nach einer medianen Beobachtungsdauer von 47,5 Monaten zeigte deutliche Vorteile für die D-VRd-Gruppe im Hinblick auf den primären Studienendpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS). Nach 48 Monaten war der geschätzte Anteil der Patienten ohne Krankheitsprogression in der D-VRd-Gruppe signifikant höher (84,3%) als in der VRd-Gruppe (67,7%) mit einer Hazard Ratio von 0,42 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,30–0,59; $p < 0,001$) (Abb. 1). Dieser Vorteil fand sich beständig in mehreren klinisch relevanten Subgruppen, darunter Patienten mit ISS (Internationales Staging System)-Stadium III sowie jene mit hohem zytogenetischem Risiko. In letzterer Gruppe aber mit geringerem Erfolg als bei Patienten mit Standardrisiko-Zytogenetik (Abb. 2).

In der D-VRd-Gruppe erreichten 87,9% der Patienten ein Komplettansprechen im Vergleich zu 70,1% in der VRd-Gruppe ($p < 0,001$). Zudem zeigten 75,2% der Patienten im D-VRd-Arm eine minimal-residuelle Krankheits-(MRD)-Negativität, verglichen mit 47,5% in der VRd-Gruppe ($p < 0,001$).

Wie im NEJM publiziert, waren bis zur ersten Auswertung 34 D-VRd-Patienten verstorben, im VRd-Arm verstarben im gleichen Zeitraum 44 Patienten. Erwartungsgemäß traten bei fast allen Patienten unter der intensiven Quadruplet- beziehungsweise Triplet-Therapie unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 auf. Am häufigsten war eine Neutropenie (D-VRd: 62,1% vs. VRd: 51,0%) gefolgt von Thrombozytopenie (D-VRd: 29,1% vs. VRd: 17,3%). Ebenfalls erwartungsgemäß traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse öfter in der D-VRd-Gruppe (57,0%) als in der VRd-Gruppe (49,3%) auf.

Zusammenfassend belegten die Daten einen signifikanten Vorteil durch die Hinzunahme von subcutan verabreichtem Daratumumab zu VRd in der Induktions- und Konsolidierungsphase sowie bei



Paul Mobascher



Charlotte Langer

der Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Dies zeigte sich durch eine Verlängerung des PFS, einer höheren Ansprechrate und einer substantiell höheren Zahl an Patienten mit MRD-Negativität.

Die prominent publizierte PERSEUS-Studie (D-VRd -> D-R vs. VRd -> R mit ASZT) markiert somit einen Wendepunkt in der Behandlung des MMs. Die besonders in den USA favorisierte VRd-Therapie stellt zwar einen langjährigen Chemotherapie-freien Standard dar, wurde allerdings nur für ASZT-ungeeignete (ältere) Patienten zugelassen. Bei TE-Patienten kam die VRd-Induktion somit nicht immer routinemäßig zum Einsatz, sondern z. B. eine solche mit VTd, D-VTd oder VCyclophosphamid(C)d/D-VTd (Engelhardt M, Mertelsmann R, Duyster J., Das Blaue Buch, Springer, 2023; Berger D, Engelhardt M, Duyster J., Das Rote Buch, Ecomed, 2023).

Zudem erfordert der Einsatz von Lenalidomid bei Niereninsuffizienz eine Dosisreduktion des D-VRd/VRd-Regimes, was mit einem Verlust an Wirkungspotenz einhergehen kann.

Aufgrund der Daten der CASSIOPEIA-Studie wurde Daratumumab im September 2019 von der FDA und im Januar 2020 von der EMA für die Kombinationstherapie mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) als Quadruplet gegen VTd in der Therapie des TE NDMM-Patienten geprüft und zugelassen (https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8004). Es erwiesen sich eine sehr gute Wirksamkeit durch ein verbessertes Ansprechen, effektive MRD-Reduktion und Verbesserung des PFS und Gesamtüberlebens (OS). Trotz der sehr guten Wirksamkeit konnte sich diese Kombination aber nicht in allen MM-Zentren durchsetzen, da dieses Regime durch die Thalidomid-Bortezomib-Kombination eine nicht unerhebliche irreversible Polyneuropathie (PNP) und Fatigue induziert, was mit einer langfristig eingeschränkten Lebensqualität der MM-Patienten einhergehen kann. Deshalb wurde D-VTd von vielen MM-Zentren nicht als Quadruplet-Erstlinientherapie umgesetzt (Lancet Oncol. 2024; 25(8):1003–1014).

Mit dem Ersatz von Thalidomid durch Lenalidomid, einem wirksameren und verträglicheren immunmodulatorischem Medikament (IMiD) der 2. Generation, welches typischerweise keine PNP und keine Fatigue verursacht, war zu erwarten, dass die PERSEUS-Studie gegenüber der CASSIOPEIA-Studie Vorteile zeigt. In der PERSEUS-Studie konnten TE Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren eingeschlossen werden. Dies stellt einen praxisgerechten Alters-Cut-off im klinischen Alltag dar. Die subcutane Verabreichung von Daratumumab in der PERSEUS-Studie gegenüber der intravenösen Gabe in der CASSIOPEIA-Studie wurde von den Patienten besser toleriert, und zudem war das Medikament deutlich rascher zu applizieren.

Die subcutane Applikation wird aktuell auch für den anderen CD38-Antikörper (Ak) Isatuximab (I) geprüft und erwartet (DSMM/GMMG-HD8-Studie: s.c. I-VRd vs. i.v. I-VRd + ASZT und I-R vs. R-Erhaltung; <https://gmmg.info/hd8-dsmm-xix/>).

Die Verträglichkeit und Effektivität der D-VRd-Therapie, einschließlich Stammzell-(PBSZ-) Gewinnung und intensiver Erhaltungstherapie war bei jüngeren und fitteren MM-Patienten aufgrund der Griffin-Daten (Lancet Haematol. 2023;10(10):e825–e837) vorhersehbar.

Die Ergebnisse der CEPHEUS-Studie (D-VRd.; NCT03652064) und der IMROZ-Studie (I-VRd vs. VRd-Gabe) zeigen außerdem, dass ein CD38-Antikörper-VRd-Quadruplet auch für ältere MM-Patienten möglich ist. Auch bei diesen Patienten, für die eine ASZT nicht mehr in Frage kam (TIE) oder die ASZT verschoben wurde, zeigten trotz stärkerer Nebenwirkungen (wie Neutropenie und Fatigue) positive Resultate der D-VRd bzw. I-VRd-Therapie.

Die IMROZ-Studie wurde beim ASCO/EHA/ASH 2024 mit herausragenden PFS/OS-Daten vorgestellt und zeitgleich im NEJM veröffentlicht (N. Engl. J. Med. 2024;391(17):1597–1609).

Dieses Quadruplet wird somit auch für ältere MM-Patienten zugelassen werden, stellt jedoch für diese Patienten aufgrund der Therapieintensität und potentiellen Nebenwirkungen durchaus eine therapeutische Herausforderung dar, da die Isatuximab-Gabe i. v. erfolgt und auf Verträglichkeit und Dosisreduktionen zwingend geachtet werden muss. Gleichzeitiges Ziel ist die Therapiefortführung analog des Studiendesigns.

Aufgrund der Ergebnisse der PERSEUS-Studie, hat sich jetzt auch für TE, oft jüngere und fittere MM-Patienten, D-VRd als Induktionstherapie und als neuer Therapiestandard etabliert, der sehr schnell von allen Tumorzentren als festes Therapieprotokoll übernommen wurde. Aufgrund der GMMG-HD7-Daten (<https://gmmg.info/hd7-studie/>) wird auch erwartet, dass die Kombination I-VRd zugelassen wird: In dieser Phase-III-Studie wurden in der ersten Randomisierung I-VRd vs. VRd



Prof. Dr. med.
Monika Engelhardt



Prof. Dr. med. Ralph Wäsch

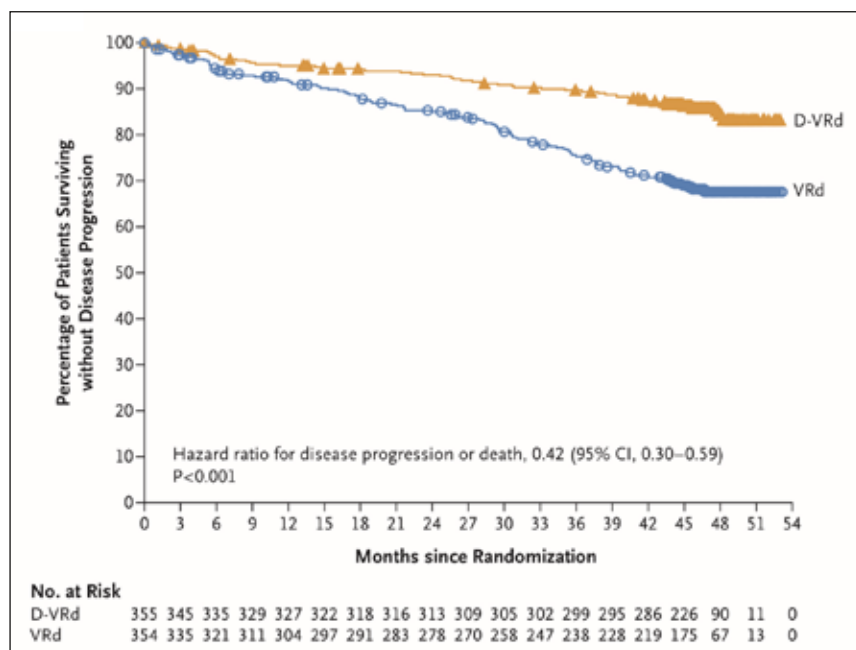
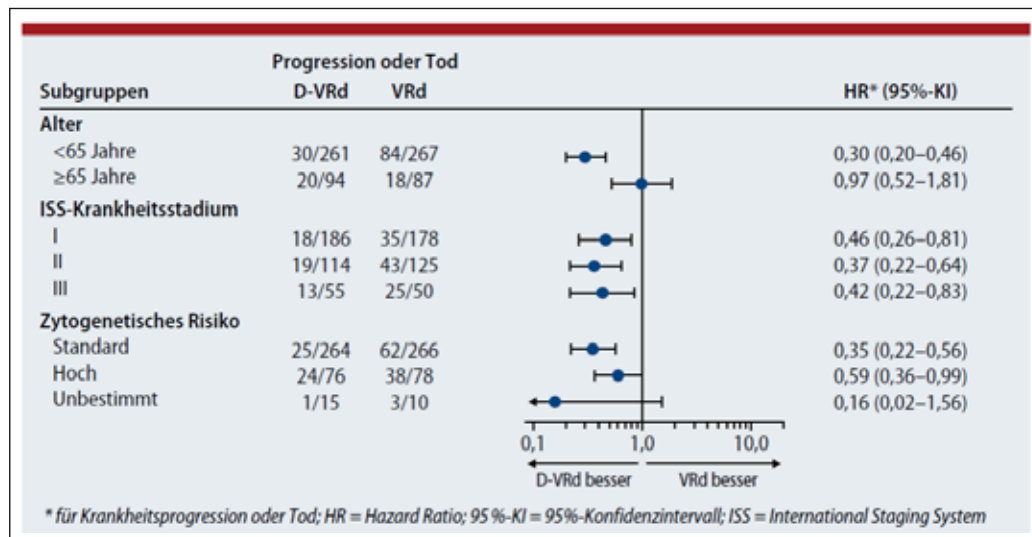


Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben Daratumumab-VRd (D-VRd) vs. VRd der Perseus-Studie

Abbildung 2:
Ausgewählte Subgruppenanalyse
D-VRd vs. VRd



mit 3 Doppelzyklen durchgeführt, die PBSZ-Mobilisierung und ASZT folgte und danach die zweite Randomisierung mit I-R vs. R. In der finalen Part-1-Analyse der ersten Randomisierung zeigte I-VRd erwartungsgemäß nicht nur deutlich bessere MRD-Raten, sondern auch ein signifikant längeres PFS als VRd. Interessanterweise wurde in der GMMG-HD7-Studie – nach der ASZT und vor Teil-2-Randomisierung der Erhaltung I-R vs. R – keine Konsolidierung durchgeführt.

Die Induktionszyklen-Durchführung mit 4 Induktionszyklen und erneuter 2-Zyklus-Konsolidierungstherapie nach ASZT, wird bei Real-World-Patienten somit noch diskutiert. Das gilt für die optimale Frequenz und die Anzahl der D-VRd-Zyklen. Da die PBSZ-Gewinnung nach IMiD- und CD38-Ak-Therapie erschwert ist, und neben vermehrten Leukapheresetagen, auch höhere Plerixafor- und G-CSF-Dosen eingesetzt werden müssen, werden in einzelnen Comprehensive Cancer Centers/Tumorzentren auch D-VRd mit 2 Zyklen, danach PBSZ-Gewinnung und erst nachfolgend die nächsten 2 Zyklen D-VRd durchgeführt, um eine PBSZ-Sammlung möglichst problemlos zu ermöglichen. Auch die Wertigkeit und praktische Umsetzung der D-VRd-Konsolidierung nach ASZT mit 2 weiteren Zyklen vor der Erhaltungstherapie wird weiter diskutiert. Diese „Real-World“-Anpassungen hängen von Patientenspezifischen Risikoprofilen, Therapieansprechen und institutionellen Besonderheiten ab. Sie bieten jedoch auch Anlass, das PERSEUS-Protokoll in zukünftigen Studien weiter zu optimieren, um den unterschiedlichen Patienten-Bedürfnissen bestmöglich gerecht werden zu können.

Wie von Edward A Stadtmauer im NEJM formuliert (N. Engl. J. Med. 2024;390(4):368–369) bleiben trotz der Fortschritte in der Therapie des MMs einige Fragen noch ungeklärt:

1. D-VRd vs. I-VRd:
Welche der beiden CD38-Antikörper-Therapien ist für welchen Patienten am besten geeignet?
2. Dosierung und Machbarkeit:
Wie lassen sich beide Kombinationen im klinischen Alltag mit verträglichen Substanzdosen gut und sicher umsetzen?

3. Hochrisiko-MM-Patienten:
Ist der modernere Proteasom-Hemmer Carfilzomib für Patienten mit besonders aggressivem Verlauf des MMs die bessere Behandlungsoption?
4. DR-Erhaltungstherapie:
Wird DR schnell im klinischen Alltag ankommen und wie lange sollte sie angewendet werden?
5. Re-CD38-Ak-Exposition:
Ist die erneute Anwendung von CD38-Antikörpern in späteren Therapieregimen machbar?

Zudem bringen diese Therapieintensivierungen und längeren Behandlungszeiten neue Herausforderungen mit sich, da deutlich längere und intensivere Therapieschemata durchgeführt, von den Patienten getragen und auch verstanden werden müssen. Aktuelle Studien mit der Upfront-Gabe bispezifischer Antikörper oder CAR-T-Zelltherapien, die eine ASZT ersetzen könnten (siehe Clinicaltrials.gov), resultieren in neuen Nebenwirkungsprofilen und – wenn zugelassen – in hohen finanziellen Belastungen. Trotz der verbesserten Lebensqualität und Überlebenschancen von MM-Patienten bleibt insbesondere die strikte Adhärenz an Therapiepläne sowie eine enge Betreuung durch spezialisierte Zentren und MM-Experten unerlässlich.

Zusammenfassend wurde aufgrund der exzellenten PERSEUS-Ergebnisse die Kombination von D-VRd zur Induktion und Konsolidierung mit anschließender DR-Erhaltungstherapie für TE-Patienten mit NDMM in Q4/2024 zugelassen. In vielen Kliniken weltweit wurde und wird diese Therapie aufgrund des besseren Nebenwirkungsprofils als D-VTd, Vermeidung von PNP und günstigeren Therapiekosten seit der Veröffentlichung der Daten (ASH 2023, NEJM 2024) angewendet. Insgesamt verdeutlichen diese Fortschritte in der Behandlung des MMs, dass für eine Vielzahl von Patienten eine schnelle und tiefe Remission möglich ist. Bei einzelnen, ausgewählten Patienten scheint sogar heute eine Heilung erreichbar, so dass die Zukunft unserer Patienten durchaus als positiv bewertet werden darf (Wäsch R, Engelhardt M. Haematologica. 2024;109(5):1320–1322).

Literatur bei den Verfassern

Informationen

Paul Mobascher
Charlotte Langer
Magdalena Braun
Prof. Dr. med. Monika Engelhardt
Prof. Dr. med. Ralph Wäsch
Klinik für Innere Medizin I
Hämatologie, Onkologie und
Stammzelltransplantation
Interdisziplinäres Tumorzentrum
Comprehensive Cancer Center
Freiburg
Universitätsklinikum Freiburg
Hugstetterstr. 53
79106 Freiburg
www.uniklinik-freiburg.de

Therapiemanagement des hereditären Angioödems

Aktuelle Wirkstoffe und therapeutischer Ausblick

Das hereditäre Angioödem (HAE) durch C1-Inhibitor(C1INH)-Defizienz ist eine seltene autosomal-dominant vererbte und potentiell tödliche Erkrankung mit Neigung zur Ausbildung von Bradykinin-vermittelten Angioödem. HAE ist von einem C1INH-Mangel gekennzeichnet. Bei Patienten mit HAE-C1INH Typ 1 führt die zugrundeliegende Mutation zu einem absoluten Mangel an C1INH; bei HAE-C1INH Typ 2 führt sie zur Synthese eines dysfunktionellen C1INH. Spontanmutationen werden bei etwa 20% der betroffenen Patienten beobachtet. Eine frühzeitige Diagnose und eine adäquate Behandlung sind von größter therapeutischer Relevanz.

Einleitung

Im Wesentlichen werden zwei Formen des hereditären Angioödems unterschieden: Typ 1 (80 bis 85% der Betroffenen) ist vom C1-INH-Mangel gekennzeichnet, Typ 2 (15 bis 20%) durch C1-INH-Dysfunktion. Der durch eine Mutation im SERPING1-Gen bedingte Mangel an C1INH führt unter anderem zu einer Einschränkung der Hemmung von Plasmakallikrein und Gerinnungsfaktor XII. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Aktivität in der Kininkaskade, was zur überschießenden Bildung von Bradykinin und nachfolgend zur Permeabilitätssteigerung der Gefäße führt. In der Folge entstehen lokal Angioödeme. Klinisch präsentiert sich HAE durch meist unvorhersehbare Anfälle von Schwellungen, die Extremitäten, Genitalien, Mund- und Darmschleimhaut, Gesicht und Atemwege betreffen können (Abb. 1). Je nach Lokalisation führen die Schwellungen vorübergehend zu Entstellung, Funktionseinschränkung oder Schmerz. Besonders gefährlich sind Kehlkopfschwellungen, die tödlich verlaufen können. Differentialdiagnostisch müssen Histamin-vermittelte (allergische) Reaktionen ausgeschlossen werden, da Antihistaminika und Corticoide beim HAE wirkungslos bleiben. Ein Histamin-vermitteltes Angioödem ist im Gegensatz zu den hereditären Angioödem sehr häufig und stellt meistens eine Variante der Urtikaria dar.

HAE wird oftmals erst zu spät erkannt, was den Leidensweg der Patienten verlängert und das Risiko der Sterblichkeit erhöht. Die Notwendigkeit einer

frühen Diagnose zeigt sich insbesondere im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Larynxödems, das zur Atemwegsobstruktion und Erstickungstod führen kann. Die oft sehr erheblichen Beeinträchtigungen der Lebensqualität lassen sich mit einer adäquaten Therapie deutlich verringern. Fortschritte im Verständnis der Pathophysiologie haben zur Entwicklung wirksamer Therapien geführt, die Anfälle behandeln oder verhindern.

AKTUELLE HAE-Therapien (Abb. 2)

Die Behandlung des HAE wird grundsätzlich in drei Strategien unterteilt: Akutbehandlung, Langzeitprophylaxe (LTP) und Kurzzeitprophylaxe (STP).

Akutbehandlung:

Das Ziel der Akutbehandlung ist es, Morbidität und Mortalität zu senken, die Dauer und Schwere eines Anfalls zu reduzieren und so die symptombedingten Einschränkungen für den Patienten zu minimieren. Schwellungen der Atemwege oder die Gefahr einer Ausbreitung in diese müssen umgehend als medizinischer Notfall behandelt werden. Auch Ödeme an anderen Lokalisationen müssen umgehend behandelt werden, da eine weitere Entwicklung der Schwellung nicht vorhersehbar ist. Die Leitlinien empfehlen daher, Anfälle so früh wie möglich zu behandeln, um die Auswirkungen der Schwellung zu minimieren. Ein entscheidender Faktor zur Minimierung von Behandlungsverzögerungen ist die Selbstverabreichung der Akutmedikation. Patienten und/oder Betreuer sollten unbedingt in der Selbstverabreichung geschult werden und ausreichend Medikamente für die Behandlung von mindestens zwei HAE-Anfällen verfügbar haben. Als Akuttherapie stehen derzeit zwei Wirkstoffe zur Verfügung:

1. C1-Inhibitoren: Die Verabreichung von C1INH substituiert vorübergehend den fehlenden oder dysfunktionellen endogenen C1INH. Für die Akuttherapie kommt ausschließlich die intravenöse Verabreichung in Frage. Nur durch die intravenöse Applikation wird eine schnelle Wirkung erzielt, was bei lebensbedrohlichen Schwellungen (z. B. der Atem-



Abbildung 1: Angioödem im Lippenbereich



Prof. Dr. med. Markus Magerl



Carolina Vera Ayala

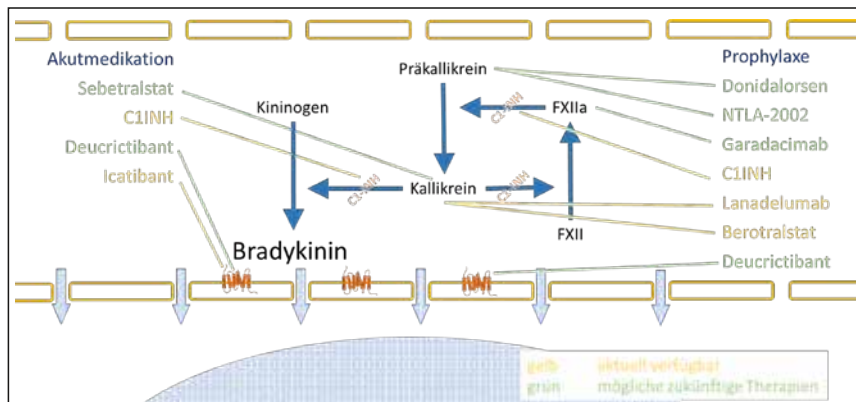


Abbildung 2: HAE-Therapien

wege) von größter therapeutischer Relevanz ist. In der Akuttherapie ist der Einsatz von plasmatischen C1INH-Konzentraten schon seit über 40 Jahren etabliert. C1INH sind hochwirksam und gut verträglich.

2. Icatibant: Dieses synthetische Peptid blockiert selektiv die Bradykinin-B2-Rezeptoren und verhindert so die Aktivierung durch Bradykinin. Es wird subkutan verabreicht, wirkt schnell (maximale Plasmakonzentration nach 45 Minuten) und ist gut verträglich. Häufige Nebenwirkungen sind Erytheme und Brennen an der Injektionsstelle.

Langzeitprophylaxe:

Das Ziel der LTP bei der HAE-Behandlung ist die vollständige Kontrolle der Erkrankung und Normalisierung des Lebens der Patienten. Da keine Biomarker verfügbar sind, erfolgt die Therapieentscheidung und Dauer der Behandlung klinisch, basierend unter anderem auf patient related outcomes (PRO). PRO-Tools wie der Angioedema Control Test (AECT) und der Angioedema Quality of Life (AE-QoL)-Fragebogen helfen bei der Entscheidung für eine Therapiestrategie und können im weiteren Verlauf den Therapieerfolg messen und dokumentieren. Die Einleitung einer LTP erfordert eine gemeinsame Abstimmung zwischen Arzt und Patient, unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität, Krankheitskontrolle, Lebensqualität und Ressourcenverfügbarkeit. Auch unter LTP müssen alle Patienten Zugang zu Akutmedikationen haben, da lebensbedrohliche Anfälle nie ganz ausgeschlossen werden können. Als Langzeitprophylaxe stehen aktuell folgende Wirkstoffe zur Verfügung:

1. Plasma-derived C1-inhibitor (pdC1INH) wird regelmäßig (ca. 2x/Woche) subkutan oder intravenös verabreicht und hebt den C1INH-Spiegel an, um das Kinin-System zu kontrollieren. Die subkutane Anwendung erleichtert die Selbstbehandlung erheblich. Die Anwendung kann auch während Schwangerschaft und Stillzeit erfolgen.

2. Lanadelumab ist ein rekombinanter monoklonaler Antikörper, der Plasma-Kallikrein hemmt und alle zwei bis vier Wochen subkutan verabreicht wird. Der Antikörper ermöglicht symptomfreie Intervalle von bis zu über einem Jahr bei 70% der Patienten. Nebenwirkungen beschränken sich meist auf kurzzeitige Reaktionen an der Injektionsstelle. Die Behandlung sollte unter Aufsicht eines erfahrenen Arztes eingeleitet und durchgeführt werden.

3. Berotralstat ist ein oral einzunehmender Plasma-Kallikrein-Inhibitor, der bei täglicher Einnahme die Anfallshäufigkeit deutlich reduziert. Gelegentliche Nebenwirkungen sind vorübergehende gastro-intestinale Beschwerden. Diese meist vorübergehenden Symptome werden durch die Anwendung des Berliner Protokolls reduziert, bei dem die Einleitung in schrittweiser Aufdosierung erfolgt.

4. Attenuierte Androgene und Tranexamsäure sind wegen des ungünstigen Sicherheitsprofils bzw. mangelnder Wirksamkeit obsolet und werden lediglich in Ländern angewandt, in denen die o.g. modernen Therapiemöglichkeiten nicht oder nur eingeschränkt verfügbar sind.

Kurzzeitprophylaxe:

Angioödeme können durch lokale Traumata getriggert werden. Die STP minimiert das Risiko von Bradykinin-vermittelten Gewebeschwellungen im Vorfeld. Das gilt bei allen potentiell triggernden Ereignissen wie z. B. Eingriffen im Hals-Nasen-Ohren- oder Zahn-, Mund- und Kiefer-Bereich, Intubationen oder Endoskopien. Empfohlen wird intravenös verabreichtes C1-Inhibitor-Konzentrat (pdC1INH) 1–6 Stunden vor dem Eingriff.

Neue HAE-Therapien (Abb. 2)

Die Fortschritte in der Versorgung von HAE-Patienten sind bemerkenswert. Dadurch wurde es möglich, die Therapieziele in den letzten Jahren deutlich höher zu stecken, mit dem Ziel der „Normalisierung des Lebens“ von HAE-Patienten. Für einen Teil der Patienten ist dieses Ziel bereits heute Realität geworden. Um allen Patienten eine Normalisierung ihres Lebens zu ermöglichen, zielen aktuell in der Entwicklung befindliche Arzneimittel auf eine weitere Reduktion der Belastung durch die Therapie selbst bei gleichzeitig erhöhter Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Anzahl der in Entwicklung befindlichen Arzneimittel ist beachtlich, vor allem im Hinblick darauf, dass es sich beim HAE um eine seltene Erkrankung handelt. Besonders hervorzuheben ist die Vielfältigkeit der pharmakologischen Targets und der angewandten Techniken zur Kontrolle der Kininkaskade. Wir stellen in Folge einige interessante und fortgeschrittene Ansätze vor, die zum Teil möglicherweise bereits noch in diesem Jahr zur Anwendung kommen könnten.

1. Sebetralstat ist ein small molecule, das als Inhibitor von Plasma-Kallikrein wirkt und für die orale bedarfsorientierte Behandlung (Akutbehandlung) von HAE-Attacken entwickelt wird. In einer Phase-3-Studie (KONFIDENT) wurden Dosen von 300 mg und 600 mg schnell resorbiert, was innerhalb von 15 Minuten nach der Verabreichung zu einer weitgehenden Plasma-Kallikrein-Hemmung führte. Sebetralstat erwies sich als gut wirksam. Durch die Anwendung wurde die Zeit bis zum Nachlassen der Beschwerden, die Schwere und die Dauer der Attacken gegenüber Placebo deutlich reduziert. Das Sicherheitsprofil war unauffällig. Die Möglichkeit einer

oralen Akuttherapie würde eine langstehende Lücke in der Therapielandschaft schließen. Die Zulassung als Arzneimittel ist beantragt.

2. Deucricitabant ist (PHVS416/ PHVS719) ist ein oraler Antagonist des Bradykinin-2-Rezeptors, der von Pharvaris entwickelt wird. Durch eine angepasste pharmazeutische Zubereitung soll dieses Arzneimittel sowohl als Akutmedikation (Immediate-Release Capsule) als auch als LTP (Extended-Release Tablet) angewendet werden können. Die Phase-2-Studien beider Therapiestrategien zeigten erfolgversprechende Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit.

3. Donidalorsen (Antisense-Oligonukleotid) hemmt die Produktion von Plasma-Präkallikrein durch die Bindung an und den nachfolgenden Abbau von Präkallikrein-messenger-RNA. In der Phase-3-Studie führte die subkutane Verabreichung von 80 mg alle vier oder acht Wochen zu einer Reduktion der Attackenhäufigkeit (im Median) von 90% bzw. 83%, 53%, bzw. 35% der teilnehmenden Patienten waren über den gesamten Verlauf der 6-monatigen Studie vollkommen beschwerdefrei. Das Sicherheitsprofil unterschied sich kaum von Placebo, die häufigste Nebenwirkung waren vorübergehende Rötungen an der Einstichstelle. Die Zulassung als Arzneimittel ist beantragt.

4. NTLA-2002 verwendet die CRISPR-Cas9-Technologie, um das KLKB1-Gen in Leberzellen gezielt auszuschalten. Dieses Gen kodiert für Plasma-Präkallikrein. In der kürzlich veröffentlichten 16-wöchigen Phase-2-Studie ist die Attackenhäufigkeit nach einmaliger Gabe von 25 oder 50 mg NTLA-2002 um 75% bzw. 77% (Mittelwert) zurückgegangen. 40% bzw. 73% der Patienten waren über den Verlauf der Studie vollständig beschwerdefrei. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz und Müdigkeit, die sich weitgehend auf die Zeit um die einmalige Infusion beschränkten.

5. Garadacimab ist ein monoklonaler IgG4-Antikörper der gegen aktivierten Faktor XIIa (FXIIa) wirkt. FXIIa ist ein Plasmaprotein, das am Beginn der Kininkaskade steht. Die Bindung von Garadacimab an FXIIa hemmt effektiv die Aktivierung der nachfolgenden Schritte der Kaskade. Dadurch wird auch die positive Rückkopplungsschleife von FXIIa mit Kallikrein unterbrochen (siehe Abb. 2, FXIIa→Präkallikrein→Kallikrein→FXII→FXIIa), womit das Gesamtsystem effektiv kontrolliert wird. Klinisch bedeutsame Interferenzen mit dem Gerinnungssystem, an dessen Anfang der FXII steht, wurden nicht beobachtet. In den Studien unterschied sich das Sicherheitsprofil von Garadacimab kaum vom Placebo. Die Phase-3-Studie VANGUARD wurde 2023 in The Lancet ([www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)00350-1/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)00350-1/abstract)) veröffentlicht und zeigt, dass monatliche subkutane Injektionen von 200 mg die Anzahl der Anfälle im Vergleich zu Placebo um 87 % (Mittelwert) reduzierten. 62% der Patienten waren über die gesamte 6-monatige Dauer der Studie völlig frei von Attacken. Die Lebensqualität hat sich statistisch und klinisch signifikant verbessert. Die EMA (Europäische Arzneimittel-Agentur)-Zulassung ist beantragt und wird in Kürze erwartet.

Fazit

In der übergroßen Mehrzahl entstehen behandlungsbedürftige Ödeme im Rahmen einer Histaminvermittelten Reaktion und können mit Antihistaminika meist gut behandelt werden. Bei einem kleinen Teil der Patienten wirken diese Arzneimittel jedoch nicht, weil sich ein völlig anderer Pathomechanismus dahinter verbirgt. Nicht Histamin, sondern Bradykinin als Endprodukt der Kininkaskade zeichnet für die Beschwerden eines HAE verantwortlich. Aktuell gibt es verschiedene hochspezifische, wirksame und verträgliche Therapiemöglichkeiten, bei deren korrekter Anwendung die Sterblichkeit gesenkt, die Schwere, Dauer und Häufigkeit der Attacken reduziert und die Lebensqualität verbessert werden kann. Damit können bereits heute einige Patienten ein weitgehend uneingeschränktes Leben führen. Um den Kreis der Nutznießer weiter zu erhöhen, bedarf es weiterer Optimierungen an den aktuellen therapeutischen Möglichkeiten. Dazu zählt beispielsweise die Minimierung der Belastung durch die Durchführung der Therapie selbst wie z. B. die Reduktion der Injektionshäufigkeit. Ein wenig Luft nach oben sehen wir zum Teil auch bei der Effektivität und Sicherheit. Die hier dargestellten zukünftigen potentiellen Therapiemöglichkeiten stellen nur eine Auswahl der zurzeit in Entwicklung befindlichen Arzneimittel dar. Weitere innovative Ansätze befinden sich noch in früheren Entwicklungsstadien und werden hier nicht genannt. Die Datenlage der Entwicklungen mit abgeschlossener Phase-3-Studie ist jedoch insgesamt ausgezeichnet, so dass die Zulassung der jeweiligen Arzneimittel durch die Behörden als recht wahrscheinlich anzusehen ist. Voraussichtlich wird der Antikörper gegen aktivierten Faktor XIIa die EMA-Zulassung als erstes der oben genannten neuen Entwicklungen erreichen und möglicherweise bereits in den nächsten Monaten verfügbar sein. Wir gehen davon aus, dass dies zahlreichen Patienten, die mit den aktuell zur Verfügung stehenden Mitteln nicht optimal eingestellt werden konnten, von dieser neuen Therapie Gebrauch machen werden. Im Rahmen der Phase-2, Phase-3 und der Open Label Extension Studien mit Garadacimab haben wir in unserem Studienzentrum mit über einem Dutzend Patienten seit einigen Jahren bereits erste Erfahrungen in der Anwendung sammeln können. Unser Eindruck von der Wirksamkeit und Sicherheit ist durchweg positiv. Viele unserer Studienpatienten sind seit Jahren vollständig frei von Attacken. Wir freuen uns, dass sich mit dieser und den anderen Entwicklungen neue Chancen für unsere Patienten auf eine Normalisierung ihres Lebens auftun. Nichtsdestotrotz bleibt die optimale Behandlung von Patienten mit HAE eine nicht immer leichte und zunehmend komplexe Aufgabe. Die internationalen Leitlinien empfehlen, dass in die Betreuung dieser Patienten spezialisierte Zentren einbezogen werden bzw. spezialisierte Zentren die Betreuung übernehmen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Carolina Vera Ayala**
Prof. Dr. med. Markus Magerl
Bereichsleitung Klinische Studien
Institut für Allergieforschung
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
<https://ifa.charite.de>

■ **Fraunhofer-Institut für Trans-
lationale Medizin und Pharma-
kologie ITMP**
Immunologie und Allergologie, Berlin
[www.itmp.fraunhofer.de/de/institut/
standorte/berlin.html](http://www.itmp.fraunhofer.de/de/institut/standorte/berlin.html)

■ **Weitere Informationen:**
<https://hae-online.de>
[www.cslbehring.de/news/2024/
pm-garadacimab-chmp-
stellungnahme](http://www.cslbehring.de/news/2024/pm-garadacimab-chmp-stellungnahme)

Herzchirurgische Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz stellt die zweithäufigste Herzklappenerkrankung bei Erwachsenen dar. Eine primäre Mitralklappeninsuffizienz resultiert aus Anomalien der Mitralklappe selbst; sekundäre bzw. funktionelle Mitralklappeninsuffizienzen entstehen auf dem Boden vorbestehender Erkrankungen des Herzens. Abhängig vom Schweregrad und der Symptomatik kann ein herzchirurgischer Eingriff erforderlich sein.

Einleitung

In Deutschland ist von einer Prävalenz der behandlungsbedürftigen Mitralklappeninsuffizienz (MI) von bis zu eineinhalb Millionen Menschen auszugehen [1]. Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit vom Schweregrad der Insuffizienz sowie den damit einhergehenden Symptomen. Eine leichte MI kann medikamentös therapiert werden, während mittelschwere bis schwere Formen häufig eine herzchirurgische Operation erfordern. Der Erfolg des herzchirurgischen Eingriffs ist maßgeblich vom Operationszeitpunkt abhängig. Gemäß den aktuellen ESC/EACTS-Leitlinien zur Behandlung von Herzklappenerkrankungen wird bei schwerer degenerativer MI in folgenden Fällen eine Operation empfohlen bzw. sollte erwogen werden [2]:

- Symptomatische Patienten (Klasse I Empfehlung)
- Asymptomatische Patienten mit einer linksventrikulären Dysfunktion (LV-Dilatation und/oder eingeschränkte linksventrikuläre Funktion) (Klasse I Empfehlung)
- Asymptomatische Patienten ohne linksventrikuläre Dysfunktion bei Vorhandensein eines pulmonalen Hypertonus oder eines MI-bedingten Vorhofflimmerns (Klasse IIa Empfehlung)
- Asymptomatische Patienten ohne strukturelle kardiale Veränderungen mit geringem Operationsrisiko und einer hohen Wahrscheinlichkeit für eine Klappenrekonstruktion (Klasse IIa Empfehlung)

Die Empfehlung asymptomatische Patienten zu operieren beruht auf der Erkenntnis, dass Patienten, die noch keine Beschwerden haben und keine strukturellen Veränderungen des Herzens aufweisen, im Falle einer Klappenrekonstruktion die beste Prognose haben [3].

Mitralklappenrekonstruktion

Die Reparatur der Mitralklappe stellt die bevorzugte Behandlungsmethode dar [2]. Sie bietet im Vergleich zum Klappenersatz bessere Langzeitergebnisse, ein geringeres Infektionsrisiko und eine bessere Hämodynamik [4]. Die Entscheidung für eine Mitralklappenrekonstruktion hängt von der Schwere der Erkrankung, der genauen Anatomie der Mitralklappe und der Erfahrung des Operators ab. Ziel ist die vollständige Wiederherstellung der Klappenfunktion. Dazu stehen verschiedene Techniken zur Verfügung:

Die Annuloplastie ist ein zentrales Verfahren bei der Mitralklappenrekonstruktion. Durch die Implantation eines künstlichen Rings

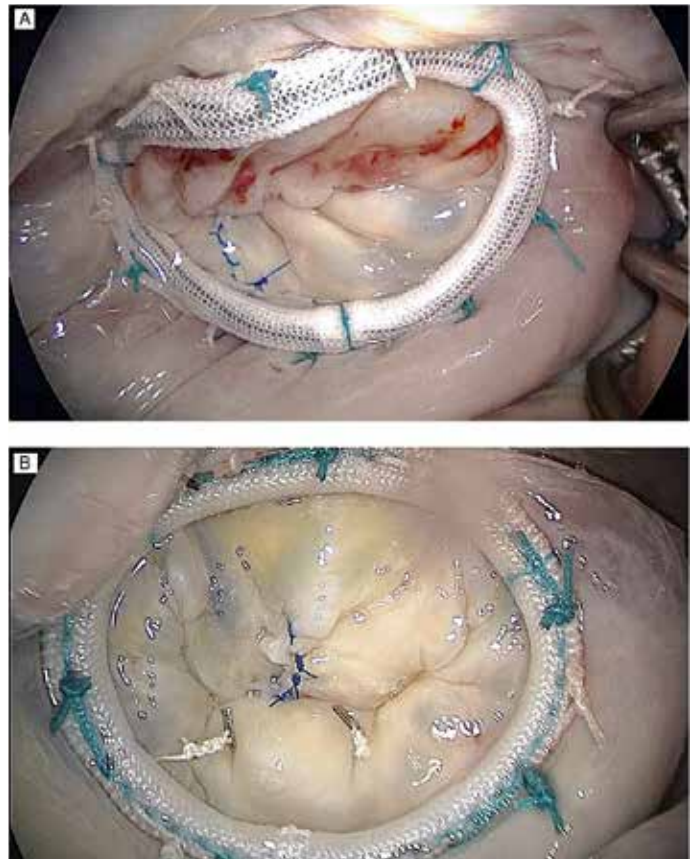


Abbildung 1: Mitralklappenrekonstruktion mit einem A) Contour 3D® Annuloplastierung und einem B) Simulus® Annuloplastierung. Zusätzlich jeweils kombiniert mit Sehnenfäden und Resektionstechniken.

soll die Form und die Stabilität des nativen Mitralklappenannulus wiederhergestellt werden [5]. Zudem verbessert die Annuloplastie die Segelkoaptation und verringert langfristig das Risiko einer erneuten Mitralklappeninsuffizienz. Die Annuloplastie wird in der Regel mit weiteren Rekonstruktionstechniken an den Mitralklappensegeln kombiniert, um die volle Funktionsfähigkeit der Klappe langfristig zu gewährleisten.

Dementsprechend werden häufig künstliche Sehnenfäden verwendet, insbesondere zur Korrektur eines Mitralklappenprolapses oder zum Ersatz rupturierter Sehnenfäden [6]. Künstliche Sehnenfäden bestehen beispielsweise aus biokompatiblen Materialien wie z. B. Gore-Tex®. Sie werden an der Spitze des Papillarmuskels und am freien Rand der Segel fixiert. Anschließend wird die Länge der künstlichen Sehnenfäden während der Operation exakt angepasst um sicherzustellen, dass die Klappe nach der Reparatur optimal schließt. Die natürliche hämodynamische Funktion der Klappe wird dadurch wiederhergestellt.



Prof. Dr. med. Markus Krane

Resektionsverfahren kommen bei überschüssigem oder geschädigtem Klappengewebe zum Einsatz [7]. Das Ziel der Resektion ist es überschüssiges oder deformiertes Gewebe zu entfernen damit die Klappe wieder optimal schließt.

Bei der Edge-to-Edge-Technik, auch als Alfieri-Naht bekannt, werden die freien Ränder des vorderen und hinteren Klappensegels in der Mitte miteinander vernäht [8]. Dadurch wird die Mitralklappe in zwei kleinere Öffnungen unterteilt, die wie ein Doppelportal wirken. Dieses Verfahren eignet sich besonders für komplexe Klappenveränderungen, bei denen andere Rekonstruktionstechniken schwierig oder erfolglos sind [9].

Wann ist eine Mitralklappenrekonstruktion unwahrscheinlich oder nicht möglich?

Ein klappenerhaltendes Verfahren ist nicht möglich, wenn die Mitralklappe so schwer geschädigt ist, dass ihre Funktion und Struktur auch durch rekonstruktive Maßnahmen nicht wiederhergestellt werden kann. Das gilt insbesondere für:

Schwere Verkalkungen: Sind die Mitralklappensegel oder der Klappenring stark verkalkt, ist eine Reparatur technisch oft nicht möglich, da die Beweglichkeit der Segel und die Anpassungsfähigkeit des Annulus stark eingeschränkt sind [10].

Rheumatische Erkrankungen: Das rheumatische Fieber, eine entzündliche Autoimmunreaktion auf eine Infektion mit beta-hämolysierenden Streptokokken der Gruppe A, kann zu einer chronischen rheumatischen Herzerkrankung führen, bei der die Mitralklappe am häufigsten betroffen ist. In den Industrieländern ist rheumatisches Fieber dank verbesserter Hygiene, flächendeckender Antibiotikabehandlung und Präventionsstrategien selten geworden [11]. Bei rheumatischen Veränderungen ist die Mitralklappe häufig deformiert, verdickt und nicht mehr elastisch. Die Segel und Sehnenfäden können so stark geschrumpft oder verwachsen sein, dass eine Reparatur keine adäquate Klappenfunktion mehr gewährleisten kann [12].

Irreversible Segelzerstörung: Bei einer infektiösen Endokarditis, die zu einer erheblichen strukturellen Schädigung der Mitralklappe führt, ist ein klappenerhaltender Eingriff oft nicht möglich. Die bakterielle Infektion zerstört das Gewebe der Klappensegel durch entzündliche Prozesse, die häufig zu Nekrosen, Perforationen oder Gewebeerlust führen [13].

Funktionelle Mitralklappeninsuffizienz: Die funktionelle Mitralklappeninsuffizienz wird nicht durch eine primäre Schädigung der Mitralklappe selbst verursacht, sondern durch Störungen der umgebenden kardialen Strukturen, insbesondere des linken Ventrikels. Diese Dysfunktion ist häufig eine Folge von Erkrankungen wie dilatativer oder ischämischer Kardiomyopathie [14]. Klappenerhaltende Maßnahmen können in diesem Zusammenhang erschwert sein oder langfristig mit dem Risiko einer erneuten Mitralklappeninsuffizienz verbunden sein [15].

Vorangegangene fehlgeschlagene Reparaturen: Bei Patienten, deren Mitralklappe bereits rekonstruiert wurde und bei denen eine erneute Klappeninsuffizienz auftritt, ist ein wiederholter Reparaturversuch oft nicht erfolgreich [16].

In diesen Fällen ist der Ersatz der Mitralklappe durch eine mechanische oder biologische Prothese die bevorzugte Option, um die Herzfunktion zu erhalten und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern [17].

Mitralklappenersatz

Für den Ersatz der Mitralklappe stehen zwei Haupttypen von Prothesen zur Verfügung: mechanische und biologische Prothesen. Mechanische Prothesen bestehen aus langlebigen Materialien wie Karbon



Abbildung 2: Mitralklappenersatz mit einer MitrIS RESILIA® Mitralklappe

oder Titan und sind für eine lebenslange Haltbarkeit ausgelegt. Biologische Prothesen hingegen werden aus natürlichem Gewebe hergestellt, meist aus Schweineklappen oder Rinderherzbeuteln. Sie haben eine begrenzte Lebensdauer, die oft 10 bis 15 Jahre beträgt. Beide Prothesentypen haben spezifische Vor- und Nachteile, weshalb die Wahl sorgfältig abgewogen werden muss [17].

Die ESC/EACTS-Leitlinien geben orientierende Empfehlungen für die Wahl der Prothese [2]. Dabei spielt das Alter des Patienten eine zentrale Rolle: Biologische Prothesen werden in der Regel für ältere Patienten ab ca. 70 Jahren empfohlen. Jüngere Patienten unter 65 Jahren erhalten häufig mechanische Prothesen, da diese langlebiger sind und das Risiko einer erneuten Operation minimieren. Patienten zwischen 65 und 70 Jahren befinden sich in einer Grauzone, in der die Entscheidung individuell getroffen wird.

Mechanische Prothesen erfordern jedoch eine lebenslange Antikoagulation mit Medikamenten wie Phenprocoumon, um thromboembolische Komplikationen zu vermeiden [18]. Dies birgt ein erhöhtes Risiko für Blutungsereignisse, insbesondere bei unzureichender Kontrolle der Gerinnungswerte. Ein weiterer Nachteil mechanischer Prothesen ist das hörbare Klickgeräusch, das manche Patienten als störend empfinden.

Biologische Prothesen erfordern hingegen keine dauerhafte Antikoagulation, wodurch das Risiko schwerer Blutungen erheblich verringert wird [2]. Diese Prothesen haben eine begrenzte Lebensdauer und unterliegen einer Klappendegeneration, die insbesondere bei jüngeren Patienten schneller eintritt. Prinzipiell gilt: „Je jünger der Patient, desto kürzer die Haltbarkeit einer biologischen Prothese“. Dies führt dazu, dass einige Patienten erneut operiert werden müssen [19].

Die ideale Klappe würde also keine dauerhafte Antikoagulation benötigen und gleichzeitig eine lange Haltbarkeit aufweisen. Genau an dieser Schnittstelle hat die Entwicklung des Resilia-Gewebes angesetzt [20]. Diese Technologie kann die Herzklappenchirurgie einen entscheidenden Schritt voranbringen, indem sie die Haltbarkeit biologischer Prothesen verlängert und gleichzeitig deren Vorteile – wie die reduzierte Notwendigkeit einer Antikoagulation – beibehält [21, 22].

Das Resilia-Gewebe ist ein speziell behandeltes biologisches Gewebe, das aus Rinderperikard gewonnen und mit einer speziellen Konservierungstechnologie behandelt wird [20]. Dadurch soll das Resilia-Gewebe eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen Kalzifikationen aufweisen, eine der Hauptursachen für die Degeneration herkömmlicher biologischer Prothesen. Dieser Schutz führt zu einer längeren Lebensdauer der Prothese, was besonders für jüngere Patienten interessant ist, die sonst häufig mechanische Prothesen erhalten.

Zugangswege

Unabhängig davon, ob ein klappenerhaltendes Verfahren oder ein Mitralklappenersatz durchgeführt wird, können Mitralklappen heute über verschiedene Zugangswege operiert werden. Die klassische Methode ist die Sternotomie, bei der ein Längsschnitt entlang des Sternums durchgeführt wird. Dies ermöglicht dem Chirurgen einen optimalen Zugang zum Herzen und eine hervorragende Sicht auf das Operationsfeld. Vor allem bei komplexen oder kombinierten Eingriffen wie einer gleichzeitigen Bypass-Operation oder stark veränderten anatomischen Verhältnissen ist dieser Zugang die bevorzugte Wahl. Allerdings ist die Sternotomie mit einer längeren Rekonvaleszenzzeit, einer größeren Narbe und potentiell mehr Schmerzen verbunden [23].

Als Alternative zur Sternotomie hat sich die minimalinvasive Mitralklappenchirurgie etabliert [23]. Hierbei wird über kleinere Hautschnitte ein schonenderer Zugang zum Herzen geschaffen, wodurch das umliegende Gewebe weniger traumatisiert wird. Ein häufig angewandter Zugang ist die rechtsseitige Minithorakotomie, bei der ein kleiner Schnitt zwischen den Rippen auf der rechten Brustseite erfolgt. Dieser Zugang ermöglicht entweder eine direkte Sicht auf die Mitralklappe oder kann videoendoskopisch durchgeführt werden. Der minimalinvasive Eingriff ist mit weniger Schmerzen, einer schnelleren Genesung und ästhetischeren Narben verbunden. Die Wahl des Zugangswegs hängt von der individuellen Situation des Patienten und den Erfordernissen des Eingriffs ab. Während die Sternotomie nach wie vor der Standard für komplexe Eingriffe ist, haben sich minimalinvasive Verfahren in der Mitralklappenchirurgie fest etabliert, so dass in spezialisierten Zentren wie dem Deutschen Herzzentrum in München über 85% der isolierten Mitralklappenrekonstruktionen über einen minimalinvasiven Zugang erfolgreich durchgeführt werden können.

Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz ist eine der häufigsten Herzklappenerkrankungen, die je nach Schweregrad medikamentös oder chirurgisch behandelt wird. Die Mitralklappenrekonstruktion über einen minimalinvasiven Zugang ist dabei die bevorzugte Methode, da sie langfristig

bessere Ergebnisse und geringere Risiken bietet, während ein Klappenersatz erforderlich ist, wenn eine Reparatur nicht möglich ist. Mechanische Prothesen sind langlebig, erfordern jedoch eine lebenslange Antikoagulation, während biologische Prothesen ohne Antikoagulation auskommen, aber eine kürzere Haltbarkeit aufweisen. Fortschritte wie das Resilia-Gewebe könnten die Haltbarkeit biologischer Prothesen verbessern und somit für jüngere Patienten interessant sein, die sonst häufig mechanische Prothesen erhalten würden.



Abbildung 3: Minimalinvasiver Zugang über eine rechtsthorakale Minithorakotomie

Literatur:

1. Jones, E.C., et al., Prevalence and correlates of mitral regurgitation in a population-based sample (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol*, 2001. 87(3): p. 298-304.
2. Vahanian, A., et al., 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2022. 75(6): p. 524.
3. Suri, R.M., et al., Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets. *JAMA*, 2013. 310(6): p. 609-16.
4. Jung, J.C., M.J. Jang, and H.Y. Hwang, Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. *Am J Cardiol*, 2019. 123(3): p. 446-453.
5. David, T.E., et al., Long-Term Results of Mitral Valve Repair for Regurgitation Due to Leaflet Prolapse. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 74(8): p. 1044-1053.
6. Di Mauro, M., et al., Mitral valve repair with artificial chords: Tips and tricks. *J Card Surg*, 2022. 37(12): p. 4081-4087.
7. Dreyfus, G.D. and F. Dulguerov, Resect or resect in Barlow disease. *J Card Surg*, 2022. 37(12): p. 4047-4052.
8. Fucci, C., et al., Improved results with mitral valve repair using new surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*, 1995. 9(11): p. 621-6 discuss 626-7.
9. Sideris, K., et al., Mitral valve repair with the edge-to-edge technique: A 20 years single-center experience. *J Card Surg*, 2021. 36(4): p. 1298-1304.
10. Donnellan, E., et al., Outcomes of Patients With Mediastinal Radiation-Associated Mitral Valve Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Circulation*, 2019. 140(15): p. 1288-1290.
11. Jung, B. and A. Vahanian, Epidemiology of acquired valvular heart disease. *Can J Cardiol*, 2014. 30(9): p. 962-70.
12. Liao, Y.B., et al., Meta-Analysis of Mitral Valve Repair Versus Replacement for Rheumatic Mitral Valve Disease. *Heart Lung Circ*, 2022. 31(5): p. 705-710.
13. Defauw, R.J., et al., A structured approach to native mitral valve infective endocarditis: Is repair better than replacement? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020. 58(3): p. 544-550.
14. Asgar, A.W., M.J. Mack, and G.W. Stone, Secondary mitral regurgitation in heart failure: pathophysiology, prognosis, and therapeutic considerations. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(12): p. 1231-1248.
15. Goldstein, D., et al., Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*, 2016. 374(4): p. 344-53.
16. Lang, M., et al., Mechanisms of repair failure after mitral valve repair using chordal replacement. *Ann Thorac Surg*, 2024.
17. Feirer, N., et al., Mechanical versus biological mitral valve replacement: Insights from propensity score matching on survival and reoperation rates. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2024.
18. Cannegieter, S.C., F.R. Rosendaal, and E. Briet, Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*, 1994. 89(2): p. 635-41.
19. Koulouroudias, M., et al., Long-Term Outcomes of Bioprosthetic Valves in the Mitral Position: A Pooled Meta-Analysis of Reconstructed Time-to-Event Individual Patient Data. *Am J Cardiol*, 2024. 221: p. 64-73.
20. Flameng, W., et al., A randomized assessment of an advanced tissue preservation technology in the juvenile sheep model. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015. 149(1): p. 340-5.
21. Bavaria, J.E., et al., Five-year Outcomes of the COMMENCE Trial Investigating Aortic Valve Replacement With RESILIA Tissue. *Ann Thorac Surg*, 2023. 115(6): p. 1429-1436.
22. Heimansohn, D.A., et al., Mid-term outcomes of the COMMENCE trial investigating mitral valve replacement using a bioprosthesis with a novel tissue. *JTCVS Open*, 2023. 15: p. 151-163.
23. Lange, R., et al., Right Minithoracotomy Versus Full Sternotomy for Mitral Valve Repair: A Propensity Matched Comparison. *Ann Thorac Surg*, 2017. 103(2): p. 573-579.

Informationen

■ Dr. med. Elda Dzilić
Prof. Dr. med. Markus Krane
Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Deutsches Herzzentrum München
TUM Universitätsklinikum
Lazarettstr. 36
80636 München
www.deutsches-herzzentrum-muenchen.de

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

Torticollis spasmodicus: Eine fokale Dystonie

Eine Dystonie beschreibt einen pathologischen Zustand, der durch eine Störung im Tonus der Muskulatur gekennzeichnet ist. Die Erkrankung führt zu langanhaltenden, unwillkürlichen Kontraktionen der Skelettmuskulatur, die sich in Fehlstellungen des gesamten Systems oder einzelner Körperteile äußern kann. Bei der zervikalen Dystonie (Torticollis spasticus, spastischer Schiefhals) handelt es sich um eine durch dystone Kontraktionen bedingte Schiefhaltung des Halses. Betroffene Patienten sind häufig im sozialen, beruflichen und privaten Bereich eingeschränkt.

Einleitung

Dystonien sind eine klinisch heterogene Erkrankungsgruppe, die den (hyperkinetischen) Bewegungsstörungen zugeordnet wird und die sich als eigenständiges Syndrom, aber auch als Symptom im Rahmen anderer Grunderkrankungen an verschiedenen Stellen des Körpers oder am ganzen Körper manifestieren kann. Bei den Dystonien liegt eine Funktionsstörung im neuronalen lokomotorischen Netzwerk ohne Zellschädigung vor, durch die es über eine gestörte räumliche und zeitliche Integration sensorischer Signale klinisch zu unwillkürlichen anhaltenden und/oder wiederholten Kontraktionen von Muskeln und dadurch zu Fehlhaltungen und abnormen Körperhaltungen kommt¹. Diese Funktionsstörung in motorisch relevanten Netzwerken (Kleinhirn, Basalganglien, Neokortex, Thalamus und Mittelhirn) führt zu Überbewegungen durch unzureichende Unterdrückung nicht benötigter Motorprogramme (sog. 'Overflow-Phänomen') und fehlerhafter Mitaktivierung von muskulären Gegenspielern intendierter Bewegungen (Ko-Kontraktionen). Dystonien werden einerseits nach dem Alter der Patienten bei Erstmanifestation, der Verteilung über den Körper (fokal, segmental, generalisiert), der Progredienz und assoziierten Symptomen (Achse 1) und andererseits nach der Ätiologie (Achse 2) eingeteilt². Dystone Bewegungsstörungen können als eigenständige Erkrankung auftreten, Symptom im Rahmen anderer Erkrankungen sein (z. B. Off-Dystonie bei Morbus Parkinson, Thalamusläsionen), aber auch Nebenwirkung dopaminrezeptorantagonistisch wirksamer Medikamente sein (akute bzw. tardive Dystonie). Die Zahl identifizierter Gene, denen eine Beteiligung an der Dystonie zugeschrieben wird, steigt stetig, es scheint jedoch auch vulnerable Zeitfenster für die Entstehung über die Lebensspanne zu geben. Während in der Kindheit und Jugend generalisierte Dystonien mit höherer Ausbreitungstendenz und genetisch fassbarer Ursache dominieren, kommt es in höheren Lebensdekaden zu zunehmend fokaleren Manifestationen (siehe Tabelle) wie z. B. der zervikalen Dystonie und dem Blepharospasmus³. Der Blepharospasmus beschreibt einen ein- oder beidseitigen Lidkrampf durch Dauerkontraktion des Musculus orbicularis



oculi, was für betroffene Patienten u. a. mit Einschränkungen der Sehfähigkeit verbunden ist. Die zervikale Dystonie (cervical dystonia, CD) manifestiert sich an Muskelgruppen, die den Kopf und die Halswirbelsäule bewegen, und liegt mit einem Erkrankungsgipfel um 42 Jahre und einer mäßigen Ausbreitungstendenz hinsichtlich beider Kriterien etwa in der Mitte.

Häufige fokale Dystonien:

- Zervikale Dystonie, Torticollis (Schiefhals)
- Blepharospasmus (Lidkrampf)
- Spasmodische Dysphonie (Stimmbandkrampf)
- Gliederdystonie (Schreibkrampf, Fussdystonie)
- Oromandibuläre Dystonie (Mund-, Zungen-, Schlundkrampf)

Zervikale Dystonie

Der spastische Schiefhals ist durch dauerhafte, unkontrollierte Kontraktionen der Halsmuskeln charakterisiert, wodurch sich der Hals, der Kopf oder beides verdreht. Bei einem Teil der Betroffenen ist die CD zusätzlich von einem Händetremor (CD Typ II) oder einer fokalen Handdystonie begleitet. Je nachdem, welche der etwa 23 Muskelpaare, die an der Kopf-Hals-Kontrolle beteiligt sind, im Rahmen einer Dystonie fehlerhaft aktiviert wer-



Dr. med. Anatol Kivi

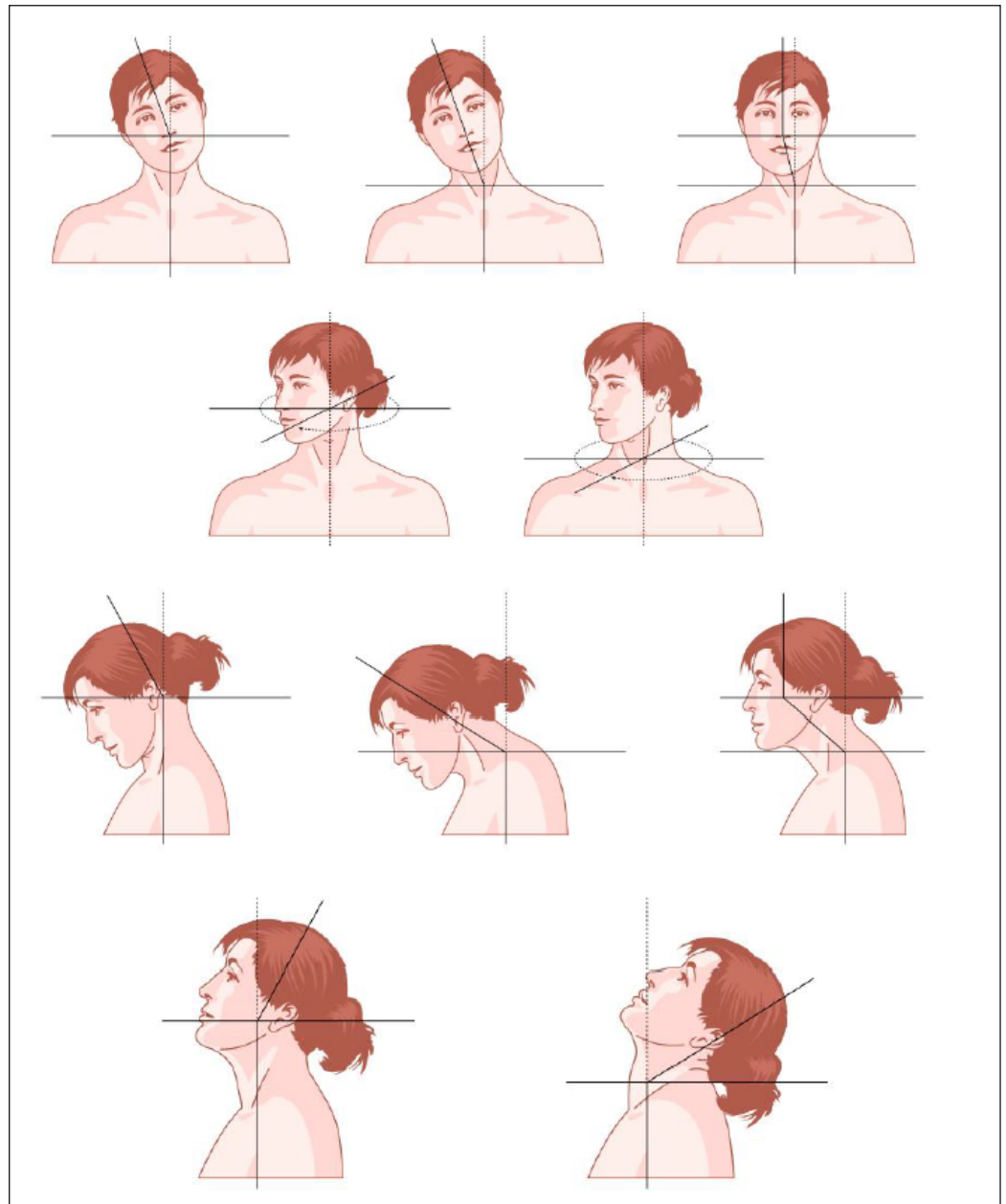


Abbildung 1: Einteilung der Fehlstellungen bei kraniozervikaler Dystonie (Abb. aus ⁴)

den, kommt es biomechanisch zu entsprechenden Fehlhaltungen. Neben dem namensgebenden Torticollis werden in einem von Gerhard Reichel und Andrea Stenner entwickelten „Col-Cap-Konzept“ Fehlhaltungen in allen Raumebenen systematisch differenziert und spezifischen Muskeln zugeordnet (Torticaput, Torticollis, Laterocaput, Laterocollis, Antecaput, Antecollis, Retrocaput, Retrocollis, Lateralshift) (Abb. 1)⁴. Die Kombination dieser Fehlhaltungen ist individuell sehr verschieden und beruht auf Aktivierung unterschiedlichster Muskeln. Die Analyse der beteiligten Muskeln ist für die Therapie hochrelevant.

Die genannten Fehlhaltungen können zu (physiologischen) Korrekturbewegungen im motorischen System führen, was dann nicht selten zu störenden und stigmatisierenden Bewegungen im Kopf-Hals-Bereich führen kann (mobile Dystonie). Die Erscheinungsformen einer Dystonie sind oftmals mit sozialer Stigmatisierung assoziiert.

Neben der Fehlhaltung an sich leidet ein Großteil der Patienten (bis zu 75%) an Dystonie-assoziiertem Schmerz. Schmerz stellt somit nicht selten eines der wichtigsten Therapieziele in der Behandlung von CD-Patienten dar. Ursache für den Schmerz kann sowohl die direkte Überaktivität dystoner Muskeln als auch, indirekt, die kompensatorische Aktivität nicht betroffener Muskelgruppen sein.

Typisch insbesondere für fokale Dystonien wie der CD sind sensorische Tricks, die sogenannte „geste antagoniste“, mit denen die Symptome der Dystonie vorübergehend gelindert werden können. Die Geste antagoniste umschreibt ein willkürliches Manöver, das bei Dystonien zu einer Entspannung des verkrampften Muskels führt. Dabei kann allein die Berührung z. B. des Kinns mit der eigenen Hand für die Dauer der Berührung eine Besserung der Fehlstellung bewirken.

Therapieoptionen

Zugelassene Therapie der ersten Wahl zur Behandlung der kraniozervikalen Dystonie sind lokale Injektionen mit Botulinumneurotoxin Typ A (BoNT) in betroffene Muskelgruppen (Abb. 2). Bei BoNT handelt es sich um ein Neurotoxin, das von dem Bakterium *Clostridium botulinum* produziert wird. In Deutschland zugelassene Präparate sind Abobotulinumtoxin, Incobotulinumtoxin und Onabotulinumtoxin. Als erstes Botulinumtoxin wurde Abobotulinumtoxin A (Dysport®) 1993 in Deutschland zugelassen. Für alle Präparate liegen ausreichend Daten für Wirksamkeit und Sicherheit vor, wobei für Abobotulinumtoxin A als erstes zugelassenes BoNT für die CD wohl die meisten klinischen Erfahrungen vorliegen.

Für die Auswahl der zu behandelnden Muskeln ist das weiter oben genannte Col-Cap-Konzept hilfreich⁴. Das Neurotoxin wird von den cholinergen motorischen Endplatten und cholinergen Synapsen aufgenommen und führt durch Hemmung des sogenannten „SNARE-Komplexes“ (SNARE: SNAP Receptor /soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor) zu einer chemischen Unterbrechung der Erregungsübertragung für einen Zeitraum von etwa 12 Wochen an den betreffenden Strukturen. Die Folge ist eine verminderte willkürliche oder unwillkürliche Aktivierbarkeit der behandelten Muskeln mit einer Verminderung von Muskeltonus und Muskelkraft. Durch Auswahl geeigneter Muskelgruppen können auf diese Weise sowohl die tonische Fehlstellung als auch mobile Komponenten einer kraniozervikalen Dystonie für den genannten Zeitraum gezielt verbessert werden. Insbesondere der Dystonie-assoziierte Muskelschmerz spricht gut auf eine Behandlung mit BoNT an. Die Sicherheit, Zielgenauigkeit und damit die Effektivität der BoNT-Therapie wird durch eine Muskelsonographie-gestützte Injektion erheblich verbessert. Alternativ oder ergänzend können „dystone“ Muskeln auch elektromyographisch identifiziert werden. Nebenwirkungen einer BoNT-Therapie sind selten und dosisabhängig und umfassen in der Kopf-Hals-Region in erster Linie vorübergehende Schluckstörungen, sehr selten auch muskuläre biomechanische Imbalancen. Systemische Nebenwirkungen (Botulismus) bei lokaler Injektion von üblichen Dosierungen kommen in der Behandlung der CD extrem selten vor.

Zu den heute verwendeten oral medikamentösen Therapiestrategien gehören v. a. das Anticholinergikum Trihexyphenidyl oder Benzodiazepine (z. B. Clonazepam), die jedoch in der Regel nicht mehr als 30% Linderung erbringen und deren Einsatz häufig durch Nebenwirkungen limitiert ist (trockener Mund, Blasenentleerungsstörungen, kognitiv-mnestische Störungen bzw. Sedierung und Gewöhnungseffekte). Auch invasive Verfahren, wie die tiefe Hirnstimulation (THS) im Globus pallidus internus (GPI) der Basalganglien haben Eingang in die Therapie der Dystonien gefunden, sollten aber aufgrund der Invasivität Fällen vorbe-



Abbildung 2:
Behandlung
mit Botulinum-
neurotoxin
Typ A

halten bleiben, bei denen unter Ausschöpfung aller o. g. Therapiestrategien keine ausreichende Symptombildung erzielt werden konnte. Auf die THS sprechen insbesondere mobile Komponenten einer CD an, sowie tardive, also medikamentös bedingte, kraniozervikale Dystonien.

Zur begleitenden Therapie einer CD sollte auch immer eine kontinuierliche physiotherapeutische Behandlung erfolgen, die chronischen Veränderungen am muskuloskeletalen Apparat vorbeugen, Schmerzen durch tonusregulierende Maßnahmen lindern und sinnvolle Strategien zur Alltagsbewältigung vermitteln kann.

Fazit

Zusammenfassend handelt es sich bei der CD um eine fokale/segmentale, häufig nicht progrediente Dystonie mit Beginn typischerweise im mittleren Erwachsenenalter, deren Hauptprobleme in der Kopf-Hals-Fehlstellung, unwillkürlichen Bewegungen und Schmerzen bestehen. Dystonie-Patienten werden neben den gesundheitlichen Einschränkungen auch häufig mit Stigmatisierung konfrontiert. Die Folge ist nicht selten der soziale Rückzug. Dabei sind die Symptome einer CD heute insgesamt und mittels BoNT als Therapie der ersten Wahl gut behandelbar.

Literatur:

1. Jinnah, H.A.; Klein, C.; et al. *Mov. Disord.* 2013, 28, 863–873.
2. Jinnah HA, Albanese A. *Mov Disord Clin Pract.* 2014 Dec 1;1(4):280–284.
3. Breakefield et al., *Nat Rev Neurosci.* 2008 Mar;9(3):222–34.
4. Reichel, G. (2012). Dystonias of the Neck: Clinico-Radiologic Correlations. *InTech*. doi: 10.5772/27896

Informationen

■ Dr. med. Anatol Kivi
Facharzt für Neurologie
Leitender Oberarzt Klinik für Neuro-
rehabilitation &
Zentrum für Schwerst-Schädel-
Hirnverletzte
Vivantes Klinikum Spandau
Neue Bergstraße 6, 13585 Berlin
[www.vivantes.de/klinikum-spandau/
neurologische-rehabilitation/team](http://www.vivantes.de/klinikum-spandau/neurologische-rehabilitation/team)

Renale Denervation: Behandlung der resistenten Hypertonie



Weltweit stellt die arterielle Hypertonie nach wie vor eine Erkrankung mit hoher Lebenszeitprävalenz und mit immensen Folgen für die kardiovaskuläre Gesundheit dar. Die arterielle Hypertonie wird definiert als eine wiederholte Messung von Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg (systolisch/diastolisch) unter Ruhebedingungen. Nach den neuen europäischen Leitlinien gelten aber bereits Werte von 120–139/70–89 mmHg als kontrollbedürftig, um Folgeerkrankungen wie z. B. Herzinfarkt und Schlaganfall zu vermeiden [1]. Bei resistentem und unkontrolliertem Bluthochdruck stellt die renale Denervation eine effektive antihypertensive interventionelle Therapieoption dar. Dabei werden sympathische Nervenfasern in den Nierenarterien verödet und selektiv deaktiviert.

Einleitung

Im November 2024 wurde beim Kongress der American Heart Association (AHA) die BPROAD-Studie vorgestellt, die bei knapp 13.000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zum Ergebnis kam, dass eine intensive Blutdruckeinstellung mit einem systolischen Zielwert von <120 mmHg verglichen mit einem Zielwert von <140 mmHg das kardiovaskuläre Risiko signifikant reduzieren kann. [2]. Die häufigste Ursache der arteriellen Hypertonie ist eine Kombination verschiedener Faktoren wie genetischer Disposition, Übergewicht, Bewegungsmangel, Fehlernährung, Geschlecht und Alter. Von einer sekundären Hypertonie spricht man, wenn kausal behandelbare Ursachen (wie z. B. endokrinologische Störungen) vorliegen, die in der Folge zu einer arteriellen Hypertonie führen. Eine solche sekundäre Hypertonie liegt bei weniger als 10% aller Bluthochdruckpatienten vor.

Die Definition der arteriellen Hypertonie und der resistenten Hypertonie sowie die Empfehlungen zum Management des Bluthochdrucks basieren auf den Ende August 2024 veröffentlichten Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) [1] und stimmen im Wesentlichen mit den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) [3] von 2023 überein. Die erste Therapiesäule stellt dabei weiterhin eine fundierte Lebensstiloptimierung dar; die zweite Therapiesäule wird durch die pharmakologische Therapie repräsentiert. Bei der arteriellen Hypertonie sollten beide Therapiesäulen von Anfang an zum Tragen kommen und direkt ein Kombinationspräparat (Zweifachkombination bei unkontrollierter und Dreifachkombination bei resistenter Hypertonie) eingesetzt werden. Darüber hinaus stellt die renale Denervation eine weitere antihypertensive, interventionelle Therapieoption dar, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Evidenz und Guidelines

Die renale Denervation wurde 2023 in die Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie [3] sowie in die Nationale Versorgungs Leitlinie (NVL) [4] Hypertonie aufgenommen und in der aktuellen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie [1] von 2024 nochmals aufgewertet. Die ESH und die ESC empfiehlt die renale Denervation (RDN) als dritte Therapiesäule nach Lebensstilmodifikation und antihypertensiver Medikation. Die RDN sollte bei Patienten mit einer erhaltenen Nierenfunktion bzw. bis zu einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) >40 ml/min/1,73m² in folgenden Konstellationen erwogen werden:

1. Bei resistenter Hypertonie, also anhaltendem Bluthochdruck trotz ausdosierter Dreifach-Kombinationstherapie mit Diuretikum und zwei weiteren Substanzklassen.
2. Bei unkontrolliertem Bluthochdruck trotz maximal verträglicher antihypertensiver Kombinationstherapie, wobei Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten oder auch Patientenpräferenz die pharmakologischen Therapieoptionen begrenzen können.

Während die ESC/ESH Leitlinie zur arteriellen Hypertonie aus dem Jahr 2018 noch auf die älteren Studien zur Evaluation der Sicherheit und Effektivität der renalen Denervation beschränkt waren, konnten die aktuellen Expertenempfehlungen aus dem Jahr 2022 (ESC/EAPCI Consensus Statement) und die Leitlinien der ESH von 2023 sowie der ESC von 2024 auf eine deutlich gestiegene Evidenzlage aus sechs Scheinprozedur-kontrollierten prospektiven randomisierten Studien mit neuen Kathetersystemen zurückgreifen [1, 3, 5]. Sie kommen dabei zum Schluss, dass die Device-basierte Behandlung der arteriellen Hypertonie bei der Behandlung von Patienten mit (I) resistenter



Prof. Dr. med. Michael Joner



Dr. med. Raphael Schmieder

Hypertonie oder (II) bei unkontrollierter arterieller Hypertonie unter maximal tolerierter medikamentöser Therapie, sprich wenn Patienten bestimmte Antihypertensiva nicht vertragen oder diese bewusst vermeiden wollen, Berücksichtigung finden sollte. Voraussetzung ist in jedem Fall eine erhaltende Nierenfunktion mit einer glomerulären Filtrationsrate von >40 ml/min/1,73m² sowie der Ausschluss einer sekundären Hypertonie (z. B. bei Nierenarterienstenose). Die Entscheidung für oder gegen die Durchführung einer renalen Denervation sollte im Rahmen einer gemeinsamen Entscheidungsfindung zwischen Arzt und Patient, idealerweise in spezialisierten Zentren erfolgen. Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, dass (I) es bis zu einem halben Jahr dauern kann bis der maximale blutdrucksenkende Effekt eintritt und dabei eine erhebliche interindividuelle Variabilität hinsichtlich der Stärke des Therapieeffektes (Blutdrucksenkung) besteht; (II) bislang keine verlässlichen prozeduralen Parameter bekannt sind, die das Ausmaß des Therapieeffektes errahnen lassen; und (III) die blutdrucksenkenden Medikamente auch nach der renalen Denervation zunächst unverändert weiter eingenommen werden müssen. Eine Reduktion in der Dosierung und/oder Anzahl der Medikamente ist unter Umständen im Verlauf der Behandlung möglich, nicht jedoch unmittelbar nach erfolgter renaler Denervation.

Patientenselektion

Patienten mit resistenter Hypertonie

Sollte mit ausreichender Lebensstilmodifikation plus antihypertensiver Dreifachtherapie (darunter ein Diuretikum) keine ausreichende Blutdruckkontrolle zu erzielen sein, so liegt eine resistente Hypertonie vor. Die Therapieresistenz sollte durch eine Langzeitblutdruckmessung bestätigt und eine sekundäre arterielle Hypertonie ausgeschlossen werden. Im Falle einer „echten“ resistenten Hypertonie sollte zusätzlich die spezifische Therapie mit einem Aldosteronantagonisten erfolgen (primär Spironolacton). Als Alternative für Patienten mit resistenter Hypertonie stellt gemäß Leitlinien die renale Denervation eine weitere Therapiemöglichkeit dar.

Patienten mit unkontrollierter arterieller Hypertonie und erhöhtem Risiko für Endorganschäden

Die aktuellen Leitlinien der ESH sowie der ESC befürworten die Durchführung einer renalen Denervation nicht nur bei „echter“ resistenter Hypertonie, sondern auch bei Patienten mit nicht ausreichend kontrollierter arterieller Hypertonie unter Therapie mit weniger als drei antihypertensiven Medikamenten [1, 3]. In besonderem Ausmaß soll hierbei auf die Möglichkeit einer fehlenden Medikamenten-Compliance, einer allgemeinen Patientenpräferenz sowie dem Auftreten von relevanten Nebenwirkungen eingegangen werden. Im Besonderen kommen hierbei Patienten in Betracht, die ein deutlich erhöhtes Risiko für Hypertonie-assoziierte Endorganschäden und ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen (Diabetes, koronare Herzerkrankung, Aortenstenose, Herzinsuffizienz etc.). Zur genaueren Abschätzung des 10-Jahresrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen empfehlen die aktuellen Leitlinien die Anwendung des SCORE2/SCORE2-OP Moduls, welches als kostenloser Kalkulator im Internet zur Verfügung steht. Die aktuellen Richtlinien betonen hierbei immer wieder die Bedeutung der gemeinsamen Entscheidungsfindung im Arzt-Patient-Ver-

Übersicht der verschiedenen Fachgesellschaften und deren Empfehlungen zur Anwendung der renalen Denervation

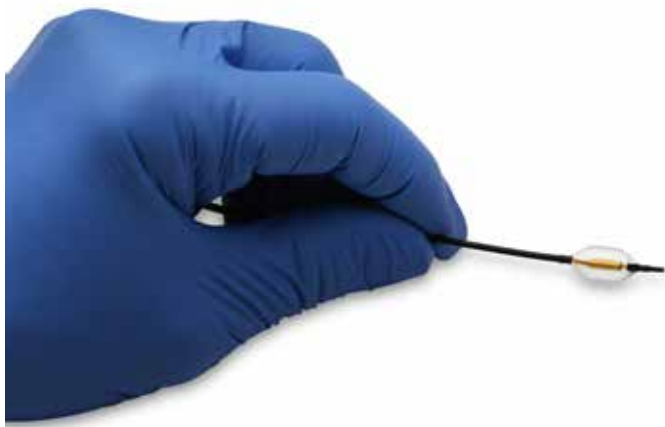
Renale Denervation	2022 ESC/EAPCI Consensus Statement	2023 ESH Hypertension Guidelines	2024 ESC Hypertension Guidelines
Bei resistenter Hypertonie	Kann in Betracht gezogen werden trotz einer Dreifachkombination an antihypertensiven Medikamenten (einschließlich eines Diuretikums).	Kann in Betracht gezogen werden trotz einer Dreifachkombination an antihypertensiven Medikamenten (einschließlich eines Diuretikums) (class of recommendation II, level of evidence B).	Kann in Betracht gezogen werden trotz einer Dreifachkombination an antihypertensiven Medikamenten (einschließlich eines Diuretikums) (class of recommendation IIb, level of evidence B).
Bei unkontrollierter arterieller Hypertonie	Kann in Betracht gezogen werden bei Patienten mit Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie oder bei Patientenpräferenz. Die Entscheidungsfindung sollte auf Basis einer ausreichenden Aufklärung über Sicherheit und Effektivität der Device-basierten Therapie erfolgen.	Kann in Betracht gezogen werden bei Patienten mit Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie oder bei Einschränkung der Lebensqualität (class of recommendation II, level of evidence B). Bei Patientenpräferenz sollte die Entscheidungsfindung auf Basis einer ausreichenden Aufklärung über Sicherheit und Effektivität der Device-basierten Therapie erfolgen (class of recommendation I, level of evidence C).	Kann in Betracht gezogen werden bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und/oder unkontrollierter arterieller Hypertonie auch bei weniger als drei anti-hypertensiven Medikamenten, wenn ein ausgesprochener Patientenwunsch besteht nach eingehender Entscheidungsfindung (class of recommendation IIb, level of evidence A).

hältnis, welches auf einer ausreichenden Aufklärung und Abwägung von Sicherheit und Nutzen der renalen Denervation beruhen sollte. Entscheidend ist jedoch, dass die renale Denervation keine first-line-Therapie darstellt, sondern erst im Laufe der therapeutischen Maßnahmen zusätzlich zur medikamentösen Therapie als weitere Therapiesäule zum Tragen kommen sollte.

Die Prozedur

Die kathetergestützte renale Denervation ist ein minimal-invasives, interventionelles Verfahren zur Blutdrucksenkung durch eine gezielte Verödung der neben den Nierenarterien verlaufenden, sympathischen Nervenfasern. Es sind aktuell zwei Katheter-Systeme mit FDA-Zulassung im klinischen Einsatz, wobei die Nervenfasern einmal mittels Radiofrequenzenergie und beim anderen System mittels Ultraschall-





Das Paradise™-Ultraschall-RDN-System nutzt Ultraschallenergie zur effektiven Behandlung von resistenter und unkontrollierter Hypertonie. Dabei werden überaktive Nierennerven schonend verödet.

energie verödet werden. Der Ablauf des Eingriffs ist unabhängig vom verwendeten System für den Patienten im Wesentlichen gleich und auch hinsichtlich blutdrucksenkender Wirkung zeigt eine aktuelle Metaanalyse der 10 randomisierten und Scheinprozedur-kontrollierten Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen den Techniken [6]. Im Folgenden wird die Ultraschall-basierte renale Denervation am Beispiel Paradise™-Ultraschall-RDN-System näher beschrieben:

Die Behandlung findet in einem spezialisierten Herzkatheterlabor statt. Nach den Vorbereitungen für ein steriles Arbeiten am Patienten erfolgt die örtliche Betäubung der Leistenregion, um den Zugang über die Femoralarterie zu ermöglichen. Anschließend wird ein spezieller Führungskatheter über einen kleinen Schnitt (ca. 2 mm) in der Leiste in die Femoralarterie eingeführt und unter Röntgendurchleuchtung bis zum Abgang der Nierenarterien vorgeschoben. Anschließend erfolgt eine Übersichts-Angiographie aller Nierenarterien, um die anatomischen Verhältnisse (Gefäßanzahl/-größe, Plaque/Stenosen) darzustellen. Anhand fokussierter Einzeldarstellung der rechten sowie linken Seite werden die Ablationspunkte geplant und die Gefäßdiameter ausgemessen.

Über den liegenden Führungskatheter kann der Ablationskatheter gezielt in die Nierenarterie vorgebracht werden. Der Ablationskatheter hat an der Spitze einen Ballon in dem sich der ringförmige Ultraschallwandler befindet, welcher präzise 360-Grad-Ultraschallenergie

abgeben kann. Der Ballon wird vor der Energieapplikation mit steriler Flüssigkeit inflatiert und zentriert dadurch den Ultraschallwandler in der Gefäßmitte. Zudem zirkuliert die sterile Flüssigkeit (mit Raumtemperatur) während der Applikation ständig zwischen Ballon und externem Generator und dient als integriertes Kühlsystem für die Gefäßwand. Durch das Kühlsystem wird die Gefäßwand vor Überhitzung geschützt und das Risiko von Endothelschäden minimiert.

Der Ablationskatheter wird bis zum ersten/distalen geplanten Ablationspunkt vorgeschoben und dort der Ballon inflatiert. Vor Energieapplikation wird die Ballonposition und

Gefäßokklusion überprüft, wobei letzteres den vollständigen Wandkontakt und somit auch die korrekte Ausrichtung des Ultraschallwandlers sowie die Kühlung der Gefäßwand sicherstellt. Dann wird der Applikationszyklus gestartet, welcher aus Vorkühlung, 7-sekündiger Energieabgabe und Ballondeflation besteht. Insgesamt erfolgen auf diese Weise zwei bis drei Energieapplikationen pro Nierenarterie, wobei durch leichtes Zurückziehen des Ablationskatheters immer verschiedene Bereiche der Nierenarterie behandelt werden.

Während des Eingriffs wird der Patient kontinuierlich überwacht. Blutdruck, Herzfrequenz sowie Sauerstoffsättigung werden engmaschig kontrolliert.

Nach Abschluss aller Energieapplikationen wird der Ablationskatheter vorsichtig entfernt und eine abschließende Angiographie der Nierenarterien angefertigt. Nach Entfernung aller Katheter wird die Punktionsstelle in der Leiste mit einem Verschlusssystem versorgt.

Die Patienten werden je nach Zeitpunkt des Eingriffs und Gesamtbild noch am selben Tag oder am nächsten Morgen nach einer Abschlusskontrolle entlassen. Bei Entlassung wird umfassend über die geplanten Nachsorgetermine informiert. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) empfiehlt Kontrolluntersuchungen nach 3, 6 und 12 Monaten sowie anschließend jährliche Nachkontrollen. Dabei wird jeweils eine stabile Nierenfunktion verifiziert und die Blutdruckkontrolle mittels Heimmessung oder 24-Stunden-Langzeitmessung evaluiert sowie die medikamentöse Therapie kontinuierlich optimiert. In der Regel liegt der Zielblutdruck bei 120–130 mmHg systolisch und 70–80 mmHg diastolisch.

Fazit

Die renale Denervation wird auf Basis mehrerer positiver randomisierter und Scheinprozedur-kontrollierter Studien sowohl als fester Bestandteil in den aktuellen Blutdruck-Leitlinien als auch international durch die FDA als blutdrucksenkende Therapieoption empfohlen. Der klinische Einsatz fokussiert sich dabei auf Patienten mit einer resistenten oder unkontrollierten Hypertonie. Dabei ist die renale Denervation immer als Ergänzung zu der bereits bestehenden Blutdrucktherapie aus Lebensstiloptimierung und medikamentöser Therapie einzusetzen. Der Eingriff sollte an erfahrenen, zertifizierten renalen Denervations-Zentren durchgeführt werden.

Literatur:

1. McEvoy, J.W., et al., 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*, 2024. 45(38): p. 3912–4018.
2. Bi, Y., et al., Intensive Blood-Pressure Control in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2024.
3. Mancia, G., et al., 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*, 2023. 41(12): p. 1874–2071.
4. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), and Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Nationale VersorgungsLeitlinie Hypertonie – Langfassung, Version 1.0. 2023. 2023.
5. Barbato, E., et al., Renal denervation in the management of hypertension in adults. A clinical consensus statement of the ESC Council on Hypertension and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2023. 44(15): p. 1313–1330.
6. Vukadinović, D., et al., Effects of Catheter-Based Renal Denervation in Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 2024. 150(20): p. 1599–1611

Informationen

■ Prof. Dr. med. Michael Joner
Dr. med. Raphael Schmieder
Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen
Deutsches Herzzentrum München
Klinikum der Technischen Universität München
Lazarettstraße 36
80636 München
<https://www.deutsches-herzzentrum-muenchen.de/klinik-fuer-herz-und-kreislauferkrankungen/>

■ Weitere Informationen:
<https://recormedical.eu/de/>
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>

Keuchhusten (Pertussis): Aktuelle Situation

Pertussis ist eine hochansteckende Infektionskrankheit, die in der Regel durch das Bakterium *Bordetella pertussis* ausgelöst wird. Neugeborene und Kleinkinder sind bei einer Pertussis-Infektion besonders gefährdet. Ein hoher Anteil der Hospitalisierungen und die meisten Todesfälle entfallen auf ungeimpfte Säuglinge im Alter von weniger als 6 Monaten. Für werdende Mütter wird ab der 28. Schwangerschaftswoche eine Pertussis-Impfung empfohlen. Sowohl für die Grundimmunisierung als auch für die Auffrischung stehen Impfstoffe zur Verfügung.

Einleitung

Keuchhusten (Pertussis) ist eine Infektionskrankheit vorwiegend der Atemwege, die ganzjährig vorkommt, wobei die Inzidenz im Herbst und Winter etwas höher im Vergleich zum Rest des Jahres ausfällt (1). Keuchhusten wird vor allem durch *Bordetella pertussis* hervorgerufen. Seltener können Infektionen mit *Bordetella parapertussis* und *Bordetella holmesii* zu einem Keuchhusten-ähnlichen Krankheitsbild führen, welches meist leichter und kürzer als bei einer Erkrankung durch *Bordetella pertussis* verläuft.

In den Jahren 2015 bis 2018 wurden 3 bis 4% der untersuchten Pertussis-Erkrankungen durch *B. parapertussis* verursacht; 2019 stieg dieser Anteil auf 8,4%.

Nach dem deutschen Infektionsschutzgesetz (IfSG) unterliegt die Erkrankung der gesetzlichen Meldepflicht.

Seit Einführung der Meldepflicht für Pertussis im Jahr 2013 wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) bundesweit zwischen 11 und 20 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner jährlich übermittelt.

Säuglinge sind mit Inzidenzen von über 100 Erkrankungen je 100.000 Einwohner in epidemischen Jahren am stärksten betroffen und benötigen häufig eine stationäre Behandlung. In der Regel stehen Apnoen im Vordergrund der Symptomatik; Säuglinge haben zudem das höchste Risiko für schwerwie-

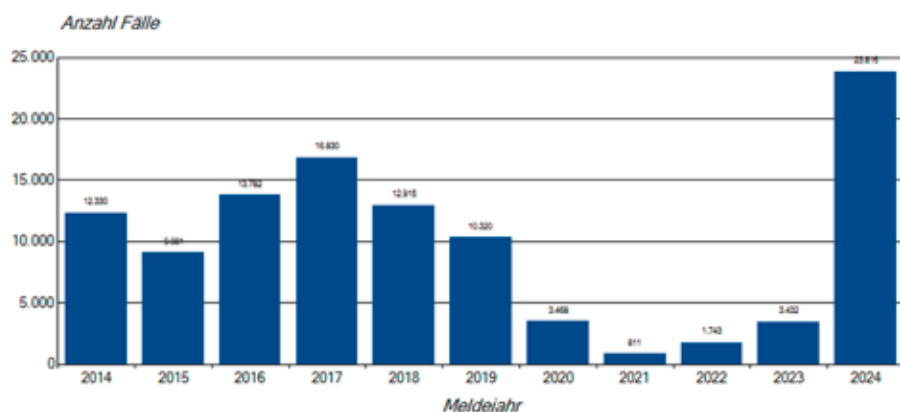
gende Komplikationen. Typische Komplikationen sind Pneumonien und Otitis media, die durch Sekundärinfektionen verursacht werden, zudem kann es zur Aspirationspneumonie, zum Pneumothorax und zu Krampfanfällen kommen.

Steigende Inzidenz in Deutschland und Europa

2024 wurden dem RKI mehr als 22.000 Keuchhustenfälle übermittelt, was die höchste jährliche Fallzahl seit Einführung der bundesweiten Meldepflicht 2013 darstellt. Abbildung 1 (2) gibt einen Überblick über jährliche Keuchhustenmeldungen seit 2014 wieder. Postpandemisch ist eine erhebliche Steigerung der Fallzahl von 3.432 in 2023 auf 23.816 Ende 2024 zu beobachten.

Abbildung 2 fasst die Keuchhustenmeldungen pro 100.000 Einwohner nach Alter im Jahr 2024 (bis 49. KW) im Vergleich zum vorpandemischen Jahr 2019 zusammen (2). Insbesondere Säuglinge und Klein- und Schulkinder sowie Jugendliche erkrankten (3).

Infektionsschutzmaßnahmen im Rahmen der Covid-19-Pandemie haben offensichtlich zu einem deutlichen Rückgang von Pertussis-Infektionen geführt. Die aktuelle Ausbruchssituation kann möglicherweise als postpandemische Adaptierung bei fehlendem Immunschutz und hieraus resultierender Empfänglichkeit interpretiert werden.

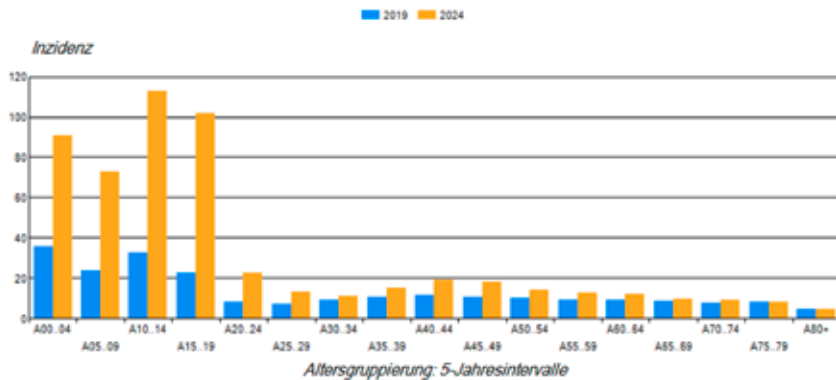


Quelle: <https://www.nali-impfen.de/monitoring-daten/krankheitsfaelle-in-deutschland/keuchhusten-pertussis/>

Abbildung 1: Jährliche Keuchhustenmeldungen nach IfSG (RKI), 08.12.2024 (2)



Prof. Dr. med. Markus Knuf



Quelle: <https://www.nali-impfen.de/monitoring-daten/krankheitsfaelle-in-deutschland/keuchhusten-pertussis/>

Abbildung 2: Keuchhustenmeldungen pro 100.000 Einwohner nach Alter. Vergleich zwischen 2019 und 2024 (bis 49.KW) (2)

Auch in der Europäischen Union (EU) (4) wurden nach einigen Jahren eingeschränkter Keuchhusten-Verbreitung, insbesondere während der COVID-19-Pandemie, im Jahr 2023 wieder mehr als 25.000 Fälle von Pertussis und, zwischen Januar und März 2024 mehr als 32.000 Erkrankungen gemeldet. Ähnliche Zahlen wurden im Jahr 2016 beobachtet (41.026) und 2019 (34.468). Im Zeitraum 2023/2024 stellten auch Säuglinge in 17 Ländern die Gruppe mit der höchsten gemeldeten Inzidenz dar, während in sechs Ländern die höchste Inzidenz bei Jugendlichen im Alter von 10–19 Jahren gemeldet wurde (4).

Pertussis (1) ist hochkontagiös. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Die typische klinische Symptomatik im Kindesalter verläuft in drei Stadien: Stadium catarrhale, Stadium convulsivum, Stadium decrementi. Bei Säuglingen (Apnoen) und Erwachsenen (chronischer Husten) variiert das klinische Bild und Keuchhusten kann leicht übersehen werden.

Die Diagnostik der Erkrankung erfolgt klinisch und/oder durch den Nachweis von *B. pertussis* bzw. *B. parapertussis* aus tiefen nasopharyngealen Abstrichen bzw. nasopharyngealen Sekreten mit Spezialtipfern über PCR-Nachweis (PCR: Polymerase Chain Reaction, ein enzymabhängiges Verfahren zur Vervielfältigung bestimmter Gen-Sequenzen innerhalb einer vorliegenden DNA-Kette). Eine

serologische Diagnostik ist für die Frühdiagnostik einer Pertussis-Erkrankung ungeeignet, da spezifische Antikörper im Serum erst circa drei Wochen nach Infektion nachweisbar sind. Die Bestimmung von Antikörpern gegen *B. pertussis* erfolgt mittels ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) und bleibt Jugendlichen bzw. Erwachsenen vorbehalten.

Eine antiinfektive Therapie kann grundsätzlich Dauer und Häufigkeit der Hustenattacken beeinflussen, wenn sie möglichst früh initiiert wird. Empfohlen sind Makrolide (Azithromycin, Erythromycin-Estolat sowie Clarithromycin).

Keuchhusten: Oft langwierig und kompliziert

Pertussis kann langwierig und kompliziert verlaufen. Hiervon sind insbesondere junge Säuglinge betroffen. Die Symptomatik unterscheidet sich bei Säuglingen grundlegend vom oben geschilderten klassischen Verlauf. Neugeborene und junge Säuglinge präsentieren sich oft primär mit Apnoen, Zyanoseattacken und schwerer Beeinträchtigung (5). Die Letalität betrifft v. a. das erste Lebensjahr. Risikofaktoren für schwerwiegende Komplikationen bis hin zu einem tödlichen Ausgang der Erkrankung sind niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, junges Alter bei Beginn der Symptomatik und eine Hyperleukozytose (>30 Zellen/nl). Abbildung 3 illustriert anhand der Laborwerte den tragischen, letalen Verlauf eines jungen Säuglings mit letztendlich Multiorganversagen und Hyperleukozytose durch eine Pertussis-Infektion bei fehlender Impfung.

Todesfälle kommen auch in Deutschland vor (nach RKI-Angaben 5 Todesfälle im Jahr 2024) (3). Zwischen 2011 und 2022 wurden in Europa (4) insgesamt 103 Todesfälle gemeldet, davon 69 (67 %) bei Säuglingen und 25 (24 %) bei Erwachsenen ab 60 Jahren. Im Zeitraum zwischen Januar 2023 und April 2024 wurden insgesamt 19 Todesfälle gemeldet: 11 (58 %) bei Säuglingen und 8 (42 %) bei älteren Erwachsenen (60+ Jahre). Die Zahl der Todesfälle nach Altersgruppen schwankte zwischen

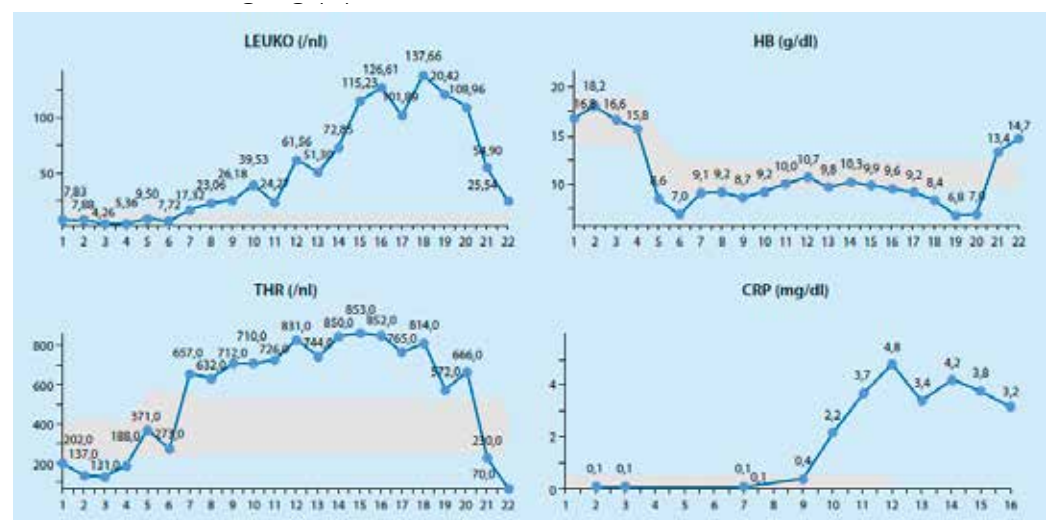


Abbildung 3: Labor im Verlauf bei einem jungen Säugling mit Pertussis und letalem Ausgang (5)

Quelle: Kunze et al. Pertussis mit Hyperleukozytose bei jungen Säuglingen. Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-019-0696-2>

2011 und 2024 (4). Die Mehrzahl der Todesfälle ereignete sich auch hier bei Säuglingen. Diese Überwachungsdaten müssen aufgrund bekannter Unterschiede in den Überwachungssystemen der Mitgliedstaaten, der Verfügbarkeit von Labormethoden, Testpraktiken und Impfplänen allerdings mit Vorsicht interpretiert werden.

Impfprävention

Gegen Keuchhusten stehen zuverlässige Impfstoffe zur Verfügung. Die Ständige Impfkommision (STIKO) (6) empfiehlt sowohl Säuglinge und Kinder als auch Erwachsene gegen Pertussis zu impfen. Für reifgeborene Kinder gilt ein Schema mit 3 Impfungen im 1. Lebensjahr (Grundimmunisierung, 2+1-Schema):

1. Impfung im Alter von 8 Wochen
2. Impfung im Alter von 4 Monaten
3. Impfung im Alter von 11 Monaten.

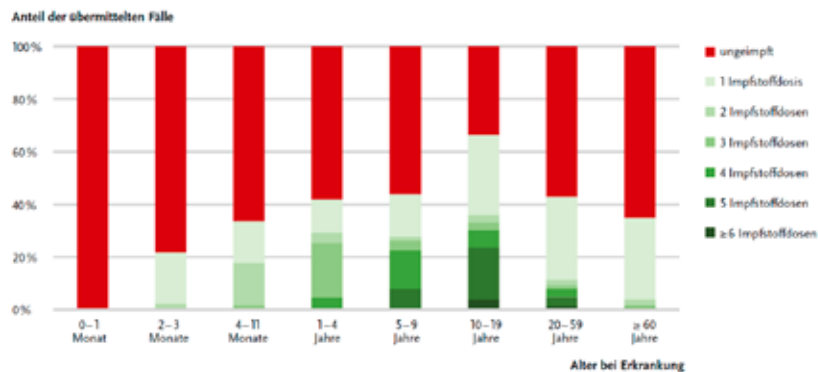
Zwischen der 2. und 3. Impfstoffdosis muss für einen zuverlässigen Langzeitschutz ein Abstand von mindestens 6 Monaten eingehalten werden. Die Grundimmunisierung bei Säuglingen erfolgt regelhaft mit einem Kombinationsimpfstoff, der gleichzeitig gegen Keuchhusten, Diphtherie, Tetanus, Poliomyelitis, Haemophilus influenzae Typ b und Hepatitis B schützt (Sechsfach-Impfung). Auffrischimpfungen werden von der STIKO für Kinder und Jugendliche im Alter von 5 bis 6 Jahren und nochmal im Alter von 9 bis 17 Jahren zusammen mit der Impfung gegen Diphtherie, Tetanus und Polio empfohlen.

Zudem empfiehlt die STIKO allen Schwangeren zu Beginn des 3. Schwangerschaftsdrittels (oder bei erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Frühgeburt bereits im 2. Schwangerschaftsdrittel) eine Impfung gegen Keuchhusten. Die Impfung schützt Neugeborene und junge Säuglinge wirksam vor einer Erkrankung.

Diese Empfehlung gilt für jede Schwangerschaft, unabhängig davon, wie lange die letzte Pertussis-Impfung zurückliegt. Erwachsene sollten die nächstfällige Auffrischimpfung gegen Tetanus und Diphtherie einmalig als Tdap(Tetanus, Diphtherie, Keuchhusten)-Kombinationsimpfung erhalten.

Bestimmten erwachsenen Personengruppen (z. B. Betreuenden von Neugeborenen und Säuglingen oder Beschäftigten in Gesundheits- und Gemeinschaftseinrichtungen) wird eine Dosis Pertussis-Impfstoff alle 10 Jahre empfohlen.

Für eine hohe Wirksamkeit der Pertussis-Impfung ist es wichtig, zeitgerecht und vollständig zu impfen. Bei 81% der in 2024 erkrankten Säuglinge war die Mutter während der Schwangerschaft nicht geimpft. Die Mehrheit der 2024 gemeldeten Keuchhustenfälle mit bekanntem Impfstatus war zum Zeitpunkt der Erkrankung ungeimpft oder hatte keine von der STIKO empfohlene Auffrischimpfung erhalten. In der Mehrzahl der Fälle stecken enge Kontaktpersonen (v. a. Haushaltsmitglieder und Erwachsene) Säuglinge und Kleinkinder an. Abbildung 4 gibt hierzu mit Stand vom 15.11.2024 den Impfstatus der übermittelten Keuchhustenfälle



Quelle: Epidemiologisches Bulletin; Nr. 48; 2024 (3)

2024 nach Altersgruppe und Anzahl der erhaltenen Impfstoffdosen 2024 wieder (3).

Erschwerend kommt sicherlich hinzu, dass nicht immer ein vollständiges Bewusstsein bei Ärzten und Patienten für die Relevanz eines Pertussis-Schutzes bei Erwachsenen vorliegt.

Keuchhustenimpfstoffe sind initial gut wirksam, allerdings ist der Impfschutz zeitlich begrenzt. Sowohl nach einer natürlichen Infektion als auch nach der Impfung lässt die Immunität mit der Zeit nach, was die Bedeutung von Auffrischimpfungen deutlich unterstreicht. Aus epidemiologisch-klinischer Sicht erscheint daher eine regelmäßige Impfung auch von Erwachsenen sinnvoll zu sein.

Fazit

Pertussis ist eine hochansteckende Infektion, die alle Altersgruppen betrifft, aber besonders Säuglinge gefährdet. Langwierige und tödliche Verläufe kommen vor. Europaweit ist seit einigen Jahren eine deutliche Zunahme von Keuchhustenfällen zu beobachten. Der zeitgerechten und vollständigen Impfprävention, insbesondere den Auffrischimpfungen kommt eine herausragende Bedeutung zu. Pertussis-Impfstoffe sind in Kombinationsimpfstoffen verfügbar, effektiv und gut verträglich. Um einen dauerhaften Schutz zu gewähren, muss die Impfung in vorgegebenen Abständen wiederholt werden, da die Wirksamkeit der Impfstoffe begrenzt ist.

Literatur

1. Keuchhusten(Pertussis),RKI-Ratgeber, https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Pertussis.html
2. Keuchhusten (Pertussis). Gemeldete Pertussis-Krankheitsfälle in Deutschland (Meldepflicht gemäß IfSG). <https://www.nali-impfen.de/monitoring-daten/krankheitsfaelle-in-deutschland/keuchhusten-pertussis/>
3. n.n. Keuchhusten-Epidemiologie in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin, Nr. 48; 2024
4. n.n. Increase of pertussis cases in the EU/EEA. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024.
5. Kunze et al. Pertussis mit Hyperleukozytose bei jungen Säuglingen. Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-019-0696-2>
6. n.n. Epidemiologisches Bulletin, Nr. 4; 2025
7. Knuf et al. Impfprävention. Kinder- und Jugendmedizin. 4 (2017)

Abbildung 4: Impfstatus der übermittelten Keuchhustenfälle 2024 nach Altersgruppe und Anzahl der erhaltenen Impfstoffdosen 2024 (3)(Stand 15.11.2024)

Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus Knuf
Chefarzt Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Infektiologie
Universitätsmedizin Mainz
Klinikum Worms
Gabriel-von-Seidl-Str. 81
67550 Worms
paediatric@klinikum-worms.de

NOACs im Vergleich zu Phenprocoumon: Ergebnisse einer aktuellen Langzeitstudie

Einleitung

Vor ungefähr 15 Jahren begann mit der Einführung der nicht-Vitamin K-abhängigen oralen Antikoagulanzen (NOACs) ein Paradigmenwechsel in der Versorgung von Patienten, die eine orale Antikoagulation benötigen. Die vier neuen Substanzen, der direkte Thrombininhibitor Dabigatran und die drei direkten Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban, Rivaroxaban und Edoxaban, haben seitdem die bis dahin etablierten Vitamin K-Antagonisten (VKA) Phenprocoumon und Warfarin heutzutage im Versorgungs-Alltag in den zugelassenen Indikationen weitgehend verdrängt. Da sie in großen randomisierten Zulassungsstudien gegenüber Warfarin teils überlegen (superior) bzw. nicht-unterlegen (non-inferior) waren. In den Zulassungsstudien sowie auch in vielen Meta-Analysen wurden die NOACs durchgängig mit dem im angloamerikanischen Raum gebräuchlichen VKA Warfarin verglichen. In Deutschland, Österreich und der Schweiz wird jedoch Warfarin sehr selten eingesetzt. Vorwiegend werden die Patienten hier, wenn sie einen Vitamin K-Antagonisten erhalten, mit Phenprocoumon behandelt. Beide Substanzen, Warfarin und Phenprocoumon, gehören zwar zur Gruppe der Cumarine, haben aber unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften. Die Halbwertszeit von Warfarin beträgt 35-45 Stunden, die von Phenprocoumon ist mit 80-270 Stunden deutlich länger. Weiterhin unterscheiden sich beide Substanzen bezüglich der Verstoffwechselung. Warfarin wird mit Hilfe von CYP2C9, CYP1A2 und CYP3A4 metabolisiert, wohingegen Phenprocoumon vorwiegend von CYP2C9 und nur zu einem geringen Teil von CYP3A4 verstoffwechselt wird. U. a. aufgrund dieser Unterschiede in der Pharmakokinetik von Warfarin und Phenprocoumon ist es unklar, ob die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus den Zulassungsstudien der NOACs auch auf Phenprocoumon übertragen werden können. Dieser Fragestellung ist unsere Arbeitsgruppe in einer Studie mit Krankenkassendaten nachgegangen, mit überraschendem Ergebnis.



Dr. rer. nat. Christiane Engelbertz



Prof. Dr. med. Holger Reinecke

Studie zur Antikoagulation mit Phenprocoumon und NOACs in Deutschland

Die im Journal of Internal Medicine im September 2024 erschienene Studie hat retrospektiv Daten der Barmer Krankenversicherung untersucht (Engelbertz C, Marschall U, Feld J, et al. Apixaban, edoxaban and rivaroxaban but not dabigatran are associated

with higher mortality compared to vitamin-K antagonists: A retrospective German claims data analysis. J Intern Med 2024; 296:362-376). Eingeschlossen wurden alle Patienten – unabhängig von ihrer Indikation – die zwischen 2012 und 2020 erstmals mit einem oralen Antikoagulans behandelt wurden. Es handelte sich also um sogenannte „antikoagulations-naïve Patienten“. Insgesamt wurden 570.137 Patienten identifiziert. Rivaroxaban war dabei das mit 39,1% am häufigsten verschriebene orale Antikoagulans, gefolgt von Apixaban mit 26,9% und VKA mit 20,7% (hierbei handelte es sich zu 99,4% um Phenprocoumon). Edoxaban erhielten 8,8% und Dabigatran 4,6% der Patienten. Das Durchschnittsalter der Patienten lag zwischen 69,5 Jahren bei Rivaroxaban und 74,2 Jahren bei Apixaban und Edoxaban. Um die Gesamtsterblichkeit und die Endpunkte thromboembolische Ereignisse und Major-Blutungen zu analysieren, wurden 4 verschiedene Analysemodelle eingesetzt, um die statistische Sicherheit der Aussagen zu erhöhen. Dies schloss auch ein sogenanntes 1:1 Propensity-Score-Matching ein. Ein Propensity-Score-Matching ist ein statistisches Verfahren, bei dem, ähnlich wie in randomisierten klinischen Studien, jedem NOAC-Patienten ein in wesentlichen Charakteristika entsprechender Patient mit Phenprocoumon zugeordnet wird. So erfolgt eine Randomisierung quasi im Nachhinein. Dies war hier insbesondere wichtig, da aufgrund der Datenbasis (nicht randomisierte Real-World-Daten aus dem Versorgungsalltag in Deutschland) teilweise erhebliche Unterschiede bestanden. Die daraus resultierenden Gruppen (Apixaban vs. VKA, Dabigatran vs. VKA, Edoxaban vs. VKA, Rivaroxaban vs. VKA) waren bezüglich 30 wesentlicher Charakteristika wie z. B. Alter, Geschlecht, Grunderkrankungen und auch der Indikation für eine Antikoagulation (Schlaganfallprophylaxe, Prophylaxe einer venösen Thromboembolie) jeweils bei den Patienten mit einem NOAC und den dazu gematchten Patienten mit Phenprocoumon gleich.

Bezüglich des Endpunkts Gesamtsterblichkeit zeigte sich, dass die drei direkten Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban signifikant schlechter abschnitten als VKA. So war die 5-Jahres-Sterblichkeit mit 22,7% bei Apixaban vs. 12,7% bei den gematchten VKA-Patienten am höchsten ($p < 0,001$). Die 5-Jahres-Sterblichkeit von Edoxaban betrug 19,5% vs. 11,4% für VKA ($p < 0,001$) und 16,0% für Rivaroxaban vs. 12,3% für VKA ($p < 0,001$, Abb. 1). Für den direkten Thrombininhibitor Dabigatran (13,0%) vs. VKA (12,8%,

p=0.06) konnte kein Unterschied bei der Gesamtsterblichkeit beobachtet werden.

Auch bei der Vermeidung von thromboembolischen Ereignissen schnitten die NOACs nicht besser ab als Phenprocoumon. Für Apixaban und Edoxaban, jeweils verglichen mit VKA, wurden signifikant häufiger thromboembolische Ereignisse beobachtet. So hatten nach 5 Jahren 8,2% der mit Apixaban behandelten Patienten ein thromboembolisches Ereignis, während die Häufigkeit bei VKA 6,9% betrug (p<0,001). Nach 5 Jahren lag dies unter Edoxaban bei 7,0% vs. 6,2% unter VKA (p=0,004). Kein Unterschied konnte in den thromboembolischen Ereignissen nach 5 Jahren bei Dabigatran vs. VKA (7,3% vs. 7,4%, p=0.40) und Rivaroxaban vs. VKA (7,6% vs. 7,7%, p=1,0) festgestellt werden (Abb. 2).

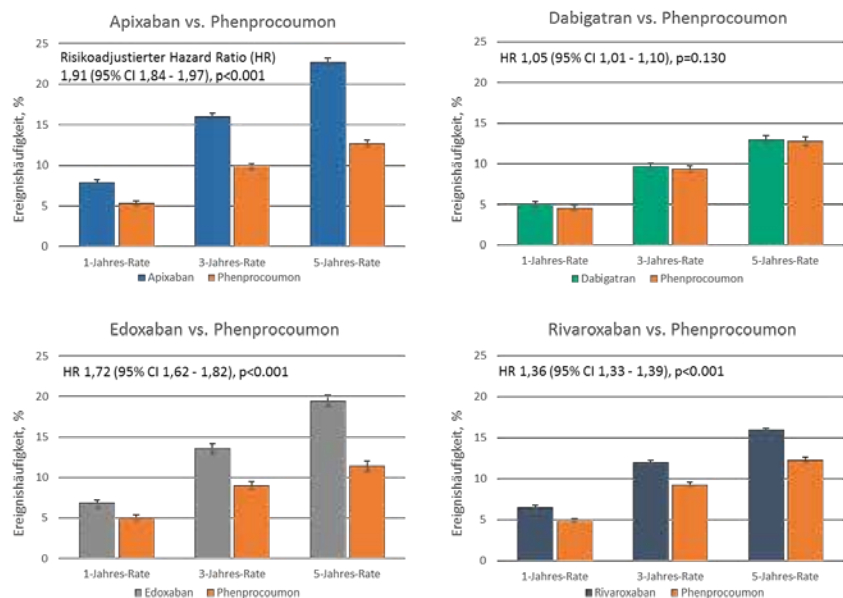
Die unter oraler Antikoagulation gefürchteten größeren Major-Blutungen waren ein weiterer Endpunkt. Hier schnitten Dabigatran (5-Jahres-Häufigkeit 10,6% vs. 13,2%, p<0,001) und Rivaroxaban (12,5% vs. 13,2%, p<0,001) signifikant besser ab als VKA. Für Apixaban konnte kein Unterschied festgestellt werden (13,1% vs. 13,0%, p=0,38). Unter Edoxaban traten signifikant häufiger Major-Blutungen auf als unter VKA (12,7% vs. 11,3%, p<0,001) (Abb. 3).

Die Assoziation von Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban mit einer höheren Gesamtsterblichkeit wie auch die Ergebnisse der anderen Endpunkte wurde durch sogenannte Fine Gray Regressionsanalysen bestätigt (in den Abbildungen als risikoadjustierter Hazard Ratio (HR) angegeben).

Zusammengefasst zeigt diese Studie zum einen die aktuelle Versorgungswirklichkeit und die Ereignishäufigkeiten von oral antikoagulierten Patienten unabhängig von der Indikation in Deutschland. Eine signifikante Überlegenheit für NOACs konnte nur bei dem Endpunkt Major Blutungen für Rivaroxaban und Dabigatran festgestellt werden, und das Ausmaß dieses Vorteils war für Rivaroxaban mit 0,7% absolute Risikoreduktion klinisch gering ausgeprägt. Hervorzuheben hingegen ist aber, dass Patienten unter Phenprocoumon-Behandlung ein deutlich geringeres Risiko zu Versterben hatten als unter der Behandlung mit den Faktor Xa-Inhibitoren Apixaban (-10% absolute Risikoreduktion), Edoxaban (-8,1% absolute Risikoreduktion) und Rivaroxaban (-3,7% absolute Risikoreduktion). Auch bei der Verhinderung von thromboembolischen Ereignissen zeigte sich Phenprocoumon überlegen oder zumindest gleichwertig.

Andere Studien mit Phenprocoumon als VKA

Es gibt einige wenige andere Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von NOACs verglichen mit Phenprocoumon untersuchten. Die Ergebnisse stimmten größtenteils mit denen unserer Langzeitstudie überein. So wurde eine weitere große Studie vom Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland im Jahr 2020 mitveröffentlicht (Paschke LM, Klimke K, Altiner A, et al., BMC Med 2020;18:254.). Dabei wurden deutschlandweite Daten von insgesamt 837.430 ambulanten Patienten,



davon 49,2% mit VKA (davon 99,4% Phenprocoumon), 28,0% mit Rivaroxaban, 16,0% mit Apixaban, 6,6% mit Dabigatran und 1,8% mit Edoxaban, aus den Jahren 2010 bis 2017 analysiert. Die Patienten hatten alle die Diagnose „Vorhofflimmern“ und waren ebenfalls „antikoagulations-naiv“. Nach einem Propensity-Score-Matching zeigte sich auch dabei eine signifikant höhere Sterblichkeit bei den NOACs verglichen mit Phenprocoumon (Inzidenzrate pro 1.000 Patientenjahren: 73,5 vs. 61,36). Ebenso erlitten Patienten unter NOACs häufiger einen Schlaganfall (Inzidenzrate pro 1000 Patientenjahren: 33,45 vs. 26,69; HR 1,32 (95% CI 1,29-1,35)) und eine TIA (11,71 vs. 11,16; HR 1,10 (95% CI 1,06-1,14)) als unter VKA. Das Risiko für systemische Embolien (2,99 vs. 4,01; HR 0,78 (95% CI 0,73-0,83)) und Blutungsereignisse (117,1 vs. 136,57; HR 0,89 (95% CI 0,88-0,90), alle p<0,001) war unter NOACs geringer als unter VKA.

Anders als in unserer Studie mit den Daten der Barmer Krankenversicherung war hier nicht nur bei Apixaban und Rivaroxaban das Risiko für Schlaganfall und TIA erhöht, sondern auch bei Dabigatran.

Abb. 1: Gesamtsterblichkeit der vier 1:1 Propensity Score-gematchten Kohorten zu verschiedenen Zeitpunkten. Die Fehlerbalken geben das 95% Konfidenzintervall (CI) an. Die risikoadjustierte Hazard Ratio wurde durch Fine Gray Regressionsanalysen ermittelt.

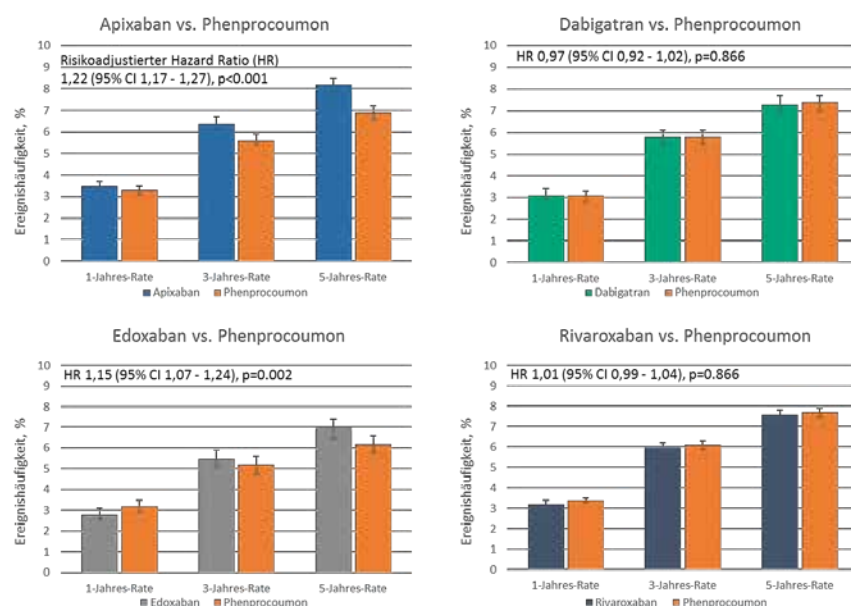


Abb. 2: Thromboembolische Ereignisse der vier 1:1 Propensity Score gematchten Kohorten.

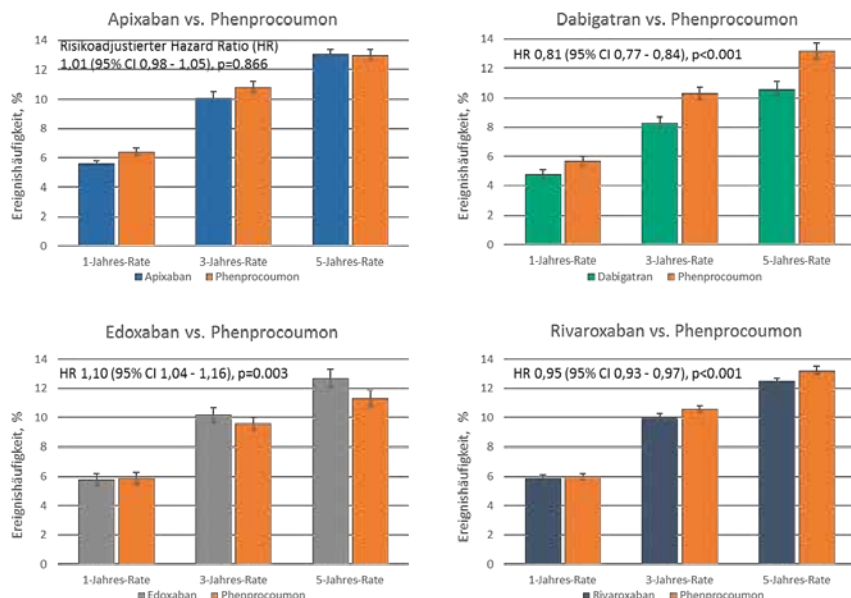


Abb. 3: Major-Blutungen der vier 1:1 Propensity-Score-gematchten Kohorten.

Zwei weitere große Studien aus Deutschland werteten Krankenkassendaten der AOK von 215.068 bzw. 179.429 antikoagulations-naiven Patienten mit Vorhofflimmern retrospektiv aus, erstere unter Beteiligung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Ujeyl M, Köster I, Wille H, et al., Eur J Clin Pharmacol 2018;74:1317-1325; Mueller S, Groth A, Spitzer SG et al., Pragmat Obs Res 2018;9:1-10). Beide Studien benutzten wiederum ein 1:1 Propensity-Score-Matching. In der erstgenannten Studie wurde wie bei unseren Analysen eine signifikant höhere Gesamtsterblichkeit unter Rivaroxaban verglichen mit Phenprocoumon festgestellt (HR 1,17 (95% CI 1,11-1,22), p<0,001). Bei Apixaban gab es eine nicht-signifikante Tendenz zu einer erhöhten Gesamtsterblichkeit (HR 1,14 (95% CI 0,97-1,34), p=0,12), wohingegen bei Dabigatran kein Unterschied festgestellt werden konnte (HR 1,04 (95% CI 0,95-1,13), p=0,41). In der oben zweitgenannten Studie war die Sterblichkeit ebenfalls unter NOACs verglichen mit Phenprocoumon signifikant erhöht (HR 1,22 (95% CI 1,17-1,28), p<0,001).

Insgesamt liegen damit 4 Studien mit unterschiedlichen Datenbasen vor, die übereinstimmend signifikant schlechtere Ergebnisse bei zahlreichen Endpunkten unter einer Therapie mit NOACs gegenüber Phenprocoumon zeigen. Dies betrifft insbesondere den entscheidenden Endpunkt „Gesamtsterblichkeit“.

Mögliche Gründe für das schlechtere Abschneiden von NOACs im Vergleich zu Phenprocoumon

Es sind mehrere Erklärungen für das schlechtere Abschneiden von NOACs denkbar. So könnte eine mögliche Unter- oder auch Überdosierung der NOACs im Versorgungsalltag zu einem erhöhten Risiko beitragen. Besonders ältere, gebrechliche Patienten und speziell Frauen erhalten häufig eine nicht Leitlinien-konforme Dosierung eines NOACs (Shen NN, Ferroni E, Amidei CB, et al. Clin Appl Thromb Hemost 2023;29:10760296231179439). Ein Kritikpunkt an den ursprünglichen Zulassungsstudien (Memo: alle gegen Warfarin durchgeführt) könnte die geringe Time in Therapeutic Range (TTR) bei den mit Warfarin behandelten Patienten sein. In Deutschland werden

Patienten unter Phenprocoumon-Behandlung regelmäßig mittels Gerinnungs-Monitoring kontrolliert. Die TTR mag deswegen in Deutschland höher sein als in den internationalen Zulassungsstudien, hängt jedoch auch von dem Vorgehen des Behandlers und von der Therapietreue des Patienten ab. Auch könnten die regelmäßigen Besuche in der Arztpraxis einen Beitrag dazu leisten, dass die Patienten besser und engmaschiger betreut werden.

Zudem kann ein regelmäßiger Arzt-Patienten-Kontakt der Compliance insgesamt förderlich sein. Da bei Patienten, die mit einem NOAC therapiert werden, keine regelmäßigen Kontrollen notwendig sind, könnte dort ein höherer Anteil an Patienten weniger oder sogar nicht compliant sein.

Weiterhin ist es bekannt, dass es Unterschiede in der Therapietreue von antikoagulierten Patienten gibt, die einmal oder zweimal täglich ein NOAC einnehmen müssen, wie eine Studie zur Adhärenz und Persistenz der NOACs zeigte: Die Adhärenz bei zweimal täglich einzunehmenden Tabletten ist mit 58% deutlich geringer als bei einmal täglicher Gabe (77%). Bei einer oralen Antikoagulation ist aber eine regelmäßige, verlässliche Einnahme der Medikamente sehr wichtig, um die Antikoagulationswirkung aufrecht zu erhalten. Dies gilt besonders für die z. T. kurzwirksamen NOACs. Der Wirkungseintritt ist mit 1 bis 4 Stunden bei den NOACs sehr schnell, die Halbwertszeit aber mit maximal 14 Stunden recht kurz. Die Gerinnung normalisiert sich bei den Faktor Xa-Inhibitoren innerhalb von 12 bis 24 Stunden, bei Dabigatran kann es bis zur vollständigen Normalisierung 48 bis hin zu 96 Stunden dauern, je nach Nierenfunktion. Wird die Einnahme des NOACs vergessen, ist der Patient einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse ausgesetzt.

Anders verhält es sich dabei unter Phenprocoumon: Aufgrund der langen Halbwertszeit von bis zu 6,5 Tagen können gelegentliche unregelmäßige Einnahmen die Antikoagulationswirkung weniger stark beeinflussen. Die ebenfalls längere Halbwertszeit von Dabigatran würde auch das mit Phenprocoumon vergleichbare Risiko für das Versterben in der Barmer-Studie erklären.

Fazit

Größere Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von NOACs verglichen mit Phenprocoumon gibt es derzeit nur durch sogenannte nicht-randomisierte Real-World-Daten. Die Ergebnisse dieser Studien werfen Zweifel auf, ob an der momentanen Praxis und Empfehlung, grundsätzlich die NOACs einer Medikation mit Phenprocoumon vorzuziehen, festgehalten werden sollte. Wie bei jeder Therapieentscheidung sollte individuell entschieden werden. Es wären dringlich weitere randomisierte Studien mit Phenprocoumon als Vergleichssubstanz erforderlich, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Arzneimittelausgaben allein für die besonders häufig verordneten Apixaban und Rivaroxaban in Deutschland im Jahre 2022 über 2,1 Milliarden Euro betrugen.

Literatur bei den Verfassern

Informationen

■ Dr. rer. nat. Christiane Engelbertz
Prof. Dr. med. Holger Reinecke
Klinik für Kardiologie I
Albert-Schweitzer-Campus 1
48149 Münster
www.kardiologie.ukmuenster.de

Die blastische plasmazytoide dendritische Zellneoplasie (BPDCN)

Die BPDCN ist eine sehr seltene und aggressive hämatologische Neoplasie, die von Vorläuferzellen der plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDC) ausgeht. Die maligne hämatologische Erkrankung betrifft vor allem ältere Menschen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 65 Jahren; Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Die BPDCN vereint Eigenschaften von akuten Leukämien und von Lymphomen; eine systemische Beteiligung von Haut, Knochenmark, Blut und Lymphknoten ist charakteristisch (Abb. 1). Die immunphänotypischen Diagnosekriterien sind gut etabliert (WHO 2022) und neue Therapiealgorithmen beinhalten zielgerichtete Optionen.

Pathogenesekonzepte

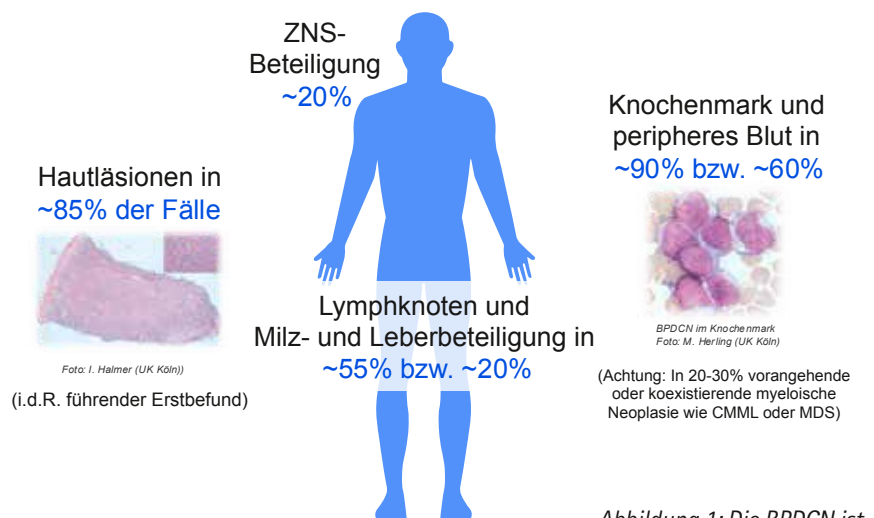
In Expertenkreisen gilt es als anerkannt, dass sich normale pDC aus myeloischen und/oder aus lymphoiden Vorläufern entwickeln. Aktuell wird auch postuliert, dass dieser mutmaßliche pDC-Vorläuferpool der BPDCN-Zellen nicht homogen ist und sich die Erkrankung molekular weniger uniform präsentiert als bisher angenommen. Gemeinsam ist aber den Subtypen dieser normalen DC und bewiesenermaßen auch den Untergruppen der BPDCN die Koexistenz myeloischer und lymphatischer Eigenschaften.

Initiierende Mutationen im TET2-Gen von knochenmarkständigen Vorläuferzellen der pDC führen zum Funktionsverlust dieses zentralen Tumorsuppressors, was wiederum zur Reduktion des UV-Licht-induzierten Zelltods bei kutaner Zirkulation dieses Vorläufers mit konsekutiver Akkumulation zusätzlicher onkogener Genschäden führt.

Es besteht eine Beziehung der BPDCN zu myeloischen Neoplasien, insbesondere zu myelodysplastischen Neoplasien (MDS), zur chronischen myelomonozytären Leukämie (CMML) oder zur akuten myeloischen Leukämie (AML) was auf einen gemeinsamen Vorläuferweg der Entstehung bzw. der Ursprungszelle hinweist. Daten zur häufigen Assoziation der BPDCN mit genetischen Veränderungen einer sogenannten klonalen Hämatopoese (z. B. CHIP) unterstreichen dies.

Klinische Präsentation und Diagnostik

Patienten berichten oft über unspezifische Beschwerden wie Müdigkeit, Nachtschweiß, Fieber und Gewichtsverlust. Die BPDCN zeigt allgemein eine variable Manifestation, wobei Hautläsionen häufig der initiale Leitbefund sind und auch die primäre Biopsiestelle darstellen. Von ersten Manifestationen (z. B. Hautveränderungen, Zytopenien) bis zur Diagnosestellung vergehen in der Regel Wochen bis Monate. Die Erkrankung wird oftmals differentialdiagnostisch nicht bedacht oder nicht erkannt. Eine schnelle Etablierung der Diagnose bleibt eine große interdisziplinäre Herausforderung.



Typische klinische Befunde:

- **Kutane Beteiligung:** Mehr als 80% der Patienten präsentieren sich mit Hautveränderungen. Diese manifestieren sich als violette bis braune Plaques (sog. 'bruise-like lesions', also mit kontusiformem [Hämatom-artigem] Aspekt), Knoten oder Tumoren, unterschiedlicher Zahl oder Größe; oft multipel und an Stamm, Gesicht und Extremitäten lokalisiert. Die Läsionen können ulzerieren, sind jedoch oft asymptomatisch (Abb. 2).
- **Systemische Beteiligung:** Häufig ist eine Beteiligung von Knochenmark, Blut, Lymphknoten und Viscera. Ausdruck dessen sind oft Zytopenien (Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie). Die Blutuntersuchung kann Blasten im peripheren Blut nachweisen (Abb. 1).
- **Zentralnervensystem:** Lumbalpunktionen ergeben eine (oft noch asymptomatische) Liquorbeteiligung in bis zu 30% der Fälle.

Diagnostisches Vorgehen

Die BPDCN wurde aufgrund ihrer einzigartigen Histogenese und Biologie inzwischen als eigenständige Entität in der WHO-HAEM5 Klassifikation für Tumoren der hämatopoetischen und lymphatischen Gewebe (5. Ausgabe, 2022) anerkannt. Die Diagnostik der BPDCN basiert auf einer Biopsie im klinischen

Abbildung 1: Die BPDCN ist keine lokalisierte Neoplasie, sondern immer eine systemische Erkrankung!



Prof. Dr. med. Marco Herling

Kontext (zumeist Haut, gefolgt von Knochenmark). In der Haut finden sich perivaskulär und periadnexär akzentuierte oder flächig dermale Infiltrate einer homogenen Population mittelgroßer blastärer Zellen. Dabei ist die Epidermis typischerweise ausgespart. Erythrozytäre Extravasate sind häufig. Im Knochenmark schwankt der Infiltrationsgrad von minimal bis zu 90% der kernhaltigen Zellen. Zelluläre Dysplasien der Hämatopoese stellen den Kontext zu den häufig begleitenden myeloischen Neoplasien her.

Die beweisende Ankermethode ist die Immunphänotypisierung (z. B. via Durchflusszytometrie oder Immunhistochemie). Der spezifische Immunphänotyp berücksichtigt die Marker CD123, CD4, CD56, TCL1 und TCF4 (IRF4). Charakteristisch ist dabei die Expression von CD123, CD4 und CD56 („123 4 56“-Regel), bei Fehlen von linienspezifischen Markern, wie CD3, CD19, MPO, Lysozym oder CD14. CD123 (Teil des IL3-Rezeptors) ist auch die Zielstruktur für das therapeutische Fusionsmolekül Tagraxofusp.

Das Färbeprofil sollte auch die differentialdiagnostische Abgrenzung zu soliden Hauttumoren (z. B. Merkelzellkarzinom), zu entzündlichen Dermatosen (z. B. Lupus erythematoses) und insbesondere zu anderen hämatologischen Neoplasien (AML, kutane Lymphome), vor allem ihren kutanen Manifestationen, ermöglichen.

Man geht aktuell von einem unterschätzten Anteil mit okkultem Befall des Zentralnervensystems (ZNS) aus. Im Rahmen der initialen Diagnose sollte daher bei allen Patienten mit gesicherter BPDCN eine Lumbalpunktion mit durchflusszytometrischer Untersuchung des Liquors durchgeführt werden.

Molekulare Analysen zeigen kein einheitliches Muster. Die prominentesten Mutationen betreffen die Gene TET2, ASXL1, ZRSR2, SRSF2 sowie in ~10% der Fälle auch IDH2; also insgesamt Läsionen wie sie auch häufig bei MDS und AML vorkommen. Varianten in NPM1 sind nach aktuellen WHO-Kriterien eher definierend für die Diagnose einer AML und sollen eine BPDCN ausschließen.

Die Ausbreitungsdiagnostik folgt den Richtlinien für kutane Lymphome (z. B. mSWAT), akute Leukämien und nodale Lymphome (inkl. CT bzw. PET-CT).

Nach aktuellen Kenntnissen existieren über die allgemeinen ‚onkologischen‘ Grundregeln wie Patientenfitness und Therapiefähigkeit hinaus keine

spezifischen Prognosekategorien der BPDCN. Das gilt auch für die seltenen Fälle, in denen die Erkrankung (anfangs) lediglich auf die Haut beschränkt scheint oder sich ausschließlich im Knochenmark zeigt.

Bei bis zu 30–40% der Patienten tritt die BPDCN mit anderen myeloischen Neoplasien (wie MDS, CMML, AML) assoziiert auf. Bis dato ist unklar welche prognostischen und therapeutischen Implikationen dies hat.

Differentialdiagnosen: Die Diagnose einer BPDCN ist wegen ihrer Seltenheit eine große Herausforderung, aber auch weil die klinischen und histologischen Merkmale mit anderen Erkrankungen überlappen können. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen (Abb. 3) gehören:

1. Akute myeloische Leukämie: Besonders AML-Subtypen mit kutanen Infiltraten (Chlorome; bis hin zum myeloischen Sarkom) können einer BPDCN stark ähneln.

2. T-Zell- und NK-Zell-Lymphome: Insbesondere extranodale NK/T-Zell-Lymphome können klinisch und histologisch ähnlich erscheinen. Hier sind Epstein-Barr-Virus(EBV)-Assoziation und ein abweichender Immunphänotyp diagnostisch wegweisend. Kutane Manifestationen von diffusen großzelligen B-Zell-Lymphomen oder follikulären Lymphomen erfordern eine genaue immunhistochemische Abgrenzung.

3. Kutane Malignome: Primäre Hauttumoren wie Melanome oder Merkelzellkarzinome sollten durch eine gründliche Histologie und Immunhistochemie ausgeschlossen werden.

Therapie

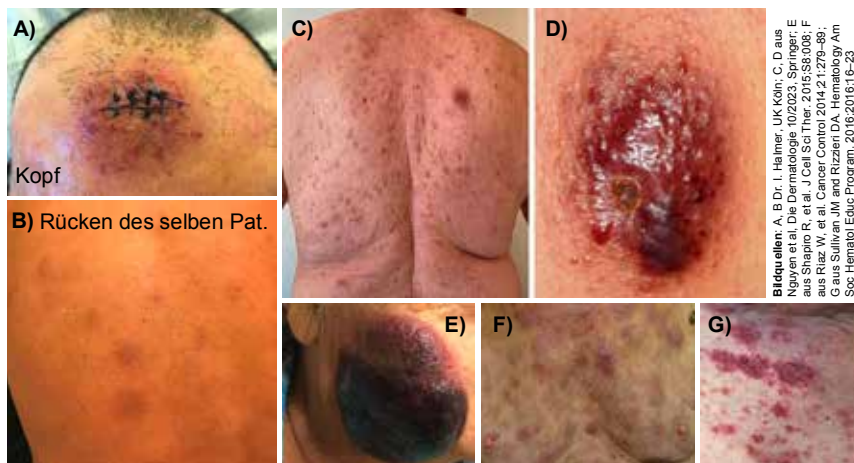
Die Therapie von BPDCN ist anspruchsvoll und erfordert eine interdisziplinäre Herangehensweise. Seit 2022 liegt eine deutsche Leitlinie zur Diagnose und Therapie der BPDCN vor (<https://www.onkopedia.com/>). Die Behandlung umfasst systemische Chemotherapie, zielgerichtete Therapien und gegebenenfalls eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT). Wenn erforderlich bzw. wenn lediglich möglich, kann eine lokale Bestrahlung isolierter (Haut)läsionen erfolgen.

Allgemein ist bei systemtherapiefähigen Patienten die umgehende Einleitung einer Behandlung indiziert. Die Wahl der therapeutischen Optionen berücksichtigt dabei den Allgemeinzustand, Komorbiditäten sowie die Präferenz der häufig älteren Patienten. Bei potentiell transplantationsgeeigneten Patienten ist das Therapieziel kurativ und beruht auf dem Versuch der Induktion einer Komplettremission durch eine geeignete Primärtherapie, gefolgt von einer konsolidierenden allo-SZT. Bei allen anderen Patienten besteht das Therapieziel in Lebensverlängerung, Symptommilderung und -vermeidung sowie Verbesserung und Erhalt der Lebensqualität.

Induktionstherapien in der Erstlinienbehandlung

Bei Eignung zu einer allo-SCT (bzw. bei Aussicht, dass diese noch erreicht werden kann), kann als

Abbildung 2: Die in Zahl, Form und Größe variablen Hautmanifestationen der BPDCN



Quellen: A. B. Dr. I. Halner, UK Köln; C. D. aus Nguyen et al. Die Dermatologie 10/2023, Springer; E. aus Shapiro R. et al. J Cell Sci Ther. 2016;58:008; F. aus Raza W. et al. Cancer Control 2014;21:279-89; G. aus Sullivan et al. and Ritzers et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2016;2016:46-53

Induktionstherapie entweder eine Behandlung mit dem CD123-gerichteten Fusionsprotein Tagraxofusp erfolgen oder eine (Poly)Chemotherapie.

Vergleichende prospektive Untersuchungen zu diesen beiden Optionen (Chemo vs. Tagraxofusp) fehlen derzeit noch. Daher werden für fitte, transplantierbare Patienten beide Wege in der Leitlinie gleichwertig empfohlen. Die geringere zu erwartende Kurz- und Langzeit-Toxizität von Tagraxofusp im Vergleich zur intensiveren (Poly)Chemotherapie und der zulassungskonforme Einsatz von Tagraxofusp in der Erstlinie legen einen ersten Induktionsversuch mit der zielgerichteten Therapie nahe.

Retrospektive Daten suggerieren eine etwas höhere Rate an Komplettremissionen durch hochintensive Polychemotherapieprotokolle. Der Vorteil von Tagraxofusp besteht nach Meinung vieler Experten u. a. auch darin, dass auf schonendere Weise und dadurch gegebenenfalls auch mehr Patienten zur potentiell kurativen allo-SCT überführt werden können.

Weder Polychemotherapie noch Tagraxofusp stellen definitive Therapien dar und ohne konsolidierende Maßnahmen erleiden nahezu alle Patienten innerhalb von 12–24 Monaten einen Rückfall. Dennoch gibt es eine Fraktion von Patienten, die aufgrund ihrer Nicht-Eignung zur allo-SCT weit über die mittlere Behandlungsdauer mit Tagraxofusp von ca. 4 Zyklen fortwährend und bei gutem Ansprechen therapiert werden können.

Konsolidierung: Bei Patienten in erster (kompletter) Remission nach Induktion ist eine allo-SCT die einzige potentiell kurative Therapieoption. Diese sollte möglichst früh im Anschluss an die Induktionstherapie angestrebt werden. Dabei scheinen sogenannte myeloablative (also intensivere) Konditionierungsprotokolle, idealerweise mit Ganzkörperbestrahlung, den anderen Strategien (wie z. B. einer toxizitätsreduzierten Konditionierung) bzgl. der Krankheitskontrolle überlegen zu sein. Retrospektive Daten des EBMT-Registers legen zusätzlich nahe, dass auch eine autologe SCT eine befriedigend effektive Option sein kann, wenn eine allo-SCT nicht möglich ist.

ZNS-Befall: Die tatsächliche Frequenz einer ZNS-Beteiligung ist kaum systematisch adressiert. Die wenigen verfügbaren Daten suggerieren eine Inzidenz bei Erstdiagnose von ~10% und bis zu 30 % im weiteren Verlauf. Die wenigen verfügbaren Daten legen nahe, dass die Durchführung einer intrathekalen Prophylaxe (Tripleregime aus MTX, Cytarabin, Dexamethason nach ALL-Protokollen) die Prognose günstig beeinflusst. Dies sollte auch zu jedem Zyklus mit dem Fusionsmolekül Tagraxofusp erfolgen. Bei bereits nachgewiesenem ZNS-Befall sollte eine wöchentliche intrathekale Tripletherapie so lange durchgeführt werden, bis im Liquor keine Tumorzellen mehr nachweisbar sind.

Rezidiv oder refraktäre Erkrankung: Kommt es zu einem Progress oder Rezidiv, richtet sich die Therapie unter anderem nach dem Allgemeinzustand, aber auch der stattgehabten Vortherapie. Bei primärem Progress im Rahmen eines potentiell kurativen Therapieansatzes sollte frühzeitig eine alternative Induktionsbehandlung erfolgen. Sollte es nach län-

kutan (solitäre und disseminierte Manifestation)	hämatologisch
• Merkelzellkarzinom • Amelanotisches Melanom • Primär kutane B-Zell-Lymphome • Tumorknoten einer Mycosis fungoides • Primär kutanes anaplastisches groß-zelliges T-Zell-Lymphom • Sekundär kutane Lymphom- oder Leukämieinfiltrate (z. B. AML) • Histiozytosen • Mastozytose • Metastasen • Entzündliche Dermatosen mit Vermehrung von pDCs (z. B. Lupus erythematoses)	• AML mit pDC-ähnlichem Phänotyp (typischerweise positiv für MPO, CD13, CD64) • AML/Myeloische Neoplasie mit pDC-Differenzierung (pDC-AML) 2 diskrete Populationen: – Myeloblasten (CD34+, CD117+ und teilweise zusätzlich monoblastäre Komponente) und – pDC-Komponente (CD123+ CD4+, CD34+, meist CD56- und TCL1-) • Reifzellige pDC-Proliferation bei myeloischen Neoplasien (MPDCP) • MDS, AML, CMML • Lymphome

gerer Krankheitsfreiheit zu einem Rückfall kommen, ist ggf. eine Wiederholung der initial verabreichten Therapie möglich. Tagraxofusp ist in Deutschland für die Zweitlinientherapie nicht zugelassen. Publiizierte Anwendungsdaten bescheinigen dem Fusionsprotein in dieser Situation aber auch eine moderate Wirksamkeit. Weitere Optionen umfassen experimentelle Therapien, insbesondere in klinischen Studien.

Fazit und Ausblick

Die BPDCN ist eine seltene, aggressive hämatologische Erkrankung mit weiterhin schlechter Prognose. Charakteristisch sind kutane Manifestationen und eine Beteiligung von Knochenmark, Blut und Lymphknoten. Eine zügige Diagnostik sowie die genaue immunhistochemische Abgrenzung von Differentialdiagnosen wie der AML oder Lymphomen erfordert eine weiter verbesserte interdisziplinäre Zusammenarbeit vor allem durch Dermatologen, Pathologen und Hämatologen.

In der aktuellen Behandlungsrealität profitieren Patienten, die für eine Systemtherapie geeignet sind, vom gegen CD123 gerichteten Fusionsprotein Tagraxofusp oder von einer intensitätsadaptierten (Poly) Chemotherapie. Tagraxofusp ist die bisher einzig in Deutschland zugelassene BPDCN-Therapie und erwies sich in klinischen Studien und in Real-World-Erhebungen als sehr gut wirksam und insgesamt gut verträglich. Der derzeit einzige kurative Ansatz ist aber eine primär konsolidierende allo-SCT. Die Herausforderungen der Zukunft bestehen in der noch systematischeren Sammlung von Patientendaten und Biomaterial zur individuelleren Patientenstratifikation, in der Erweiterung des therapeutischen Arsenal (inkl. der Validierung in klinischen Studien), sowie in der Etablierung besserer präklinischer Modelle.

Literatur beim Verfasser

Quellen

- 1) BPDCN – Pathogenese, Diagnostik und Therapie. 1. Aufl. Klemke CD, Hrsg. Bremen:UNIMED; 2022
- 2) Herling M et al. Onkopedia Leitlinie „BPDCN“ Stand 2022, verfügbar unter <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/blastische-plasmazytoide-dendritische-zellneoplasie-bpdcn/@guideline/html/index.html>

Abbildung 3: Differentialdiagnosen der BPDCN

Informationen

■ Prof. Dr. med. Marco Herling
Klinik und Poliklinik für Hämatologie, Zelltherapie, Hämostaseologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Leipzig
Liebigstr. 22 (Haus 7)
04103 Leipzig
<https://www.uniklinikum-leipzig.de/einrichtungen/medizinische-klinik-1/h%C3%A4matologie-und-zelltherapie>

Aktuelle Neuerungen der nationalen Versorgungs- (NVL) und fachärztlichen S2k-Leitlinie Asthma

Asthma bronchiale ist eine multifaktorielle, chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege, die von bronchialer Hyperreaktivität und variabler Atemwegsobstruktion gekennzeichnet ist.

Genetische Disposition und exogene Noxen sind die Auslöser für die pathophysiologischen Abläufe, die für Asthma charakteristisch sind. Eine zugrundeliegende allergische Disposition stellt die häufigste Ursache von Asthma im Kindes- und Jugendalter dar. Die respiratorische Symptomatik kann sich in unterschiedlicher Intensität und Häufigkeit äußern. In der aktuellen nationalen Versorgungsleitlinie (NVL, 2024) und der S2k-Leitlinie (2023) sind aktuelle Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Asthma zusammengefasst.

Einleitung

Die S2k-Leitlinie von 2023 (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/020-009>) ist die erste Leitlinie weltweit, die die Remission als zentrales Therapieziel definiert. Eine Remission wird durch die langfristige Abwesenheit klinischer Symptome, eine stabile Lungenfunktion und das Fehlen entzündlicher Prozesse charakterisiert. Dies erfordert eine präzise Diagnostik und eine individualisierte Therapie. Biomarker wie exhalierter Stickstoffmonoxid (FeNO) und Bluteosinophile spielen dabei eine wesentliche Rolle, da sie eine gezielte Identifikation und Behandlung von Typ-2-Entzündungen ermöglichen.

Im Vergleich zur Leitlinie aus dem Jahr 2017 wurden zahlreiche Abschnitte eingehend überarbeitet. Die Bedeutung der Allergen-Immuntherapie (AIT) wurde hervorgehoben, sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung eines allergischen Asthmas. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der differenzierten Diagnostik bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Die neuen Algorithmen betonen, dass Asthma eine klinische Diagnose ist, die auf einer umfassenden Bewertung von Symptomen, Lungenfunktionswerten und Biomarkern basiert.

Neu ist auch die verstärkte Integration von Biologika in die Therapie schwerer Asthmaformen. Diese Medikamente wirken gezielt auf entzündliche Prozesse und haben die Langzeitanwendung systemischer Steroide weitgehend abgelöst. Weiterhin wurden Empfehlungen zur Behandlung von Komorbiditäten (wie z. B. chronischer Rhinosinusitis oder gastroösophagealem Reflux) aufgenommen,

da diese die Asthmakontrolle wesentlich beeinflussen können. Die aktuelle Fassung der NVL (https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0021_S3_Asthma_2024-08.pdf), veröffentlicht am 23. August 2024, enthält ebenfalls wichtige Neuerungen, die insbesondere die Dosierung inhalativer Corticosteroide (ICS) bei schwerem Asthma und deren schrittweise Reduktion im Rahmen einer Biologika-Therapie betreffen (Abbildung).

Auch nichtmedikamentöse Ansätze werden in der aktuellen S2k-Leitlinie hervorgehoben. Schulungen zur Inhalationstechnik, Atemphysiotherapie und Rehabili-

tationsprogramme sind entscheidende Elemente einer erfolgreichen Therapie. Auch digitale Technologien wie Telemedizin und Apps zur Therapieunterstützung werden zunehmend als integraler Bestandteil des Asthmamanagements betrachtet. Diese Neuerungen tragen dazu bei, die Lebensqualität der Patienten nachhaltig zu verbessern und die Behandlung effizienter zu gestalten.

Empfehlungen zur Diagnostik

Die Diagnostik des Asthmas stützt sich auf eine detaillierte Anamnese, die Bewertung charakteristischer Symptome und die Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen. Die Leitlinie empfiehlt eine systematische Vorgehensweise, die durch Biomarker wie FeNO und Bluteosinophile ergänzt wird. Diese spielen eine zentrale Rolle bei der Identifikation von Typ-2-Entzündungen, die bei vielen Asthma-Patienten vorliegen.

Empfehlung 1:

Die Diagnose „Asthma“ soll anhand der Anamnese, charakteristischer Symptome und der Befunde der Lungenfunktionsprüfungen gestellt werden und sollte typische Biomarker berücksichtigen.

Zu den Schlüsselsymptomen gehören Atemnot, Husten, Giemen und ein Engegefühl in der Brust, die typischerweise variieren und bei Exposition gegenüber Triggerfaktoren wie Allergenen, Kälte oder Anstrengung auftreten. Eine Lungenfunktionsprüfung ist essentiell, um die reversiblen Komponenten der Atemwegsobstruktion zu identifizieren. Der Nachweis einer bronchialen Hyperreagibilität oder einer erhöhten Variabilität des Peak-Flow-Wertes kann ebenfalls zur

Empfehlung 2:

Bei jungen Kindern, die zur Kooperation bei der Lungenfunktionsprüfung noch nicht in der Lage sind, ist die Diagnosestellung erschwert. Neben familien- und eigenanamnestischen Hinweisen auf atopische Erkrankungen sollen gezielt erfragt/getestet werden:

- *≥3 asthmatische Episoden im letzten Jahr*
- *stationärer Aufenthalt wegen Symptomatik einer Atemwegsobstruktion*
- *giemende Atemgeräusche/trockener Husten ohne Infekt, insbesondere bei körperlicher Anstrengung*
- *Ansprechen der Symptome auf einen Therapieversuch mit antiasthmatisch wirkenden Medikamenten*
- *Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Aeroallergenen und/oder Bluteosinophilie*



Prof. Dr. med.
Eckard Hamelmann

Diagnosesicherung beitragen. FeNO wird als diagnostisches Standardinstrument empfohlen, insbesondere bei Verdacht auf eine Typ-2-Entzündung. Allergologische Tests wie die Bestimmung des spezifischen IgE und Hautpricktests sind unverzichtbare Bestandteile in der Asthma-Diagnostik, da sie eine klare Zuordnung zu allergischen Auslösern ermöglichen.

Besonders bei Kindern gestaltet sich die Diagnostik komplex, da diese oft nicht in der Lage sind, standardisierte Lungenfunktionstests durchzuführen. In solchen Fällen ist die Kombination aus anamnestischen Hinweisen, klinischen Befunden und allergologischen Tests entscheidend. Kriterien wie mehr als drei asthmatische Episoden im letzten Jahr, wiederkehrende giemende Atemgeräusche oder ein positiver Therapieversuch mit antiasthmatischen Medikamenten bieten wichtige diagnostische Hinweise.

Ein weiterer Fokus der aktuellen Leitlinien liegt auf der Differentialdiagnostik. Erkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), bronchopulmonale Dysplasie, kardiale Ursachen oder funktionelle Atemwegserkrankungen müssen ausgeschlossen werden. Auch die Abgrenzung zu schwierig behandelbarem Asthma erfordert eine umfassende diagnostische Bewertung. Von Relevanz ist wegen der Häufigkeit eines allergischen Asthmas bzw. einer allergischen Komorbidität eine entsprechende Abklärung.

Empfehlung 8:

Im Rahmen der Diagnostik bei Verdacht auf Asthma sollen ein Allergietest (Hauttest und/oder Bestimmung von spezifischem IgE im Serum) durchgeführt und sollte die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Blut bestimmt werden. Ergänzend kann bei höheren Schweregraden die Bestimmung von Gesamt-IgE im Serum zur Therapie-Planung erforderlich sein. Die zusätzliche Bestimmung des exhalierten NO (FeNO) kann sowohl zur Diagnosesicherung als auch zur Therapieplanung von Asthma durchgeführt werden.

Empfehlungen zur Therapie

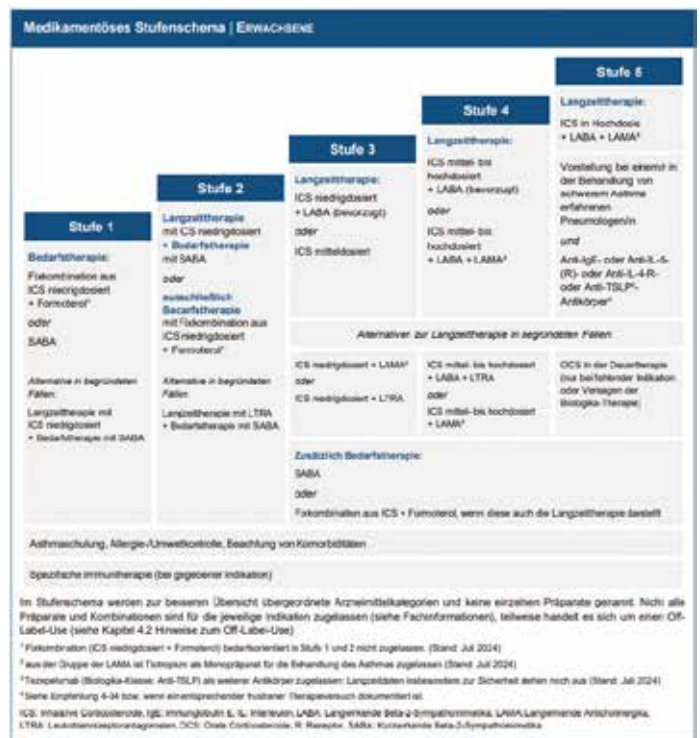
Die Asthma-Therapie folgt einem stufenweisen Ansatz, der auf der Kombination von präventiven und symptomatischen Maßnahmen basiert. Die Basis bildet die Behandlung mit inhalativen ICS, die bereits bei geringer Symptomatik ab Stufe 1 eingesetzt werden sollen. Ziel ist es, die Entzündung zu kontrollieren, Exazerbationen zu verhindern und die Lungenfunktion zu verbessern. Zur Symptomkontrolle sollte ein SABA (short-acting beta2-agonist, Beta-2-Sympathomimetika mit kurzer Wirkdauer) bevorzugt im SMART-Konzept (Fixkombinationen aus ICS und Beta-2-Sympathomimetika) angewendet werden.

Ab Stufe 3 wird die Kombination von ICS mit langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika (LABA) empfohlen. Bei schwerem Asthma kommen zusätzliche Wirkstoffe wie langwirksame Muskarinantagonisten (LAMA) oder Biologika zum Einsatz.

Biologika wie Anti-IgE-, Anti-IL-4-R-, Anti-IL-5-(R)- und Anti-TSLP-Antikörper stellen einen Meilenstein in der Behandlung schwerer

Empfehlung 16:

In jeder Therapiestufe kann zur Symptomkontrolle ein SABA eingesetzt werden. Bei Erwachsenen sind Fixkombinationen aus ICS und LABA (z. B. Formoterol) die zu bevorzugende Alternative. Bei Jugendlichen in den Therapiestufen 1 und 2 sind Fixkombinationen aus ICS und Formoterol eine mögliche Alternative, insbesondere bei Problemen mit fehlender Adhärenz zur Langzeittherapie. Ab Therapiestufe 3 kann bei Jugendlichen und Erwachsenen eine Fixkombination aus ICS und Formoterol im Rahmen eines (S)MART-Konzeptes zur Dauer- und Bedarfstherapie eingesetzt werden. Bei Einsatz der Fixkombination zur Symptomkontrolle ist zur Vermeidung unerwünschter Nebenwirkungen die über die Zeit verabreichte ICS-Dosis zu kontrollieren.



Quelle: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002l_S3_Asthma_2024-08.pdf

Asthmaformen dar. Die Langzeitbehandlung mit oralen Corticosteroiden (OCS) wird auf begründete Ausnahmefälle beschränkt, da diese erhebliche Nebenwirkungen verursachen können.

Empfehlung 26:

Erwachsene: Bei unzureichender Asthmakontrolle unter hoch- bzw. höchstdosierter ICS/LABA-Dauertherapie sollte ein Therapieversuch mit einem zusätzlichen LAMA (entweder in freier oder fixer Kombination) unternommen werden, bevor eine Zusatztherapie mit einem Biologikum geprüft wird.

Eine wichtige Neuerung ist die Betonung der präventiven Therapie. Der Fokus liegt darauf, Symptome und Exazerbationen durch eine kontinuierliche antiinflammatorische Behandlung zu verhindern, anstatt akute Symptome zu lindern. Schulungsprogramme zur richtigen Inhalationstechnik und der Umgang mit Triggerfaktoren sind essentiell. Auch Atemphysiotherapie und körperliches Training tragen zur Verbesserung der Lebensqualität bei. Patientenschulungen und die Kontrolle von Umgebungsfaktoren sind integrale Bestandteile der Therapie.

Besondere Aspekte zu Asthma im Kindesalter

Die Behandlung von Asthma im Kindesalter erfordert besondere Ansätze, da die Erkrankung häufig altersabhängige Verläufe und Trigger zeigt. Die Leitlinie betont die Bedeutung einer frühzeitigen Diagnostik und Therapie, um langfristige Schäden an den Atemwegen zu vermeiden. Kinder zeigen oft unterschiedliche Symptome, darunter wiederkehrender Husten, giemende Atemgeräusche oder Atemnot bei Belastung.

ICS sind die Basistherapie bei Kindern. Sie sollten bereits bei geringen Symptomen eingesetzt werden, um die Atemwegsentzündung zu kontrollieren und die Lebensqualität zu verbessern. Montelukast, ein selektiver Leukotrienrezeptor-Antagonist, ist eine Alternative, wird jedoch aufgrund potentieller Nebenwirkungen nur mit Vorsicht empfohlen. Bei unzureichender Kontrolle der Symptome sollte zunächst

Empfehlung 26:

Kinder und Jugendliche: Bei unzureichender Asthmakontrolle unter mittelhochdosierten ICS in Kombination mit LABA und/oder LTRA sollte vor weiterer Dosissteigerung der ICS ein Therapieversuch mit LAMA als zusätzliche Therapie erfolgen. Ein LAMA ist für Kinder unter 6 Lebensjahren nicht zugelassen und steht für Kinder und Jugendliche nicht als Fixkombination mit ICS, sondern nur als Zusatz-Präparat in einem Inhalator (Respimat®) zur Verfügung.

die ICS-Dosis gesteigert werden, bevor eine Kombinationstherapie in Erwägung gezogen wird.

Ein zentraler Punkt ist die Einbindung der Eltern und Betreuungspersonen in die Therapie. Schulungsprogramme sind entscheidend, um sicherzustellen, dass die Symptome erkannt und adäquat behandelt werden. Die Kontrolle von Umweltfaktoren (wie Allergen- oder Luftbelastung) ist insbesondere bei Kindern von Relevanz.

Schweres Asthma

Die S2k-Leitlinie bietet klare Algorithmen zur Differenzierung und Behandlung schwerer Asthmaformen. Schweres Asthma ist definiert als Asthma, das trotz optimaler Therapie und Adhärenz nicht ausreichend kontrolliert ist. Die Leitlinie hebt die Bedeutung einer genauen Abgrenzung zwischen schwerem und schwierig behandelbarem Asthma hervor, da dies entscheidend für die Therapieplanung ist. Eine umfassende Evaluation der Inhalationstechnik, der Behandlung von Komorbiditäten und der Identifikation von Triggerfaktoren ist notwendig. Biologika nehmen eine zentrale Rolle in der Therapie schwerer Asthmaformen ein (Abbildung).

Diese Medikamente wirken gezielt auf Typ-2-Entzündungen und bieten eine wirksame Alternative zu OCS. Die Wahl des geeigneten Biologikums erfolgt anhand spezifischer Biomarker wie FeNO und Bluteosinophilen.

Tezepelumab ist der erste monoklonale Antikörper, der die Wirkung von thymischem stromalem Lymphopoietin (TSLP) hemmt. Die Blockade von TSLP reduziert die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine durch Immunzellen.

Das Medikament greift auf einer frühen Ebene in das Entzündungsgeschehen ein und wirkt sowohl bei allergischer und nicht-allergischer Genese. Dabei führt die Blockade von TSLP zu einem Rückgang der erhöhten Konzentration an eosinophilen Granulozyten sowie zu einer Reduktion der FeNO-Konzentration. Zugelassen ist Tezepelumab zur Add-on-Erhaltungstherapie für Erwachsene und Kinder ab 12. Jahren.

Die aktuelle Fassung der NVL umfasst bedeutsame Änderungen in der Therapie des schweren Asthmas. Eine wesentliche Neuerung ist die Streichung der Höchstdosis ICS sowohl in der Vergleichstabelle der ICS-Dosierungen als auch im medikamentösen Stufenschema für Erwachsene. Stattdessen wird in Stufe 5 des Stufenschemas eine „Hochdosis“-ICS-Therapie empfohlen, was den internationalen Empfehlungen der GINA-Leitlinie (Global Initiative for Asthma) entspricht. Darüber hinaus wurde die Empfehlung zu einer

Dauertherapie mit OCS an die S2k Leitlinie angepasst. Demnach sollten OCS nur dann in Betracht gezogen werden, wenn weder eine Indikation noch ein Therapieerfolg mit Biologika erzielt werden kann. Diese Einschränkung beruht auf den erheblichen Nebenwirkungen einer OCS-Therapie (wie z. B. Bluthochdruck, Diabetes mellitus oder Osteoporose) sowie auf der Verfügbarkeit alternativer Behandlungsmöglichkeiten.

Eine weitere Ergänzung in der NVL ist die Empfehlung 4-16, die den schrittweisen Abbau einer hochdosierten ICS-Therapie ermöglicht, sofern unter einer Biologika-Therapie eine gute Asthmakontrolle erreicht wurde. Dabei ist darauf zu achten, dass die Reduktion langsam und unter ärztlicher Kontrolle erfolgt und das ICS nicht vollständig abgesetzt wird.

Empfehlung 27:

Bei schwerem Asthma, welches mit inhalativer Therapie nicht gut kontrolliert ist, sollen Biologika als additive Therapie der 1. Wahl eingesetzt werden, sofern die Indikation für diese Präparate erfüllt wird. Die Langzeittherapie mit systemischen Glucocorticosteroiden soll wegen der Gefahr schwerer Nebenwirkungen intermittierend oder dauerhaft in der niedrigsten noch effektiven Dosis nur dann empfohlen werden, wenn Biologika nicht indiziert sind, nicht ausreichend wirken bzw. wenn trotz des kombinierten Einsatzes der verschiedenen Medikamente das Asthma unkontrolliert bleibt.

Remission als Ziel der modernen Asthmatherapie

Die aktuelle S2k-Leitlinie definiert erstmals die Remission als übergeordnetes Ziel der Behandlung. Die Erreichung einer Remission erfordert eine frühzeitige, individuell angepasste Therapie. Neben inhalativen Steroiden und Biologika spielen nichtmedikamentöse Maßnahmen wie Patientenschulungen, Rehabilitationsprogramme und die Kontrolle von Umweltfaktoren eine zentrale Rolle. Schulungen helfen den Patienten, die Adhärenz zur Therapie zu verbessern und die Behandlung selbstständig zu optimieren.

Die Leitlinie hebt hervor, dass die Remission nicht nur die Symptome lindert, sondern auch langfristig die Prognose verbessert. Eine engmaschige Verlaufskontrolle und die Anpassung der Therapie an den Krankheitsverlauf sind essentiell, um dieses Ziel zu erreichen.

Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Asthma (https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-002I_S3_Asthma_2024-08.pdf)

S2k-Leitlinie zur fachärztlichen Diagnostik und Therapie von Asthma (https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-009I_S2k_Facharztliche-Diagnostik-Therapie-von-Asthma_2023-03.pdf)

herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.

Weitere beteiligte wissenschaftliche Fachgesellschaften und Organisationen:

Deutsche Atemwegsliga e.V.

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V.

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.

Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e.V.

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin e.V.

Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie e.V.

Bundesverband der Pneumologen, Schlaf- und Beatmungsmediziner

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde

Österreichische Gesellschaft für Pneumologie

Deutsche Patientenliga Atemwegserkrankungen e.V.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
Ärztlicher Direktor
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Kinderzentrum Bethel
Universität Bielefeld
Burgsteig 13
33617 Bielefeld
und
Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie
Sprecher der Sektion Asthma der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
Präsident des German Asthma Net (GAN) e.V.

Pepaxti® beim Multiplen Myelom
ab der 4. Therapielinie*



Beeindruckende Wirksamkeit, überzeugendes Sicherheitsprofil^{1,2}



Mehr zu Pepaxti®
erfahren Sie auf pepaxti.de

* Pepaxti® ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplen Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.

1. Richardson PG, et al. J Clin Oncol 2021; 39: 757 – 767. 2. Schjesvold FH, et al. Lancet Haematol 2022; 9: 98 – 110.

Pepaxti® 20 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Melphalanflufenamid. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 20 mg Melphalanflufenamid (als Hydrochlorid). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Saccharose. **Anwendungsbereiche:** Pepaxti® ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Stillzeit:** **Nebenwirkungen:** sehr häufig (≥ 1/10): Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, Fieber, Ermüdung, Asthenie; häufig (≥ 1/100, < 1/10): Sepsis, febrile Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hyperurikämie, Kopfschmerzen, Schwindel, tiefe Venenthrombose, Hämatom, Belastungsdyspnoe, Nasenbluten, Erbrechen; gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100): septischer Schock, Myelodysplastisches Syndrom (MDS), akute myeloische Leukämie (AML), Lungenembolie. **Verkaufsabgrenzung:** Deutschland: Verschreibungspflichtig - Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antineoplastische Mittel, Stickstofflost-Analoga, ATC-Code: L01AA10. **Pharmazeutischer Unternehmer/Inhaber der Zulassung:** Oncoceptides AB (publ), Luntmakargatan 46, 11137 Stockholm, Schweden. **Warnhinweise:** Zytotoxisch: vorsichtig handhaben. **Weitere Informationen:** Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Stand: November 2023

Machen Sie den Weg leichter

Dysport®: verlässliche Symptomlinderung zwischen den Injektionen¹⁻⁹



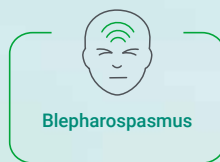
Spastik obere Extremitäten



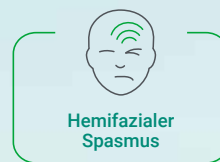
Spastik untere Extremitäten



Zervikale Dystonie



Blepharospasmus



Hemifazialer Spasmus



Neurogene Detrusorhyperaktivität



Spastik obere Extremitäten (ICP)



Spastik untere Extremitäten (ICP)

Dysport®
ABOBOTULINUM TOXIN A

LASTING CONTROL IS IN YOUR HANDS

ICP: infantile Zerebralparese.

Referenzen

1. Dysport® (abobotulinumtoxinA) [Fachinformation Deutschland], Ipsen Pharma GmbH; Juli 2022. 2. Turner-Stokes L, et al. J Rehabil Med. 2021;24;53:jrm00157. 3. Esquenazi A, et al. Front Neurol. 2020;11:576117. 4. Gracies J, et al. Neurology. 2017;89(22):2245–2253. 5. Gracies J, et al. Lancet Neurol. 2015;14(10):992–1001. 6. Gracies J, et al. Muscle Nerve. 2018;57(2):245–254. 7. Truong D, et al. Parkinsonism Relat Disord. 2010;16(5):316–323. 8. Delgado MR et al. J Child Neurol. 2017;32(13):1058–1064. 9. Delgado MR et al. Dev Med Child Neurol. 2020;63(5):592–600.

Dysport® 300 Einheiten / 500 Einheiten Wirkstoff: *Clostridium botulinum* Toxin Typ A **Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 300 Einheiten bzw. 500 Einheiten *Clostridium botulinum* Toxin Typ A. Sonstige Bestandteile: Humanalbumin und Lactose-Monohydrat. **Anwendungsgebiete:** Zur symptomatischen Alternativbehandlung von idiopathischem **Blepharospasmus**, **hemifazialem Spasmus** und koexistierenden fokalen Dystonien. Zur symptomatischen Behandlung einer **zervikalen Dystonie** (Torticollis spasmodicus) mit Beginn im Erwachsenenalter. Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik der oberen Extremitäten** bei Erwachsenen. Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik des Fußgelenkes** bei erwachsenen Patienten nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma. Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik der oberen Extremitäten** bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren. Zur symptomatischen Behandlung einer **fokalen Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung der unteren Extremitäten** bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren. Für die Behandlung von **Harninkontinenz bei Erwachsenen mit Detrusorhyperaktivität** infolge einer Rückenmarksverletzung (traumatisch oder nicht traumatisch) oder Multipler Sklerose, die regelmäßig eine saubere intermittierende Katheterisierung durchführen. **Gegenanzeigen:** Nachgewiesene Überempfindlichkeit gegen *Clostridium botulinum* Toxin Typ A oder einen der sonstigen Bestandteile. Infektionen an der Injektionsstelle. Harnwegsinfektion zum Zeitpunkt der Behandlung von Harninkontinenz infolge von neurogener Detrusorhyperaktivität. **Nebenwirkungen:** NW können aufgrund einer zu tief oder falsch platzierten Injektion von Dysport®, die zu einer vorübergehenden Paralyse nahe liegender Muskelgruppen führen kann, auftreten. **Alle Indikationen:** Häufig: Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung, Schmerzen/blauer Fleck an der Injektionsstelle. Gelegentlich: Pruritus. Selten: Neuralgische Schulteramyotrophie, Ausschlag. **Blepharospasmus, hemifazialer Spasmus und koexistierende fokale Dystonien:** Sehr häufig: Ptose. Häufig: Gesichtsparese, Doppelsehen, trockenes Auge, Tränensekretion verstärkt, Augenlidödem. Gelegentlich: Lähmung des siebten Hirnnerven. Selten: Ophthalmoplegie, Entropium. **Zervikale Dystonie (Torticollis spasmodicus):** Sehr häufig: Dysphagie (dosisabhängig nach Injektion in den M. sternocleidomastoideus, weiche Nahrung kann erforderlich sein bis die Symptome abklingen), Mundtrockenheit, Muskelschwäche. Häufig: Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Gesichtsparese, Sehen verschwommen, Sehschärfe vermindert, Dysphonie, Dyspnoe, Nackenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Myalgie, Schmerz in einer Extremität, muskuloskelettale Steifigkeit. Gelegentlich: Doppelsehen, Ptose, Übelkeit, Muskelatrophie, Kiefererkrankung. Selten: Aspiration. **Fokale Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen:** Häufig: Muskelschwäche, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erytheme, Schwellung usw.). Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung, Schmerz in einer Extremität. Gelegentlich: Dysphagie. **Fokale Spastik der unteren Extremitäten bei Erwachsenen:** Häufig: Dysphagie, Muskelschwäche, Myalgie, Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle (Schmerz, blauer Fleck, Ausschlag, Pruritus), Sturz. **Fokale Spastik der oberen Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren:** Häufig: Muskelschwäche, Myalgie, grippeähnliche Erkrankung, Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle (Ekzem, Bluterguss, Schmerz, Schwellung, Ausschlag). Ausschlag. Gelegentlich: Asthenie. **Fokale Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren:** Häufig: Myalgie, Muskelschwäche, Harninkontinenz, grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle (z. B. Schmerz, Erythem, Schwellung usw.), Gangstörung, Ermüdung, Sturz. Gelegentlich: Asthenie. **Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität:** Häufig: Harnwegsinfektion, Bakteriurie, Kopfschmerz, Obstipation, Hämaturie, erektile Dysfunktion, Fieber. Gelegentlich: Hypästhesie, Muskelschwäche, Harnretention, Urethralblutung, Blasenblutung, Blasenschmerzen, autonome Dysreflexie. **Erfahrungen zur Sicherheit nach Markteinführung:** Das Nebenwirkungsprofil, das seit der Markteinführung übermittelt wurde, spiegelt die Pharmakologie des Produkts wider und entspricht dem während klinischer Studien beobachteten. Häufig: nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Pharyngealödem, Atemprobleme), Hypästhesie, Muskelatrophie. Über Nebenwirkungen, für die eine sich von der Injektionsstelle ausbreitende Toxinwirkung verantwortlich gemacht wird (übermäßige Schwächung der Muskulatur, Dysphagie, Aspirationspneumonie, die tödlich sein können), wurde sehr selten berichtet. **Verschreibungspflichtig** Ipsen Pharma GmbH, 81677 München. Stand der Information: Juli 2022. Zul.-Nr.: 81122.00.00 / 50586.00.00