

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

2. Ausgabe 2025
3,50 Euro

Titelthema Palliativmedizin

Dr. med. Xavier Tonnar
Klinik für Palliativmedizin
Universitätsklinikum
Freiburg



■ Blutgerinnungsstörungen

| Thrombotische Mikroangiopathie
| Hämophilie



■ Therapiekonzepte

| Posttransplantationslymphome
| Testosteronmangel



■ Pädiatrie

| Atopische Dermatitis
| Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

- 3 ■ **Moderne Palliativmedizin am Tumorzentrum Freiburg**
Dr. med. Xavier Tonnar
- 6 ■ **Triptane in der Akuttherapie der Migräne**
Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee
- 9 ■ **High-Tech-Workflow in der Kataraktchirurgie**
Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth
PD Dr. med. Timur M. Yildirim
- 12 ■ **Spastik nach Schlaganfall**
Dr. med. Jürgen Hamacher
- 15 ■ **Die latente Tuberkulose: Relevanz einer frühzeitigen Diagnostik**
Dr. med. Peter Witte
- 18 ■ **Therapiemanagement der atopischen Dermatitis**
Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
- 21 ■ **Kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura**
Prof. Dr. med. Heiko Rühl
Dr. med. Dalia Khaddam
Dr. med. Georg Goldmann
- 24 ■ **Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel im Überblick**
Dr. med. David Katzer
Dr. med. Alexander Weigert
Prof. Dr. med. Rainer Ganschow
- 27 ■ **Adipositas und Testosteronmangel**
Prof. Dr. med. Michael Zitzmann
- 30 ■ **Transkatheter-Aortenklappenimplantation**
Prof. Dr. med. Tobias Zeus
- 33 ■ **Selektive T-Zell-Immuntherapie bei EBV-positiven Lymphomen nach Transplantation**
Prof. Dr. med. Markus J. Barten
- 36 ■ **Risiken von Influenza-Infektionen bei vulnerablen Patientengruppen**
Marlo Verket M.Sc.
Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland
- 39 ■ **Therapiemanagement des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms**
Prof. Dr. med. Peter Borchmann
Dr. med. Hishan Tharmaseelan
- 42 ■ **Aktuelle Hämophilie-Therapie: Der Weg zur Individualisierung**
Dr. med. Kai Severin
Dr. med. Georg Goldmann
- 45 ■ **Transaxillärer minimal-invasiver Aortenklappenersatz**
Prof. Dr. med. habil. Manuel Wilbring
Prof. Dr. med. habil. Klaus Matschke
Prof. Dr. med. habil. Utz Kappert



Liebe
Leser,

im Fokus der Palliativmedizin stehen schwer- kranke Patienten, die unter einer unheilbaren Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium leiden. In der Regel sind bei diesen Patienten alle kurativen Maßnahmen und Möglichkeiten ausgeschöpft. Das Behandlungsziel ist die Linderung der jeweiligen Symptomatik im Rahmen eines ganzheitlichen Behandlungskonzepts. Die medikamentöse und/oder medizintechnische interdisziplinäre und multiprofessionelle Versorgung wird durch pflegerische und psychosoziale Betreuung ergänzt. Als wesentliche Komponenten der Palliativmedizin gelten Symptomkontrolle und psychosoziale Kompetenz. Eine palliativmedizinische Versorgung steht in Deutschland allen austherapierten Patienten mit einer schweren, progredienten Erkrankung und einer absehbar begrenzten Lebenserwartung zur Verfügung.

Behandelnde Fachärzte müssen neben ihrer medizinischen Expertise über eine ausgeprägte Empathie verfügen, denn der Patient benötigt nicht nur Analgetika, Antiemetika und Antidepressiva, sondern zudem einen aufmerksamen und einfühlsamen Ansprechpartner. Das impliziert auch das Vermitteln schwerwiegender diagnostischer Befunde im Sinne der Aufklärung. Neben der verbalen Kommunikationsstrategie sollte der Mediziner auch die nonverbale Verständigung beherrschen.

Für das Klinikpersonal stellt die Betreuung von Palliativpatienten eine nicht unerhebliche Herausforderung dar. Am Tumorzentrum der Universitätsklinik Freiburg (Comprehensive Cancer Center Freiburg, CCCF) wird ein interdisziplinäres und patientenzentriertes Behandlungskonzept verfolgt und im Sinne betroffener Patienten realisiert.

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

Prof. Dr. med. G. U. Auffarth, Prof. Dr. med. M. Barten
Prof. Dr. med. P. Borchmann, Dr. med. G. Goldmann
Dr. med. J. Hamacher, Prof. Dr. med. E. Hamelmann
Prof. Dr. med. D. Holle-Lee, Prof. Dr. med. U. Kappert
Dr. med. D. Katzer, Dr. med. D. Khaddam
Prof. Dr. med. K. Matschke, Prof. Dr. med. D. Müller-Wieland
Prof. Dr. med. H. Rühl, Dr. med. K. Severin
Dr. med. H. Tharmaseelan, Dr. med. X. Tonnar
M. Verket M.Sc., Prof. Dr. med. M. Wilbring
Dr. med. P. Witte, PD Dr. med. T. M. Yildirim
Prof. Dr. med. T. Zeus, Prof. Dr. med. M. Zitzmann

Layout

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

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Michael Meermeyer

Webmaster | Internetservice

h.garzosch@forum-sanitas.com

Bezug | Verteilung

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

Titelbild

© Universitätsklinikum Freiburg, Pascal Fenkart
Laborbild: 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.



Moderne Palliativmedizin am Tumorzentrum Freiburg

Einleitung

Durch den Aufbau und die Unterstützung von Tumorzentren, wie beispielsweise dem Tumorzentrum Freiburg – Comprehensive Cancer Center (CCCC), kam es in den letzten Jahrzehnten zu innovativen Veränderungen im Bereich der Diagnostik und der Therapie onkologischer Erkrankungen. Durch neue Behandlungsmöglichkeiten und frühere Detektionsraten lag die relative 5-Jahres-Überlebensrate von onkologischen Patienten über alle Entitäten verteilt im Jahr 2022 bei 66% bei Frauen und 62% bei Männern (1). Ein großer Teil der Krebserkrankten befindet sich bei Erstdiagnose allerdings bereits in einem weit fortgeschrittenen Stadium oder ist aufgrund von Alter, Gebrechlichkeit oder Komorbiditäten nicht leitliniengerecht behandelbar, sodass eine palliative Behandlung eingeleitet wird. Das medizinische Ziel einer solchen Behandlungsstrategie liegt vor allem in der Lebensverlängerung, kann aber auch in seltenen Fällen zu einer Symptomlinderung führen. Der Begriff „palliative Therapie“ ist somit aus palliativmedizinischer Sicht irreführend, da die Verlängerung der Lebenszeit kein direktes Ziel der Palliativmedizin darstellt. Vielmehr steht die Besserung der physischen Symptome (Schmerzen, Luftnot, Juckreiz, Übelkeit), der psychischen Belastungen (Ängste, Panik, Depression), der sozialen Umstände (finanzielle Angelegenheiten, Heimunterbringungen, Hospizplatzsuche) und des spirituellen Leidens (Sinnkrisen, existentielles Leid) im Zentrum der Palliativmedizin.

Die Einteilung der Symptome in vier Dimensionen (physisch, psychisch, sozial und spirituell) erfolgt nach dem „Total Pain“ Konzept von Cicely Saunders (2). Umso komplexer der Fall ist, desto mehr lohnt es sich, die Symptome und Probleme in die einzelnen Kategorien einzuordnen und abzuarbeiten. Um dieses Ziel zu erreichen gibt es im CCCC ein multiprofessionelles und interdisziplinäres Team, das auf einer gesonderten Station eng zusammenarbeitet und den Patienten sowie deren An- und Zugehörigen palliativmedizinisch in jeder Hinsicht zur Verfügung steht. Der Begriff „multiprofessionell“ bezeichnet die Synergie verschiedener Berufsgruppen. Neben Medizinern und Pflegekräften gehören auch Psychologen, Physio-, Kunst- und Musiktherapeuten, Seelsorger und Ehrenamtliche zum festen Behandlungsteam.

Palliativmedizin im Überblick

In der Palliativmedizin sind notwendigerweise Ärzte aus unterschiedlichen Fachdisziplinen tätig (z.

B. Onkologen und Internisten, aber auch Fachärzte für Kardiologie, Pneumologie, Anästhesiologie, Geriatrie, Neurologie und Strahlentherapie). Ein interdisziplinäres Team ist auch zwingend erforderlich, da die Palliativmedizin sich keinesfalls nur auf onkologische Patienten beschränkt. Epidemiologische Daten belegen, dass es zahlreiche andere Erkrankungen gibt, die im Endstadium mit ähnlich schlechten oder teilweise noch schlechteren Prognosen wie metastasierte Malignome einhergehen. So beträgt die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beispielsweise bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) GOLD IV nur 22%, bei dialysepflichtigen Patienten 30–40% und bei dem gleichen Kollektiv mit zusätzlichem Diabetes mellitus 20–30% (3,4). Die moderne Palliativmedizin geht weit über die Behandlung von schwerkranken Krebspatienten hinaus. Diese sind zwar auf unserer Station mit 70–80% weiterhin am häufigsten vertreten, allerdings werden in den letzten Jahren vermehrt auch Menschen mit anderen, symptomatischen, weit fortgeschrittenen Krankheiten (z. B. Herzinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz, Amyotrophe Lateralsklerose, Demenz) bei uns behandelt.

Viele Therapien in der Palliativmedizin finden im „off-label“-Bereich statt. Dies bedeutet, dass Medikamente außerhalb ihrer Zulassungen (oder zugelassener Applikationswege) verabreicht werden. Nicht selten werden dabei Nebenwirkungen von Medikamenten aus anderen Bereichen genutzt, um eine bessere Symptomkontrolle zu erreichen. Es wäre wünschenswert, wenn zukünftig mehr klinische Forschung in diesem Bereich angestrebt werden würde. Selbstverständlich handelt es sich bei diesen Patienten um eine sehr vulnerable Gruppe, sodass die ethischen Standards der good clinical practice (GCP) besonders rigoros eingehalten werden müssen. Solche Studien könnten, bei optimaler Studienplanung, mit möglichst wenig Belastung für die Teilnehmer, zu wichtigen Erkenntnissen führen. Zudem könnte die Teilnahme an einer solchen Studie vom Patienten auch als positiv erlebt werden.

Im Folgenden werden die drei häufigsten physischen Symptome oder Symptomkomplexe, die zu einer Aufnahme auf der Palliativstation des CCCC führen, beschrieben und Behandlungsvorschläge skizziert. Diese Therapieprinzipien sind an die S3-Leitlinie für Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung angelehnt (5). Der Fokus dieser Übersicht liegt auf der Rolle des ärztlichen Personals und der Verwendung von Medikamenten. Die finale Medikamentenauswahl sowie die entsprechende Dosierung obliegt immer



Dr. med. Xavier Tonnar

dem Behandlungsteam und sollte stets individuell festgelegt werden. Eine multiprofessionelle Herangehensweise mit Einbeziehen der nicht-medikamentösen Behandlungsoptionen ist zur optimalen Symptomkontrolle unbedingt notwendig.



Schmerzen

Die Therapie soll analog Stufenschema der Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchgeführt werden: Bei leichten Schmerzen sollte zuerst ein peripheres Analgetikum (z. B. Paracetamol, Metamizol) bis zur vollen Tagesmaximaldosis eingenommen werden (WHO I°). Bei unzureichender Linderung kann, insbesondere bei Tumorschmerzen, eine direkte Eskalation auf die Kombination eines peripheren Schmerzmittels mit einem starken Opiat (z. B. Morphinsulfat, Hydromorphon) erfolgen (WHO III°). Die Kombination eines peripheren Analgetikums mit einem niedrig potenten Opiat wie Tilidin, Codein oder Tramadol (WHO II°) führt nicht zu weniger Nebenwirkungen, aber zu einer verzögerten oder unzureichenden Analgesie, weswegen die Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) die direkte Eskalation bei Tumorschmerzen befürwortet (5,6). Grundsätzlich soll eine orale Einnahme als primäres Ziel angestrebt werden. Mit retardierten Präparaten kann eine Basisanalgesie erreicht werden, Akuttabletten/Lösungen sind gut gegen Durchbruchsschmerzen, zur Prophylaxe vor schmerzauslösenden Aktivitäten des täglichen Lebens oder zur Dosisfindung geeignet. Transdermale Systeme können bei Patienten mit Schluckstörungen und/oder Tumoren im Kopf-/Halsbereich eine gute Alternative darstellen. Allerdings sollte vor einem Wechsel auf ein Pflaster mit kontinuierlicher Medikamentenabgabe ein „steady state“ erreicht worden sein. Zudem ist dieser Applikationsweg mit

vermindertem subkutanem Fettgewebe, speziell bei Kachexie, vermehrtem Schwitzen oder bei regelmäßigen Durchbruchsschmerzen, nicht Mittel der Wahl. Jede Opiattherapie muss grundsätzlich mit einer Obstipationsprophylaxe kombiniert werden.

Bei neuropathischer Schmerzkomponente soll direkt ab Stufe I mit Koanalgetika behandelt werden. Die niedrigste Number Needed to Treat (NNT) liegt in Metaanalysen für Amitriptylin bei 2,1 Patienten, während beispielsweise Pregabalin eine NNT von 7,7 Patienten aufweist (8). Die Wahl des geeigneten Koanalgetikums soll individuell erfolgen. Bei unzureichender Schmerzkontrolle oder zur Reduktion der Opiatdosis sollen lokale Verfahren wie beispielsweise Plexusinfiltrationen evaluiert werden. Außerdem kann in gewissen Konstellationen ein Versuch mit Esketamin erwogen werden (9).

Operationen oder Bestrahlungen können in wenigen, ausgewählten Fällen ebenfalls zur Schmerzreduktion beitragen, sind jedoch oft sehr beschwerlich für Palliativpatienten und der Effekt setzt häufig erst nach mehreren Wochen ein. Zur Entscheidungshilfe sollte eine aktuelle Bildgebung gefolgt von einer interdisziplinären Besprechung, wenn möglich in einem Tumorboard, erfolgen.

Dyspnoe

Atemnot ist ein subjektives Empfinden, das nicht immer durch objektiv messbare Hypoxämie belegt werden kann. Dyspnoe geht sehr häufig mit Angst und Panik einher, was zu Hyperventilation führt. Konsekutiv resultiert daraus ein insuffizientes Atemmuster mit hoher Atemfrequenz und niedrigem Atemzugvolumen, wodurch sich die Atemnot weiter verstärkt (10). Zur Durchbrechung dieses Teufelskreises sind in erste Linie beruhigende Maßnahmen, Frischluftzufuhr, Atemübungen und Entspannungsübungen hilfreich. Neben den nicht-medikamentösen Interventionen gibt es Hinweise auf die Wirksamkeit von Opiaten. Insbesondere bei Tumorpatienten zeigte die Metaanalyse von Takagi et al., dass alle Opiate gegenüber Placebo zur Linderung von Dyspnoe überlegen sind (11). In der Praxis hat es sich bewährt, mit Einzelgaben von niedrig-dosiertem Morphin (z. B. 4 x täglich 2,5 – 5mg MSI Tropfen oral) zu starten. Bei guter Wirksamkeit kann im Verlauf ein retardiertes Präparat verschrieben werden. Bei unzureichender Symptomlinderung kann auch eine parenterale Opiattherapie notwendig sein. Ebenso wie bei der Schmerztherapie muss eine Obstipationsprophylaxe parallel zur Opiattherapie erfolgen. Liegen bei Dyspnoeattacken zudem Angstsymptome vor, kann ein schnell wirksames Benzodiazepin wie Lorazepam helfen.

Bei nachgewiesener Hypoxämie mittels Pulsoxymetrie oder Blut-Gas-Analyse kann eine Sauerstofftherapie indiziert sein, um die Dyspnoe zu lindern.

Die Ursachenforschung, besonders hinsichtlich reversibler Ursachen (z. B. Pneumonie, Pneumonitis, Pleuraerguss, Lungenödem, Anämie, Obstruktion der Atemwege) sollte erfolgen, wenn dies therapeutische Konsequenzen hat, gleichzeitig muss

stets die bestmögliche Symptomkontrolle angestrebt werden.

Übelkeit und Erbrechen

Die beiden Symptome Übelkeit und Erbrechen sollten getrennt voneinander erfasst und behandelt werden. Übelkeit tritt oft über einen längeren Zeitraum auf. Die Ursachen sind meistens multifaktoriell und schwer zu eruieren, was die kausale Therapie einschränkt. Die Symptomtherapie soll an die Arbeitsdiagnose angepasst werden. Bei morgendlichem Erbrechen und gegebenenfalls begleitenden neurologischen Ausfällen oder Kopfschmerzen muss an eine zerebrale Genese gedacht werden, Dexamethason zur Reduktion eines möglichen Ödems kann eine schnelle Besserung bewirken. Bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit sind Metoclopramid und Setronen Mittel der Wahl. Sollte dies nicht ausreichen, kann die Therapie auf Dexamethason und Aprepitant eskaliert werden. Bei Übelkeit, welche durch Magengeschwüre oder eine Refluxösophagitis ausgelöst sein könnte, soll niederschwellig eine hochdosierte Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren begonnen werden. Bei andauernder Übelkeit kann eine subkutane oder intravenöse Dauerinfusion mit Dimenhydrinat sinnvoll sein. Mit Bezug auf den ausführlichen Artikel von Prof. Dr. med. Monika Engelhardt (Interdisziplinäres Tumorzentrum der Universitätsklinik Freiburg) in der 2. Ausgabe 2024 von Forum Sanitas (https://www.forum-sanitas.com/downloads/forum_sanitas_ausgabe_2_2024.html) sei nochmals auf das starke antiemetische Potential atypischer Antipsychotika wie Olanzapin oder Haloperidol hingewiesen. Auch Levomepromazin ist stark antiemetisch und kann oral, subkutan oder intravenös verabreicht werden. Die stark sedierende Wirkung kann in vielen Fällen als gewünschter Nebeneffekt genutzt werden.

Erbrechen wird im Gegenteil zur dauerhaften Übelkeit nicht zwingend als Belastung empfunden. Der häufigste Grund für Erbrechen ohne Übelkeit ist in der Palliativmedizin die maligne intestinale Obstruktion (MIO), insbesondere wenn es sich um eine komplette MIO handelt. Aus individuellen Gründen entscheiden sich Patienten oftmals, trotz komplettem Passagehindernis, nicht auf eine orale Nahrungszufuhr zu verzichten und nehmen das obligate postprandiale Erbrechen in Kauf. Medikamentös muss in dieser Situation nicht zwingend antiemetisch behandelt werden, jedoch ist es essentiell, bei einer kompletten MIO alle motilitätsfördernden Medikamente (auch Metoclopramid) abzusetzen.

Fazit

Zusammenfassend ist die moderne Palliativmedizin multiprofessionell und interdisziplinär, ganzheitlich, individuell, getrieben von Empathie und auf die Sorgen und Symptome der Patienten fokussiert.

Mehr Mut zu sinnvollen Studien im Bereich Palliativmedizin wäre wünschenswert, denn weiterhin werden viele Symptome durch off-label Medikamente behandelt. Onkologische Patienten stellen zwar weiterhin den größten Anteil des Patientenkollektivs, doch steigt der Anteil anderer Grunderkrankungen stetig an. Eine moderne Abteilung für Palliativmedizin ist in der heutigen Medizin, insbesondere an Tumorzentren, unerlässlich für eine optimale Behandlung von lebensbedrohlich und unheilbar kranken Menschen.

(Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Übersichtsartikel das generische Maskulinum verwendet. Die Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.)

Literatur:

1. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland für 2022. Berlin: RKI; 2025. Verfügbar unter: <https://www.krebsdaten.de>.
2. Saunders C. The Management of Terminal Illness: First published by Hospital Medicine Publications Ltd (1967), pp. 1–29, London. In: Saunders C, Clark D, Herausgeber. Cicely Saunders: Selected Writings 1958–2004 [Internet]. Oxford University Press; 2006 [zitiert 19. März 2025]. S. 0. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198570530.003.0016>
3. van Hirtum PV, Sprooten RTM, van Noord JA, van Vliet M, de Kruif MD. Long term survival after admission for COPD exacerbation: A comparison with the general population. *Respir Med.* 1. April 2018;137:77–82.
4. USRDS [Internet]. [zitiert 19. März 2025]. United States Renal Data System. 2024 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2024. Verfügbar unter: <https://usrdp-adr.niddk.nih.gov/>
5. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Version 2.1, Januar 2020. AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2015;
6. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, u. a. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* Oktober 2018;29:iv166–91.
7. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, u. a. Randomized Trial of Low-Dose Morphine Versus Weak Opioids in Moderate Cancer Pain. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10. Februar 2016;34(5):436–42.
8. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, u. a. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* Februar 2015;14(2):162–73.
9. Pereira JEG, Pereira LFG, Linhares RM, Bersot CDA, Aslanidis T, Ashmawi HA. Efficacy and Safety of Ketamine in the Treatment of Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Pain Res.* 9. April 2022;15:1011–37.
10. Kahnert K, Götschke J, Bausewein C, Behr J. Die palliative Versorgung von COPD-Patienten. *MMW – Fortschritte Med.* 1. Juni 2020;162(11):36–43.
11. Takagi Y, Sato J, Yamamoto Y, Matsunuma R, Watanabe H, Mori M, u. a. Opioids for the management of dyspnea in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Oncol.* August 2023;28(8):999–1010.



Informationen

■ Dr. med. Xavier Tonnar
Oberarzt Klinik für Palliativmedizin
Tumorzentrum Freiburg
Comprehensive Cancer Center
Freiburg (CCCCF)
Universitätsklinikum Freiburg
Robert-Koch-Straße 3
www.uniklinik-freiburg.de

Triptane in der Akuttherapie der Migräne

Einleitung

Migräne zählt zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen und beeinträchtigt die Lebensqualität der Betroffenen oftmals erheblich. Neben der individuellen Belastung ist Migräne auch mit relevanten sozioökonomischen Folgen behaftet (z. B. durch Arbeitsausfälle oder eingeschränkte Leistungsfähigkeit der Betroffenen).⁽¹⁾ Eine zentrale Säule der Behandlung ist die Akuttherapie der Migräne, die darauf abzielt, Schmerzen und Begleitsymptome möglichst schnell und effektiv zu lindern. Ziel der Akuttherapie ist dabei nicht nur eine rasche, sondern auch anhaltende Schmerzlinderung – idealerweise mit vollständiger Unterbrechung der Migräneattacke. Um dieses Ziel zu erreichen, stehen heute verschiedene Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Als Medikamente der ersten Wahl gelten nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Ibuprofen, Naproxen oder Acetylsalicylsäure sowie einfache Analgetika.⁽²⁾ Bei unzureichendem Ansprechen – insbesondere bei mittelschweren bis schweren Attacken – kommen bevorzugt Triptane aber auch neue Substanzklassen wie Serotonin-1F-Rezeptor-Agonisten (z. B. Lasmiditan) und Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-Rezeptorantagonisten (Gepante) zum Einsatz. ⁽²⁾

Ergänzend kann die Kombination mit einem Antiemetikum wie Metoclopramid oder Domperidon sinnvoll sein, insbesondere wenn Übelkeit oder Erbrechen im Vordergrund stehen. Diese duale Therapie kann durch synergistische Effekte auch die Wirksamkeit der Schmerzmittel verbessern. Ebenso sind Kombinationstherapien aus NSAR und Triptanen bzw. Serotonin-1F-Rezeptor-Agonisten möglich und können individuell angepasst werden.

Trotz der zunehmenden therapeutischen Möglichkeiten bestehen weiterhin Unsicherheiten auf Seiten der Therapeuten und Betroffenen, welche Akutmedikation in welcher klinischen Situation optimal eingesetzt werden sollte. Aktuelle Studien und Praxiserfahrungen liefern nun zunehmend Daten, die helfen, individuell geeignete Behandlungsstrategien und Therapiealgorithmen zu entwickeln.

Wirkmechanismus von Triptanen

Triptane gehören seit den 1990er-Jahren zur Standardtherapie bei mittelstarken bis starken Migräneattacken – insbesondere dann, wenn NSAR nicht ausreichen. Triptane wirken als selektive Serotonin-5HT_{1B/1D}-Rezeptoragonisten mit dualen Wirkme-

chanismus: Einerseits bewirken Triptane eine Vasokonstriktion erweiterter intrakranieller Gefäße, andererseits hemmen sie die Freisetzung proinflammatorischer Neuropeptide wie CGRP, Substanz P und Neurokinin A (beides Neurotransmitter aus der Familie der Neurokinine) im trigeminovaskulären System.⁽³⁾ Diese neurogene Entzündungsreaktion gilt heute als ein zentraler Pathomechanismus der Migräne. Eine gezielte Unterbrechung durch Triptane ist vermutlich der entscheidende Faktor für deren schmerzlindernde Wirkung – weit mehr als die alleinige Beeinflussung der Gefäßtonuslage.

In Deutschland sind derzeit sieben verschiedene Triptane zugelassen: Sumatriptan, Zolmitriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan und Frovatriptan. Sie unterscheiden sich unter anderem hinsichtlich Wirkbeginn, Wirkdauer, Nebenwirkungsprofil und galenischer Darreichungsform wie z. B. klassische Tabletten (Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt), schnell wirksame Schmelztabletten und Nasensprays (Aufnahme über die Schleimhäute) und subkutane Injektionen. Sumatriptan wirkt als Injektion bereits nach rund zehn Minuten, während Frovatriptan mit seiner langen Halbwertszeit für Attacken mit langer Dauer z. B. im Rahmen einer menstruellen Migräne eingesetzt werden kann. ⁽⁴⁾

Fallbeispiel:

Patientin, 38 Jahre alt, stellt sich wegen wiederkehrender Migräneanfälle vor. Die Attacken treten 2–3-mal pro Monat auf, beginnen meist am späten Vormittag und präsentieren sich mit pulsierenden Kopfschmerzen, Lichtempfindlichkeit sowie ausgeprägter Übelkeit. Bereits in der Frühphase kommt es regelmäßig zu Magenbeschwerden, gelegentlich auch zu Erbrechen, was die Einnahme oraler Medikamente erschwert.

Bisherige Versuche mit Ibuprofen und Sumatriptan-Tabletten blieben unzureichend wirksam, da die Einnahme oft zu spät erfolgte oder die Resorption durch gastrointestinale Symptome beeinträchtigt war. Nach ärztlicher Beratung wird Zolmitriptan als nasales Spray verordnet. Bereits bei der nächsten Attacke kann die Patientin das Medikament frühzeitig nasal anwenden – mit raschem Wirkungseintritt innerhalb von 15 Minuten und deutlich besserer Kontrolle der Begleitsymptome. Die Patientin berichtet von einer spürbaren Verbesserung ihrer Lebensqualität und weniger Fehltagen im Beruf.



Prof. Dr. med. Dagny Holle-Lee

Triptane sollten möglichst früh nach Einsetzen des Kopfschmerzes eingenommen werden. Inwiefern und ob eine Einnahme in der Migräneaura die Wirksamkeit der Triptane mindert, ist nicht abschließend geklärt. Eine kleine Studie konnte sogar zeigen, dass die Triptan-Einnahme in der Auraphase einen späteren Kopfschmerz verhindern kann.(5) Es gibt zumindest keinen Anhalt dafür, dass eine frühe Einnahme der Triptan in der Auraphase, einen nachteiligen Effekt haben könnte.

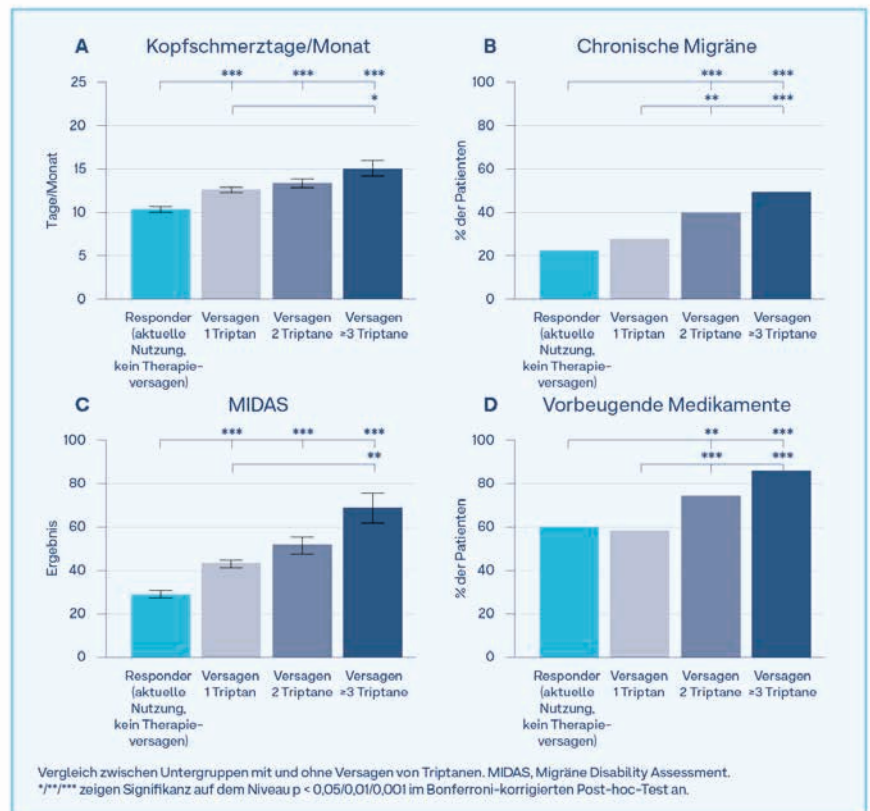
Triptane sind im Allgemeinen gut verträglich. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen ein Engege- oder Druckgefühl im Brust- oder Halsbereich, Kribbel- oder Schweregefühle, Schwindel, Hitzewallungen und Müdigkeit. Diese Beschwerden sind in der Regel dosisabhängig, vorübergehend und klinisch unbedenklich. Dennoch gibt es klare Kontraindikationen: Triptane dürfen nicht eingesetzt werden bei bekannter koronarer Herzkrankheit, zerebrovaskulären Erkrankungen, peripherer arterieller Verschlusskrankheit, schwerer Hypertonie oder ausgeprägter Leberinsuffizienz. Auch die gleichzeitige Einnahme bestimmter MAO-Hemmer (Antidepressiva, die die Aktivität des Enzyms Monoaminoxidase (MAO) hemmen) stellt (abhängig vom jeweiligen Triptan) in der Regel eine Kontraindikation dar. Zolmitriptan ist als Nasenspray in begrenzter Dosierung (5 mg innerhalb von 24 Stunden) auch in Kombination mit einem MAO-Hemmer zugelassen. Während der Schwangerschaft ist die Einnahme grundsätzlich möglich, sollte aber mit der betreuenden Gynäkologin abgesprochen werden. (6) Die beste Datenlage liegt dabei für Sumatriptan und Rizatriptan vor.

Individueller Therapieansatz mit Triptanen

Die Auswahl des geeigneten Triptans zur Akutbehandlung von Migräneattacken sollte stets individuell erfolgen und verschiedene Faktoren einbeziehen. Darunter Wirksamkeit, Nebenwirkungsprofil, Pharmakokinetik, galenische Form sowie patientenspezifische Begleitsymptome und Vorerkrankungen. Oft müssen aber auch einfach verschiedene Triptane ausprobiert werden, bis eine geeignete Medikation gefunden ist.

Eine kürzlich im British Medical Journal (BMJ) veröffentlichte Netzwerk-Metaanalyse wertete 137 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt über 89.000 Patienten aus, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Medikamenten zur akuten Migränebehandlung zu vergleichen.(7) Das Ergebnis ist deutlich: Klassische Triptane wie Eletriptan, Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan zeigten in fast allen Parametern eine überlegene Wirksamkeit gegenüber den neueren Substanzklassen wie Lasmiditan oder den Gepanten (z. B. Rimegepant, Ubrogepant). (7)

Eletriptan erreichte die höchsten Ansprechraten in Bezug auf Schmerzfreiheit zwei Stunden nach Einnahme sowie anhaltende Schmerzlinderung bis zu 24 Stunden. Auch Rizatriptan, Sumatriptan und Zolmitriptan schnitten in diesen Kategorien durch-



weg gut ab. Die Odds Ratios für Schmerzfreiheit lagen dabei signifikant über denen der neueren Wirkstoffe bei vergleichbarer Verträglichkeit.

Die klinische Relevanz dieser Daten wird durch eine aktuelle multizentrische Beobachtungsstudie von Ruscheweyh et al. (2023) unterstrichen (Abb.1). (8) In spezialisierten Kopfschmerzcentren zeigten nasales und orales Zolmitriptan, orales Eletriptan sowie subkutan Sumatriptan die höchsten Therapie-Ansprechraten. Gleichzeitig zeigte sich unter der Gabe ein sehr positives Nebenwirkungsprofil. (8)

Bei der konkreten Auswahl eines Triptans spielen mehrere Aspekte eine Rolle. Sumatriptan subkutan bietet den schnellsten Wirkungseintritt (ca. 10 Minuten), eignet sich jedoch primär für sehr schwere Attacken. Frovatriptan dagegen hat eine längere Halbwertszeit und ist geeignet bei langen Schmerzattacken z. B. bei menstrueller Migräne. Bei früh einsetzender Übelkeit oder Erbrechen sind nicht-orale Darreichungsformen, z. B. Zolmitriptan als Nasenspray, anzuraten. Zumindest ein Teil der Resorption erfolgt über den Nervus olfactorius und umgeht die gastrale Resorption, was ein schnelles Therapienansprechen zur Folge hat. (9) Die bei Migräne oftmals vorhandene Gastroparese verhindert in vielen Fällen eine schnelle Resorption der oralen Medikation und verzögert damit das Therapieansprechen.

Die typischen Nebenwirkungen der Triptane sind zumeist mild und reversibel, aber patientenabhängig unterschiedlich ausgeprägt. Laut Karlsson et al. ist Eletriptan dabei mit einer erhöhten Rate an thorakalen Missempfindungen assoziiert. (7) Kontraindikationen betreffen insbesondere Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder unkontrol-

lierter arterieller Hypertonie. Auch relevante Leberfunktionsstörungen und die gleichzeitige Einnahme bestimmter MAO-Hemmer schließen den Einsatz bei bestimmten Triptanen aus.

Triptan –Nonresponder

Trotz ihrer etablierten Wirksamkeit sprechen nicht alle Patienten mit Migräne zufriedenstellend auf Triptane an. In der klinischen Praxis stellt sich deshalb häufig die Frage: Was tun, wenn ein Triptan nicht oder nicht ausreichend wirkt?

Eine aktuelle Auswertung des DMKG-Kopfschmerzregisters, publiziert von Ruscheweyh et al., liefert hierzu wichtige Erkenntnisse.(8) In der Querschnittsstudie mit über 2.200 erwachsenen Migränepatienten gaben 42,5 % an, mindestens ein Triptan ohne Erfolg ausprobiert zu haben, 13,1 % der Patienten berichteten, auf zwei oder mehr Triptane nicht angesprochen zu haben – ein Kriterium, das laut der European Headache Federation als Triptan-Resistenz gilt. Bei 3,9 % waren sogar drei oder mehr Triptane unwirksam. (8)

Positiv hervorzuheben ist, dass bestimmte Triptane in der Analyse des DMKG-Kopfschmerzregisters (<https://www.kopfschmerzregister.de/>) besonders hohe Responderraten zeigten (8) – darunter nasales und orales Zolmitriptan, orales Eletriptan sowie subkutanes Sumatriptan. Diese sollten bei unzureichender Wirksamkeit eines anderen Triptans bevorzugt als nächster Therapieversuch in Betracht gezogen werden, bevor auf andere Substanzklassen gewechselt wird.

In Fällen echter Triptan-Resistenz bieten sich dafür mittlerweile neue Therapieansätze: Die Substanzklassen der Ditane und Gepante wirken über andere Mechanismen und sind auch für Patienten mit kardiovaskulären Kontraindikationen geeignet. Hier zeichnet sich zunehmend eine differenzierte Behandlungsstrategie ab, bei der die Akuttherapie ebenso individualisiert erfolgen sollte wie die Prophylaxe.

Neue Therapieoptionen als Alternativen bei Triptan-Nonresponse

Lasmiditan unterscheidet sich pharmakologisch deutlich von den Triptanen: Es wirkt ausschließlich über den 5-HT_{1F}-Rezeptor und zeigt keine vasokonstriktive Wirkung – ein entscheidender Vorteil für Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen. In klinischen Studien konnte Lasmiditan auch bei Patienten mit vorherigem Triptan-Versagen eine signifikante Schmerzlinderung erzielen. Damit ist es eine sinnvolle Option für die sogenannte Triptan-Nonresponse-Gruppe.(10) Rimegepant gehört zur Klasse der Gepante und wirkt als Antagonist des CGRP-Rezeptors, ein zentrales Ziel in der Pathophysiologie der Migräne. Das Besondere an Rimegepant ist seine Doppelfunktion: Es ist sowohl zur akuten Behandlung als auch zur prophylaktischen Anwendung bei Patienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen.(11)

Ein potentieller Vorteil von Rimegepant ist das geringere Risiko eines Kopfschmerzes bei Medikamentenübergebrauch (MÜK). Aktuelle Studien zeigen, dass Rimegepant auch bei wiederholter Einnahme keinen solchen Effekt zu verursachen scheint. (12) Dies macht es zu einer Option für Patienten mit hoher Attackenfrequenz oder problematischem Medikamentengebrauch in der Vorgeschichte.

Schlussfolgerungen

Die moderne Migränetherapie ist durch zunehmende Optionen und differenzierte Erkenntnisse gekennzeichnet. Eine individualisierte Auswahl, die Wirksamkeit, Nebenwirkungen, Begleitsymptome und Patientenpräferenzen einbezieht, ist entscheidend. Mittel der Wahl zur Akuttherapie sind weiterhin die Triptane. Dabei sollten insbesondere bei ausgeprägter Übelkeit und Erbrechen alternative Applikationswege wie subkutane und nasale Applikation eingesetzt werden. Therapeutisches Ziel bleibt, durch wirksame und gut verträgliche Akuttherapie die Krankheitslast der Betroffenen nachhaltig zu reduzieren.

Literatur

1. Stovner LJ, others. Global prevalence of migraine: Systematic review and meta-analysis. J Headache Pain. 2022;23(1):34.
2. <https://www.dgn.org/leitlinien/3583-II-030-057-2018-therapie-der-migraeneattacke-und-prophylaxe-der-migraene>.
3. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. Neurol Clin. 2019;37(4):651–71.
4. Dodick DW. Triptan nonresponse: Mechanisms and treatment options. Cephalalgia. 2005;25(6):519–25.
5. Aurora SK, Wang S, Reiss J, al. et. The effect of early sumatriptan intervention on the pharmacodynamics of migraine. Headache J Head Face Pain. 2009;49(7):1041–50.
6. Bérard A, Strom S, Albrecht D, Kori S. Anti-migraine medications safety during pregnancy in the US. Front Pharmacol. 2024;15:1481378.
7. Karlsson H, al. et. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for acute migraine: systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2024;386:e080107.
8. Ruscheweyh R, Gossrau G, Dresler T, Freilinger T, Förderreuther S, Gaul C, et al. Triptan non-response in specialized headache care: cross-sectional data from the DMKG Headache Registry. J Headache Pain. 2023 Oct 10;24(1):135.
9. Jeong SH, Jang JH, Lee YB. Drug delivery to the brain via the nasal route of administration: exploration of key targets and major consideration factors. J Pharm Investig. 2023;53(1):119–52.
10. Ashina M, others. Lasmiditan for acute treatment of migraine: a systematic review. CNS Drugs. 2021;35(4):361–70.
11. Lipton RB, Croop R, Stock EG, al. et. Rimegepant, a calcitonin gene-related peptide receptor antagonist, for migraine prevention: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2021;397(10268):51–60.
12. Johnston KM, Almas M, Nguyen M, al. et. Use of rimegepant for acute migraine: low risk of medication overuse headache. J Headache Pain. 2022;23(1):41.

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/kopfschmerzszentrum
www.instagram.com/migraene_doc/

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

High-Tech-Workflow in der Kataraktchirurgie: Präzision und Innovation für die Wiederherstellung der Sehkraft

Beim Grauen Star (Katarakt) handelt es sich um eine Trübung (Opazität) der Linse des Auges, was einen fortschreitenden, schmerzlosen Verlust des Sehvermögens bedingt. Für Kataraktpatienten verschlechtert sich die Sehleistung und die Lebensqualität spürbar. Durch eine Kataraktoperation wird die natürliche, eingetrübte Linse entfernt und durch eine künstliche Linse (Intraokularlinse, IOL) ersetzt. Die Kataraktchirurgie hat in den letzten Jahren durch moderne Technologien und präzise Diagnostikverfahren enorme Fortschritte gemacht. Dank hochentwickelter Bildgebung, wie z. B. der optischen Kohärenztomographie (OCT), und exakter Vermessungsmethoden können individuelle Behandlungsstrategien optimal geplant und umgesetzt werden. Die OCT ist eine hochmoderne, nicht-invasive Bildgebungstechnologie, die detaillierte Querschnittsbilder des Auges mit einer Auflösung im Mikrometerbereich erstellt. Diese Technologie nutzt Lichtinterferenzen, um hochauflösende Bilder der Netzhaut und anderer Augenstrukturen zu erzeugen. Die detaillierten Aufnahmen ermöglichen es, den Schweregrad des Grauen Stars zu beurteilen und mögliche Begleiterkrankungen zu identifizieren, die sich auf die Operationsplanung auswirken könnten.

Der Graue Star beschreibt eine Trübung der Augenlinse, die mit der Zeit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Sehkraft führen kann. Die ophthalmologische Erkrankung tritt vor allem im Alter auf und betrifft nahezu jeden Menschen früher oder später. Rund 90 % der Fälle sind altersbedingt, wobei andere Ursachen wie Traumata, genetische Prädispositionen oder Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes) ebenfalls eine Rolle spielen können. Die Trübung der Augenlinse entsteht durch Veränderungen in der Struktur der Proteine der Linse, was dazu führt, dass das Licht nicht mehr richtig gebündelt wird. Weltweit ist der Graue Star die häufigste Ursache für Erblindung. In Industrieländern ermöglichen moderne Behandlungsmethoden eine vollständige Wiederherstellung der Sehkraft, häufig sogar mit reduzierter Abhängigkeit von einer Brille nach der Operation.

Die Symptome einer Linsentrübung sind abhängig vom jeweiligen Schweregrad und reichen von einem langsam zunehmenden verschwommenen Sehen (Nebelsehen) über Blendempfindlichkeit bis hin zu einer Veränderung der Farbwahrnehmung. Betroffene berichten häufig, dass Farben blasser wirken und Kontraste schwerer erkennbar sind. Besonders bei Nacht können sich die Beschwerden verstärken, da das einfallende Licht an der trüben Linse stärker gestreut wird.

Dies führt häufig zu Lichtkränzen um Scheinwerfer und Straßenlaternen, was insbesondere das Autofahren und die Verkehrssicherheit beeinträchtigen kann. Auch das Lesen oder Arbeiten am Computer wird durch die schlechtere Scharfstellung der Augen erschwert.

Betroffene Patienten sind oft im Alltag stark eingeschränkt und können selbst einfache Anforderungen wie z. B. das Erkennen von Gesichtern nicht mehr ohne Weiteres bewältigen. Die soziale Isolation und das Risiko von Stürzen aufgrund schlechter Sicht erhöhen sich. Daher sind eine rechtzeitige Diagnose und Behandlung entscheidend.

Diagnostik

Die Diagnose des Grauen Stars erfordert eine detaillierte Untersuchung des Auges. Moderne Technologien spielen hierbei eine entscheidende Rolle, um nicht nur eine sichere Diagnose stellen zu können, sondern auch, um eine individuelle Behandlung und Operation zu planen.

Dabei ist die Untersuchung mit der Spaltlampe ein grundlegendes Verfahren, um die Struktur des

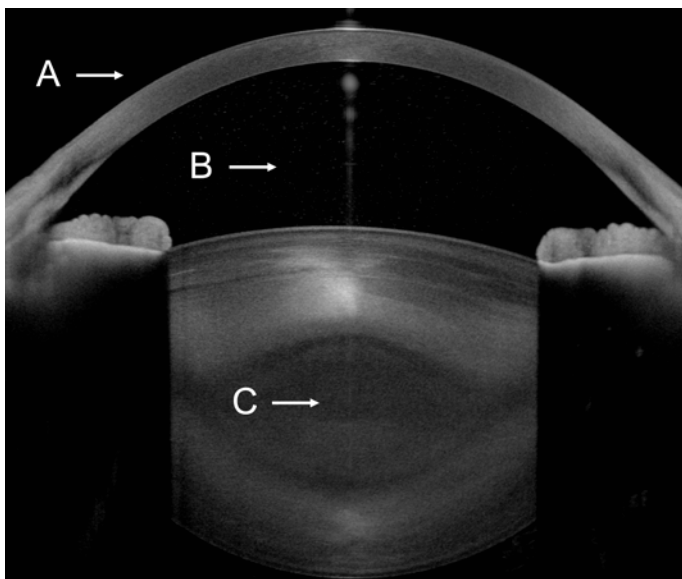


Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth



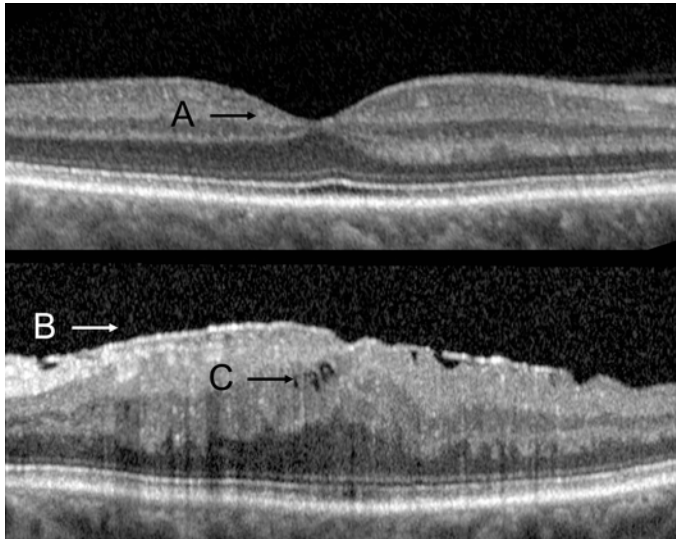
PD Dr. med. Timur M. Yildirim

Abbildung 1: Dünnschichtaufnahme des vorderen Augenabschnitts



Dünnschichtaufnahme eines vorderen Augenabschnitts mit Hornhaut (A), vorderer Augenkammer (B) und Augenlinse (C).

Abbildung 2: Dünnschichtaufnahme des hinteren Augenbereichs.



Oben ist ein gesundes Sehzentrum mit gesunder Einsenkung (A) dargestellt, unten ein Sehzentrum mit krankhaften Veränderungen im Sinne einer epiretinalen Membran (B) mit Flüssigkeitseinlagerungen (C).

Auges zu beurteilen und die Linsentrübung sichtbar zu machen. Unter einem speziellen Lichtstrahl können Augenärzte erkennen wie stark die Linse getrübt ist, und dabei auch andere Strukturen des Auges, wie die Hornhaut oder den Glaskörper, beurteilen.

Tiefere und detaillierte Einblicke in das menschliche Auge erlaubt die optische Kohärenztomographie, was für die Differentialdiagnostik und die Therapieplanung durch den Augenmediziner von entscheidender Bedeutung ist.

Die OCT ist eine hochmoderne Bildgebungstechnologie, die eine Darstellung des Auges mit einer Auflösung im Bereich von hundertstel Millimetern ermöglicht. Diese präzisen Bilder unterstützen den Ophthalmologen dabei, den Schweregrad des Grauen Stars zu beurteilen. Durch den Einsatz der OCT kann zuverlässig diagnostiziert werden, ob die Symptome tatsächlich vom Grauen Star herrühren und nicht von einer anderen Erkrankung. Zudem wird die Netzhaut detailliert untersucht, um Veränderungen wie eine altersbedingte Makuladegeneration (AMD) frühzeitig zu erkennen.

Um die für jeden Patienten individuell geeignete IOL auswählen zu können, ist die ergänzende Biometrie von größter Relevanz. Dieses Verfahren ermöglicht die exakte Vermessung des Auges, einschließlich der Hornhautgeometrie (Abb. 1). Diese Messungen sind essenziell, um die passende Kunstlinse auszuwählen, die die natürliche Linse ersetzen wird. Schon eine Abweichung von nur 1 mm in der Längenmessung des Auges kann zu einer Abweichung von bis zu 3 Dioptrien führen. Daher ist eine höchstpräzise Messung zwingend erforderlich. Ein trockenes Auge oder andere Störfaktoren können die Genauigkeit der Messung beeinträchtigen, weshalb die Patienten häufig angewiesen werden, vor der Untersuchung Augenpflegeprodukte zu verwenden. Dank kontinuierlicher Verbesserungen

der Messgeräte (wie z. B. der Einführung optischer Biometer) sind die heutigen Ergebnisse deutlich exakter als in der Vergangenheit.

Ausschluss anderer Erkrankungen

Neben der Biometrie ist es wichtig, andere Augenerkrankungen auszuschließen. Erkrankungen wie beispielsweise das Glaukom (umgangssprachlich „Grüner Star“) oder ein Makulaleiden, können ähnliche Symptome wie der Graue Star verursachen und auch die Ergebnisse der Operation beeinflussen.

Gerade im höheren Alter treten solche Begleiterkrankungen häufiger auf. Spezielle Bildgebungsverfahren (Abb. 2) und Augeninnendruckmessungen (Tonometrie) helfen dabei, ein umfassendes Bild vom Gesundheitszustand des Auges zu gewinnen.

Multimodale Bildgebungsplattformen bieten eine Vielzahl von Untersuchungsmöglichkeiten: Zu den wichtigsten Funktionen gehören Glaukom-Module, MultiColor-Module sowie OCT-Angiographie-Module. Diese Funktionen ermöglichen eine präzise und umfassende Analyse des hinteren Augenabschnitts, wodurch frühzeitige pathologische Veränderungen erkannt werden können. Ein entscheidender Vorteil der OCT ist, dass Erkrankungen der Netzhaut wie z. B. die altersbedingte Makuladegeneration, eine diabetische Retinopathie oder epiretinale Membranen frühzeitig diagnostiziert werden können. Dies ist besonders wichtig in der Vorbereitung auf eine Kataraktoperation, da Netzhauterkrankungen den postoperativen Seherfolg beeinflussen können. Durch eine frühzeitige Diagnose und entsprechende Behandlung können mögliche Komplikationen im Vorfeld vermieden werden. Ein weiteres Einsatzgebiet der OCT ist die Untersuchung des Sehnervenkopfs. Bei Patienten mit Verdacht auf Glaukom kann frühzeitig eine Schädigung der Nervenfaserschicht nachgewiesen werden. Die Kombination aus OCT-Bildgebung und modernen Softwareanalysetools erlaubt eine präzise Verlaufsbeobachtung und Therapieanpassung. Dank kontinuierlicher technischer Weiterentwicklungen werden OCT-Bilder heute mit noch höherer Auflösung und Bildstabilität erstellt. Diese Fortschritte verbessern nicht nur die Diagnostik, sondern auch die Präzision chirurgischer Eingriffe, indem sie eine noch genauere Planung und individuelle Anpassung der Behandlung ermöglichen. Zusammenfassend ergänzen fortschrittliche OCT-Technologien die klassischen Diagnostikinstrumente und bieten wertvolle Unterstützung bei der Planung und Durchführung von Kataraktoperationen, was die Patientensicherheit erhöht und die Qualität der chirurgischen Ergebnisse verbessert.

Die Kataraktoperation: High-Tech im Fokus

Vor einer Kataraktoperation müssen umfangreiche Untersuchungen durchgeführt werden, um die beste Behandlungsstrategie zu planen. Diese Vorberei-

tungen minimieren das Risiko von Komplikationen, ermöglichen eine realistische Einschätzung des bestmöglichen Ergebnisses und maximieren so die postoperative Sehleistung.

In der Vorbereitung auf eine Kataraktoperation ist das Vorderabschnitts-OCT von besonderer diagnostischer Relevanz. Diese multimodale Bildgebungsplattform ist speziell für den vorderen Augenabschnitt optimiert und bietet umfassende Analysemöglichkeiten. Die moderne Technologie kann die wichtigsten Biometriemessungen für die Planung von Kataraktoperationen liefern, einschließlich Hornhautanalyse, Vorderkammertiefe, Linsendicke und Achsenlänge. Selbst bei trüben Medien können mit optimierter Swept-Source-OCT-Technologie präzise Messungen und detailgetreue Darstellungen generiert werden. Ein herausragendes Merkmal des modernen Vorderabschnitts-OCTs ist die Berechnung der Gesamtbrechkraft der Hornhaut, die die Auswahl der geeigneten Kunstlinse erleichtert. Integrierte Kalkulatoren für sphärische, asphärische und torische Kunstlinsen vereinfachen die präoperativen Abläufe und unterstützen eine präzise Operationsplanung. Die hochauflösenden OCT-Bilder ermöglichen zudem eine visuelle Analyse des gesamten vorderen Augenabschnitts, was die Operationsplanung bei Katarakteingriffen nachhaltig verbessert.

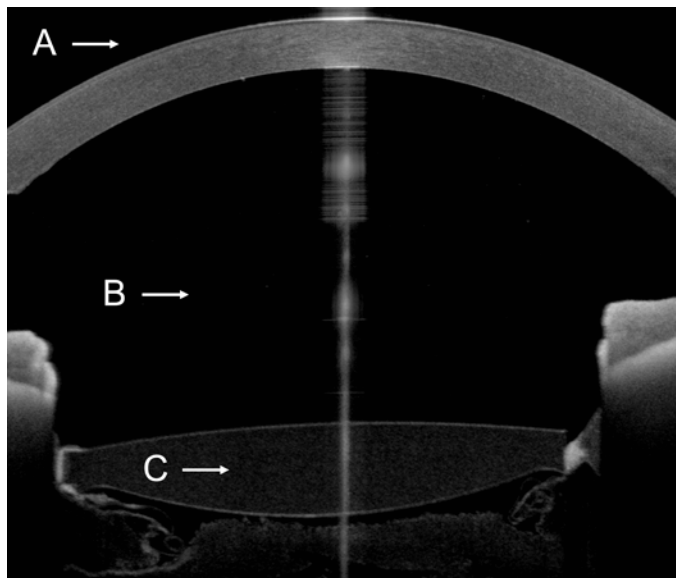
Bei der Kataraktoperation wird die trübe natürliche Linse entfernt und durch eine Kunstlinse ersetzt (Abb. 3). Es handelt sich um einen der häufigsten und sichersten Eingriffe in der Augenheilkunde weltweit.

Früher wurde die Biometrie mit der sogenannten A-Scan-Ultraschallsonde durchgeführt, die hinsichtlich der Genauigkeit deutlich hinter den heutigen Standards zurückblieb. Die aktuellen Technologien liefern hochauflösende Daten, die eine präzise Planung der Operation und eine exakte Vorhersage des Ergebnisses ermöglichen. In modernen Operationssälen kommen Mikrochirurgie und Laserunterstützung zum Einsatz, die den Eingriff noch sicherer und schonender machen. Die postoperative Sehkraft ist heute oft so gut, dass viele Patienten sogar anschließend auf ihre Brille verzichten können. Speziallinsen (z. B. Mehrstärkenlinsen oder Linsen zum Ausgleich einer Hornhautverkrümmung) können zusätzlich Fehlsichtigkeiten korrigieren und so die Lebensqualität der Patienten erheblich steigern.

Der Eingriff selbst dauert in der Regel nicht länger als 10 bis 20 Minuten und wird häufig ambulant durchgeführt. Dabei wird die getrübte Linse mit Hilfe von Ultraschall zerkleinert und abgesaugt (Phakoemulsifikation). Anschließend wird die Kunstlinse durch einen winzigen Schnitt eingesetzt. Dieser Schnitt ist selbstheilend, sodass in der Regel keine Nähte erforderlich sind.

Die Entwicklung dieser High-Tech-Methoden verdanken wir der intensiven Zusammenarbeit von Augenmediziner*innen, Wissenschaftler*innen und Industrie. Das Traditionsunternehmen „Heidelberg Enginee-

Abbildung 3: Dünnschichtaufnahme des vorderen Augenbereichs nach einer Kataraktoperation



Dünnschichtaufnahme eines vorderen Augenabschnitts mit Hornhaut (A), vorderer Augenkammer (B) und künstlicher Intraokularlinse. Die Kunstlinse ist deutlich dünner als die natürliche Augenlinse (vgl. Abbildung 1).

ring GmbH" ist seit Jahrzehnten in Forschung und Entwicklung marktführend. Das Unternehmen hat Technologien entwickelt, die weltweit in der Augenheilkunde eingesetzt werden. An der Universität Heidelberg wird aktiv an der Weiterentwicklung und Testung neuer Geräte gearbeitet, die die Diagnostik und Behandlung des Grauen Stars weiter optimieren. Die Einführung von KI-gestützten Algorithmen zur Bildauswertung ist ein weiterer Meilenstein, der die Präzision und Effizienz in der Diagnostik von Augenerkrankungen zukünftig noch weiter verbessern soll.

Fazit

Die Kataraktchirurgie hat sich in den letzten Jahrzehnten von einer passablen Behandlungsmöglichkeit zur Wiederherstellung der Sehkraft zu einer hochpräzisen, effektiven und vorhersagbaren Therapieoption entwickelt. Dank moderner Technologien wie der optischen Kohärenztomographie, exakter Augenvermessung und moderner Kunstlinsen können Patienten ausgezeichnete postoperative Ergebnisse erwarten. Eine umfassende Diagnostik bleibt der Schlüssel zum Erfolg – denn nur eine exakte Diagnose stellt sicher, dass nicht nur der Graue Star behandelt wird, sondern auch andere Erkrankungen erkannt und berücksichtigt werden. Der High-Tech-Workflow in der Kataraktchirurgie ist ein Beispiel dafür, wie technologische Innovationen die Augenheilkunde revolutionieren und den Patienten ein neues Leben mit voller Sehstärke ermöglichen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ PD Dr. med. Timur M. Yildirim, MHBA, FEBO
Prof. Dr. med. Gerd U. Auffarth, FEBO, FWCRS, Ärztlicher Direktor
Universitäts-Augenklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
69120 Heidelberg
www.klinikum.uni-heidelberg.de/kopf-klinik-zentrum/augenklinik

Am Universitätsklinikum Heidelberg arbeiten Grundlagenwissenschaftler und Kliniker an neuen Technologien, insbesondere im Bereich des Grauen Stars und der Intraokularlinsenforschung. Prof. Dr. Gerd U. Auffarth, Ärztlicher Direktor der Universitäts-Augenklinik Heidelberg, ist weltweit ausgezeichnete Expert*in auf dem Gebiet der Katarakt- und Refraktivchirurgie und wird seit Jahren in der jährlich erscheinenden „Power List“ der englischen Fachzeitschrift „The Ophthalmologist“ als einer der einflussreichsten Kliniker und Wissenschaftler im Bereich der Augenheilkunde gewürdigt.

Professor Dr. Gerd U. Auffarth ist seit 2011 Ärztlicher Direktor der Universitäts-Augenklinik Heidelberg und leitet zudem das International Vision Correction Research Center (IVCRC) und das David J. Apple Laboratory for Ocular Pathology. Beide Institutionen sind in Bezug auf Implantat- und Biomaterialforschung international anerkannt und führend.

Spastik nach Schlaganfall

Bei einem Schlaganfall handelt es sich um eine plötzlich auftretende Schädigung von Hirnarealen, die infolge eines Gefäßverschlusses (ischämischer Schlaganfall) oder durch eine Hirnblutung (hämorrhagischer Schlaganfall) entsteht. Das Risiko von Gefäßverschlüssen ist insbesondere bei arteriosklerotisch geschädigten Hals- oder Hirnschlagadern erhöht. Im Jahr 2022 waren deutschlandweit 1,82 % der Bevölkerung von einem Schlaganfall betroffen. Nach kardiologischen und onkologischen Erkrankungen ist der Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache in Deutschland und die häufigste Ursache für eine Langzeitbehinderung und Spastizität.

Einleitung

Man kann davon ausgehen, dass in Deutschland jährlich rund 270.000 Menschen einen Schlaganfall erleiden. In etwa 50 % der Fälle entwickelt sich bei den Überlebenden eine Spastik, die sich innerhalb von 3-5 Monaten nach dem Ereignis manifestiert. Schon wenige Wochen nach Auftreten der initialen Schlaganfallsymptomatik kommt es bei bis zu ¼ der betroffenen Patienten zu ersten Anzeichen einer spastischen Tonuserhöhung. Liegt das initiale Ereignis länger als 3 Monate zurück, beträgt die Prävalenz für das Auftreten einer Spastik bereits etwa 43 %. Das Ausmaß der Spastik, die Stärke der Tonuserhöhung und die damit verbundene Bedeutung für den Alltag der Betroffenen, die Beeinträchtigung der Lebensqualität und die Einbuße der Eigenständigkeit bzw. der Verlust der Unabhängigkeit, das Auftreten von Folgeerkrankungen wie Depressionen oder Schmerzen zeigen noch einmal deutlich auf, was Spastizität insgesamt bedeutet. Nahezu ¾ der überlebenden Schlaganfallpatienten, bei denen sich eine Spastik entwickelt, berichten über eine Beeinträchtigung der Lebensqualität, 4 von 10 Patienten beschreiben einen Verlust, zumindest aber eine deutliche Einschränkung der Unabhängigkeit, und eine ähnlich große Zahl gibt depressive Verstimmungszustände an (Abb. 1). Nur bei sehr wenigen Patienten nimmt die Spastik keinen oder keinen nennenswerten Einfluss auf die genannten Parameter.

Spastik: Verlust von Beweglichkeit und Lebensqualität

Unter Spastizität versteht man eine Tonuserhöhung der Muskulatur (Spasmus), die die Extremitäten in typische, nicht funktionelle Haltungsmuster zwingt. Eine Spastik wird durch komplexe Störungen des zentralen Nervensystems verursacht und beschreibt eine geschwindigkeitsabhängige Zunahme der Muskelspannung, bei der es durch Übererregbarkeit zu einer Steigerung der auf Rückenmarksebene

organisierten Muskeldehnungsreflexe kommt. Dies entsteht durch den Ausfall bzw. die Störung der in der Pyramidenbahn absteigenden hemmenden Kontrollmechanismen mit einer daraus resultierenden nicht kontrollierbaren Muskelaktivierung. Die dadurch ausgelösten unwillkürlichen Muskelkontraktionen von einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen führen über zunächst unwillkürliche Bewegungen zu Dauerkontraktionen mit Fehlhaltungen der betroffenen Extremitäten, zu Schmerzen und zu einer beträchtlichen Einschränkung in der Funktion. Je nachdem welche einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen betroffen sind, entwickeln sich unterschiedliche Muster im Bereich der oberen oder unteren Extremitäten. Im Bereich der Arme tritt am häufigsten ein Beugemuster auf, welches die Finger, die Handgelenke und die Ellenbeugemuskulatur betrifft, was auch Auswirkungen auf die Schultermuskulatur haben kann. Hier kommt es dann häufig zu einem Adduktionsmuster mit Heranpressen des Oberarms an den Brustkorb (Abb.2).

An den Beinen findet sich häufig ein Streckmuster mit einer Überstreckung der Knie- und Hüftgelenke und einer Streckung im oberen Sprunggelenk in Form eines Spitzfußes. Das bedeutet, dass die beim Menschen typischerweise von der Spastik betroffenen Muskeln der Schwerkraft entgegenwirken. In mehr als der Hälfte der von Spastik betroffenen Patienten entwickelt sich eine Beugespastik im Handgelenk, noch häufiger ist die Beugespastik im Ellbogengelenk. Insbesondere die Handfunktion, die für den Menschen von essentieller Bedeutung ist, ist häufig durch die spastische Tonuserhöhung beeinträchtigt (Abb.2).

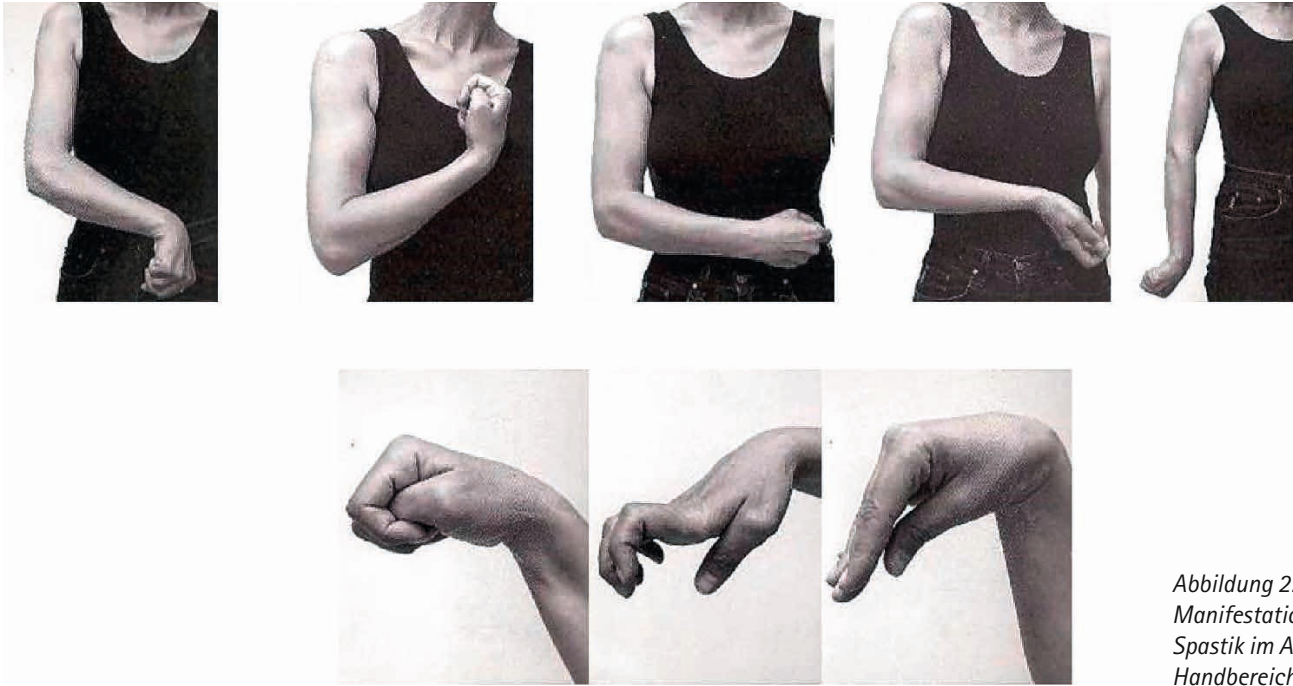
Die Muskulatur der oberen Extremitäten ist häufiger betroffen als die der Beine. Nicht nur, dass die spastische Tonuserhöhung einen gezielten Einsatz der Muskulatur und damit der Extremität verhindert, unbehandelt kommt es auch infolge der dauerhaften Tonuserhöhung zu einer Verkürzung der Muskeln und Sehnen und zu einem bindegewebigen Umbau mit einer dann fixen Fehlhaltung bzw. Fehlstellung

der betroffenen Extremitätenabschnitte. In den ersten 6 Monaten nach einem Schlaganfall entwickeln ¾ der Patienten im Bereich der von Spastik betroffenen Muskulatur Schmerzen wohingegen nur etwa 2 % der Schlaganfallpatienten ein Schmerzsyndrom ohne Erhöhung des Muskeltonus erleiden. Die Fehlhaltung und der erhöhte Muskeltonus erschweren dabei Restfunktionen der betroffenen Extremitäten, soweit diese nach dem Schlaganfall erhalten geblieben sind. Dabei werden folgende Formen je nach Lokalisation unterteilt: Monospastik (betroffen ist nur eine Extremität), Paraspastik (beide Beine sind betroffen), die Hemispastik beschreibt die Spastizität einer Körperhälfte, als Tetraspastik wird die Spastizität von vier Extremitäten definiert. Ist zudem

Körperfunktionsebene	Aktivitätsebene	Partizipationsebene
- Fehlstellung und verminderte Beweglichkeit von Gelenken - Schmerzen (Schmerzhafte) Muskelspasmen - Blockierung einer eigentlich erhaltenen, zur Spastik antagonistischen Muskelaktivität - Entwicklung von Kontrakturen und dauerhaften Gelenkfehlstellungen/Deformitäten	- Funktionelle motorische Einschränkungen - Schwierigkeiten bei Alltagsaktivitäten (z.B. Waschen, Anziehen, Essen, Toilettengang, Körperpflege, sexuelle Aktivität) - Probleme mit Körperhaltung und Mobilität	- Sozialer Rückzug durch stigmatisierende Fehlhaltung - Auswirkung auf das Ausfüllen von Rollenfunktionen z.B. als Partner oder Elternteil - Auswirkung auf Berufstätigkeit - Soziale Isolation – aufgrund eingeschränkter Mobilität

Abbildung 1: Folgen von Spastizität

Modifiziert nach International classification of functioning, disability and health: ICF World Health Organisation 2001; <https://www.rehadat-icf.de>



*Abbildung 2:
Manifestationen von
Spastik im Arm- und
Handbereich*

auch die Hals- und Rumpfmuskulatur betroffen, spricht man von einer spastischen Tetraparese.

Die frühzeitige Erfassung einer sich entwickelnden Spastik und einer daraus resultierenden Behandlung sind entscheidend für den Erhalt der Selbstständigkeit und der Lebenszufriedenheit der Betroffenen. Die Diagnostik erfolgt durch klinische Untersuchungen und ein allgemeinverändertes Assessment, welches sich nicht nur zur initialen Beschreibung der Tonuserhöhung, sondern auch zur Beurteilung im Verlauf der Behandlung eignet. Es existieren unterschiedliche Skalen anhand derer einerseits die Einschätzung des spastischen Muskeltonus (Ashworth-Skala, modifizierte Ashworth-Skala) oder die modifizierte Tardieu-Skala, mit der es zuverlässig möglich ist, eine Kontraktur bzw. eine Muskelverspannung von einer Spastik zu unterscheiden. Bei all diesen Skalen handelt es sich jedoch nur um beschreibende Instrumente, die keine Aussage über die Funktionseinbuße der betroffenen Extremität ermöglichen. Um hier vergleichbare Instrumente zu haben ist beispielsweise die Überprüfung der Selbstversorgung über eine Erfassung der Einschränkungen erforderlich.

Nicht jeder Schlaganfallpatient entwickelt eine Spastik. Risikofaktoren sind ein hoher Schweregrad der Lähmung, eine Gefühlsstörung, ein grundsätzlich erhöhter Muskeltonus und eine relevante Einschränkung in der Alltagsbewältigung.

Ein Assessmentsystem zur Risikoklassifizierung der Entwicklung einer Spastik nach Schlaganfall kann das sogenannte „Ampelsystem“ sein, welches sich bereits in der Primärversorgung eignet, um eine Tonuserhöhung zu erfassen (Lee JI et al. Nervenarzt 95,133-140 (2024), <https://doi.org/10.1007/s00115-023-01571-8>).

Therapieoptionen

Das Ampelsystem als Assessment zur Erfassung einer beginnenden Spastik sollte auch dazu genutzt werden, den Patienten frühzeitig an geeignete Fachärzte zu vermitteln, die sich auf die Behandlung spastischer Syndrome spezialisiert haben.

Steht die Ampel auf grün, bedeutet das, dass der Muskeltonus im Bereich der betroffenen Extremität zum Zeitpunkt der Beurteilung nicht erhöht ist, aber einer regelmäßigen Überwachung bedarf. Innerhalb von 3-6 Monaten sollte eine erneute Beurteilung erfolgen. In diesem Fall sind nur die allgemeinen ergo- und physiotherapeutischen Behandlungen sowie Selbstübungsprogramme notwendig. Springt

die Ampel auf gelb, liegt bereits ein leicht erhöhter Muskeltonus mit Auswirkung auf einen oder mehreren Gelenke vor und es treten in der betroffenen Extremität unwillkürliche Muskelbewegungen auf. Dies geht oftmals in Kombination mit einer Schwäche der Extremitäten und einer Störung der sensorischen Funktionen, mit Schwierigkeiten bei aktiven Bewegungen und Einschränkung der Alltagskompetenz einher. Häufig finden sich in der bildgebenden Diagnostik Schädigungen in den absteigenden corticospinalen Bahnen. In diesen Fällen ist die Vorstellung des Patienten bei Medizinern mit einer besonderen Expertise in der Behandlung spastischer Bewegungsstörungen erforderlich. Neben der physikalischen Behandlung ist hier zu überlegen, inwieweit zusätzliche Interventionen notwendig sind.

Rot bedeutet eine deutliche Erhöhung des Muskeltonus mit minimalem Widerstand am Ende des Bewegungsausmaßes (> oder = MAS 2). Häufig bestehen stärkere Einschränkungen sensomotorischer Funktionen mit einer Abnahme der Oberflächensensibilität, motorische Dysfunktionen, aber auch eine Störung der Tiefensensibilität. In diesen Fällen sollte der Patient umgehend an ein spezialisiertes Zentrum zur Therapie weitergeleitet werden.

Bei einigen Patienten tritt die spastische Tonuserhöhung bereits im Rahmen der akutmedizinischen Versorgung des Schlaganfalls auf. Aus der weiter oben beschriebenen Zeitskala ergibt sich allerdings, dass die meisten Patienten nach der Erstversorgung aus der Klinik entlassen wurden und folglich die Spastik im ambulanten Sektor diagnostiziert und behandelt wird. Neben den Ärzten kommt hier den Ergo- und Physiotherapeuten eine besondere Bedeutung zu, denn diese haben häufiger engeren Kontakt zu den Betroffenen und können in der Regel sehr präzise Aussagen über die jeweilige Tonuserhöhung machen. In der Praxis zeigt sich jedoch, dass den nicht-medikamentösen Therapieansätzen zwar eine große Bedeutung zukommt, allerdings zeigt sich genauso, dass ein großer Teil der Therapiezeit für die reine Tonusregulation verlorengeht



Dr. med. Jürgen Hamacher

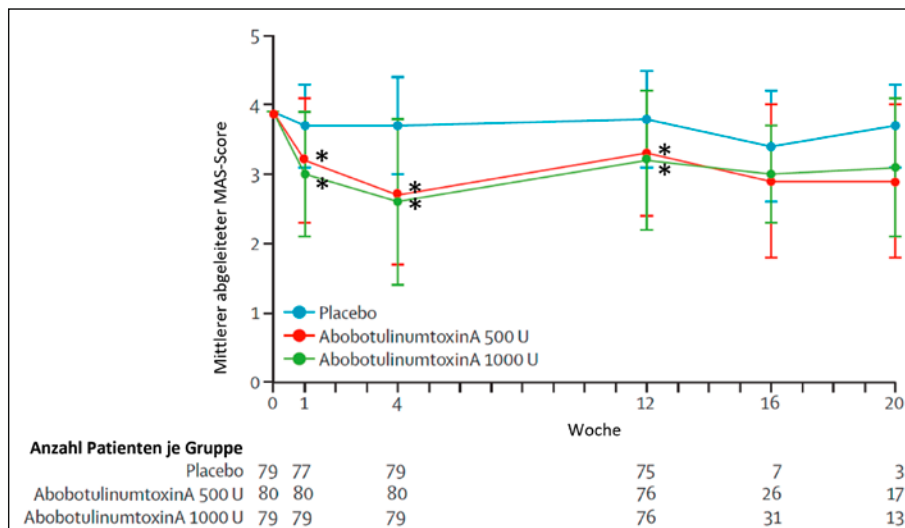


Abbildung 3: Abnahme des Muskeltonus bei Armspastik

Modifiziert nach Gracies JM et al. Lancet Neurol. 2015;14(10):992-1001

und darüber hinaus, die Tonuserhöhung und die Fehlstellungen, der Schmerz und die Funktionseinschränkungen bereits kurze Zeit nach der Physiotherapie wieder einsetzen.

Hier sind dann medikamentöse Verfahren wie lokale Botulinumtoxin A-Injektionen indiziert, die zu einer zuverlässigen und längerfristigen Tonussenkung führen (Abb. 3). Die aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien zur Behandlung der Spastik nach Schlaganfall sehen hier den Einsatz von Botulinumtoxin als notwendige Maßnahme an. Primäre Behandlungsziele bei Spastizität nach Schlaganfall sind aktive und passive Funktionen, Schmerztherapie, Mobilität und unwillkürliche Bewegung. 80 % der primären Behandlungsziele konnten in Beobachtungsstudien durch den Einsatz von Botulinumtoxin A erreicht werden.

In Deutschland wird längst nicht allen Patienten mit Spastik nach Schlaganfall eine adäquate und Leitlinien-konforme Behandlung zuteil. Insbesondere die evidenzbasierten medikamentösen Behandlungsverfahren wie die lokale Therapie mit Botulinumtoxin A sind hierzulande deutlich zu wenig berücksichtigt. Eine 2017 in der Zeitschrift „Der Nervenarzt“ veröffentlichte Studie ergab im Rahmen einer postalischen Befragung mit einer Rücklaufquote von 37 %, dass mehr als die Hälfte (59 %) der befragten Ärzte noch nie Botulinumtoxin genutzt bzw. verabreicht hatten. Der Großteil der Befragten gab an, keine praktische Erfahrung mit Botulinumtoxin zu haben. Nach wie vor wird nur eine Minderheit der Patienten, die nach einem Schlaganfall an einer Spastik leiden, entsprechend der medizinischen Empfehlungen mit einer Injektionstherapie mit Botulinumtoxin behandelt. Der Einsatz von Botulinumtoxin ermöglicht eine lokale Reduktion des spastisch

erhöhten Muskeltonus in den betroffenen Segmenten. Die Behandlung muss allerdings erlernt und fachkompetent durchgeführt werden. Eine systemische Wirkung bzw. Nebenwirkung ist bei dieser lokalen Therapieform nicht zu erwarten. Zudem ist es durch eine entsprechende Anpassung der Botulinumtoxin-Dosis möglich, nicht nur den Tonus generell zu senken, sondern diesen gewissermaßen zu regulieren, um eine Restfunktion in der betroffenen Extremität zu erhalten oder zu verbessern.

Von besonderer Relevanz ist eine frühzeitig eingeleitete effektive Behandlung, um dem Risiko von zusätzlichen Komplikationen wie z. B. dem Auftreten von Schmerzen, Kontrakturen oder Hautläsionen im Vorfeld therapeutisch zu begegnen. Botulinumtoxin A wirkt lokal, es finden sich keine systemischen Nebenwirkungen und der Effekt ist in gewissem Umfang zielgerichtet steuerbar. Die Anwendung ist unter Verwendung von anatomischen Landmarks wie sie beispielsweise im SMART-Konzept zum Einsatz kommen (www.smart-muskelkonzept.de und www.spastik-app.de/online-training-botulinumtoxin) schnell zu erlernen und ist nicht an spezielle Einrichtungen oder Zentren gebunden.

Zur systemischen Therapie der Spastizität stehen unterschiedliche Medikamente zur Verfügung, die jedoch u. U. mit Nebenwirkungen behaftet sein können (z. B. ein GABA-B-Agonist, Tizanidin aus der Gruppe der Alpha-2-Agonisten, das zentral wirksame Muskelrelaxanz Tolperison sowie das myotrope Muskelrelaxanz Dantrolen). Der Einsatz der genannten Pharmaka in der Behandlung des spastischen Syndroms nach stattgehabtem Schlaganfall ist nicht immer unproblematisch. So scheint es unter der Behandlung mit GABA-Agonisten zu einer verminderten Reorganisation zu kommen. Darüber hinaus führt die Behandlung mit systemisch wirksamen Pharmaka zu einer Sedierung und die Medikamente wirken nicht nur an den von Spastik betroffenen Extremitäten, sondern entfalten ihre Wirkung im gesamten Körper. Hinzu kommt die Gefahr von Schläfrigkeit, Depression und Müdigkeit unter dem Einsatz von GABA-Agonisten, was mit einer Zunahme der Gangunsicherheit und gegebenenfalls mit Sturzneigung assoziiert sein kann.

Fazit

Aus rehabilitationsmedizinischer Sicht ist eine rasche und zuverlässige Diagnostik von Spastizität nach Schlaganfällen und eine zeitnahe multidisziplinäre Behandlung von großer therapeutischer Relevanz. Neben der etablierten Bewegungstherapie durch Ergo- und Physiotherapeuten muss bei den meisten Patienten eine zusätzliche medikamentöse Behandlung mit möglichst effektiver Wirkung hinsichtlich der Zielpunkte Lebensqualität, Schmerzreduktion und Funktionsfähigkeit eingeleitet werden. Botulinumtoxin A sollte hier als in internationalen und nationalen Leitlinien empfohlene Medikation bevorzugt zum Einsatz kommen. Die aktuelle Versorgungslage wird nicht allen Patienten gerecht. Die meisten (niedergelassenen) Mediziner gaben in einer Umfrage an, keine praktischen Erfahrungen mit Botulinumtoxin zu haben. Jeder Arzt kann den Umgang mit Botulinumtoxin erlernen. Dazu bieten sich für jeden Mediziner einfache und überschaubare Injektionsalgorithmen an, die nicht nur schnell und ohne Hilfsmittel erlernt werden können, sondern zudem nicht an spezialisierte Zentren gebunden in der eigenen Praxis umgesetzt werden können.

Literatur:

- M.A. Busch · A. Schienkiewitz · E. Nowossadeck · A. Gößwald: Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut, Berlin
- Prävalenz des Schlaganfalls bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland
- Wissel J, Verrier M, Simpson DM, et al. Post-stroke spasticity: predictors of early development and considerations for therapeutic intervention. PM R 2015; 7(1): 60-7.

Informationen

■ Dr. med. Jürgen Hamacher
Oberarzt Klinik für Neurologie
Behandlungsschwerpunkte:
Spastik und Bewegungsstörungen
MEDICLIN Fachklinik Rhein/Ruhr
Auf der Rotsch 2
45219 Essen
www.fachklinik-rheinruhr.de

■ Weitere Informationen:
www.schlaganfall-hilfe.de

Die latente Tuberkulose: Relevanz einer frühzeitigen Diagnostik

Die Tuberkulose ist eine seit Jahrtausenden bekannte und heutzutage meldepflichtige Infektionskrankheit, die durch Bakterien des *Mycobacterium-tuberculosis*-Komplexes ausgelöst wird. Die Erkrankung kann jedes Organ betreffen, manifestiert sich jedoch hauptsächlich in der Lunge. Obwohl Robert Koch bereits 1882 den Erreger der Tuberkulose identifizierte und seit mehr als 70 Jahren wirksame Medikamente zur Verfügung stehen, ist die Tuberkulose weltweit unverändert die häufigste Infektionskrankheit. Dennoch wird eine mögliche Infektion mit dem *Mycobacterium tuberculosis* auch in Deutschland häufig differentialdiagnostisch nicht bedacht.

Einleitung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) geht aktuell davon aus, dass weltweit jährlich ca. 11 Millionen Menschen an einer Tuberkulose (TB) erkranken und in 2023 1,25 Millionen Menschen an einer Tuberkulose verstorben sind, darunter 161.000 mit einer HIV-Co-Infektion. Laut WHO ist ein Viertel der Weltbevölkerung mit Tuberkulose infiziert, ohne an Tuberkulose erkrankt zu sein (latente tuberkulöse Infektion). Von diesem latent-infizierten Viertel der Weltbevölkerung, dass mit dem Tuberkuloseerreger, dem *Mycobacterium tuberculosis*, infiziert ist und diesen in sich trägt, werden während ihres Lebens 5-10% an einer manifesten Tuberkulose erkranken, d. h., die bis dahin latente Infektion kommt zum Ausbruch.

Wann sich die Erkrankung akut manifestiert, ist nicht vorhersagbar. Die Inkubationszeit beträgt in der Regel mindestens 6 Monate, kann aber auch mehrere Jahrzehnte betragen. So hat eine Untersuchung aus den Niederlanden bei Migranten aus Tuberkulose-Hochinzidenzländern gezeigt, dass diese lediglich zu 22% in den ersten zwei Jahren ihres Aufenthaltes im Land erkrankten, weitere 23% in den folgenden 3 Jahren, aber mehr als die Hälfte der Erkrankungen traten erst nach 5 Jahren mit einer Latenz von bis zu 50 Jahren auf. Das Nichtvorliegen einer Tuberkulose nach Kontakt mit einem Tuberkulosekranken bzw. nach Einwanderung aus einem Hochinzidenzland bedeutet somit nicht, dass nicht auch noch Jahre später eine Tuberkulose auftreten kann.

Während die Tuberkulose weltweit, insbesondere in Osteuropa und Afrika, weitverbreitet ist, nimmt die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland im langjährigen Trend (unterbrochen von Einwanderungswellen) ab. Zuletzt wurden nur noch zwischen 4000 und 4500 Fälle jährlich gemeldet. Allerdings beobachtet das Robert Koch-Institut (RKI) in den letzten Jahren eine Veränderung der betroffenen Personengruppen: Während früher die Hälfte der Tuberkuloseerkrankungen im Ausland erworben wurden, werden inzwischen drei Viertel aller Fälle von aktiver Tuberkulose in Deutschland bei Menschen mit Migrationshintergrund diagnostiziert.



Röntgenaufnahme einer Lungen-tuberkulose

Diagnostik einer aktiven Tuberkulose

Die Diagnostik einer Tuberkulose basiert auf dem Nachweis des Erregers im Sputum, Bronchialsekret oder anderen Proben mittels Direktanfärbung, Kultur oder Polymerase-Kettenreaktion (polymerase chain reaction, PCR). Jede vierte Tuberkulose in Deutschland betrifft nicht die Lunge, ist also extrapulmonal z. B. in Form einer Lymphknoten- oder Knochentuberkulose, und entzieht sich damit einer Sputumdiagnostik als klassischem Nachweis.

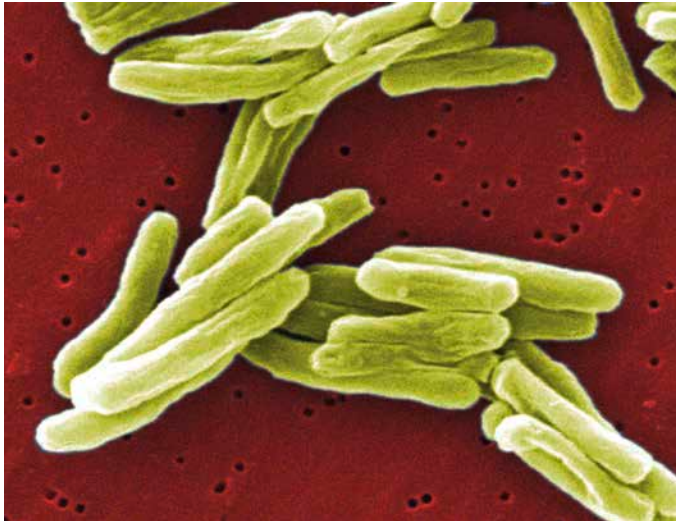
Bei der Lungentuberkulose liegt in jedem sechsten Fall eine geschlossene, nicht ansteckungsfähige Lungentuberkulose vor, sodass die klassische Diagnostik aus Sputum oder Bronchialsekret in der Regel ohne Befund bleiben wird, da die Erreger eingekapselt sind. 64% aller aktuellen Tuberkulosefälle zeigen in Sputum oder Bronchialsekret einen Bakterienbefund, sind also ansteckungsfähig.

Das größte Problem der Tuberkulosedagnostik in Deutschland liegt allerdings weniger an den Schwierigkeiten der Diagnostik als daran, dass mit abnehmender Zahl an Tuberkulosekranken in der



Dr. med. Peter Witte

Mycobacterium tuberculosis



Ärztenschaft das Wissen um diese Erkrankung abnimmt und häufig nicht primär an eine Tuberkulose gedacht wird. Die unspezifischen Symptome wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsabnahme lassen z. B. an eine maligne Erkrankung oder andere gängige Diagnosen denken. Viele Tuberkulosekranke erhalten erst nach einer Odyssee von Arzt zu Arzt die korrekte Diagnose. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass zwischen dem ersten Auftreten von Symptomen und der Diagnosestellung einer Tuberkulose mehrere Wochen, im Mittel 93 Tage, vergingen. Dabei waren die Verzögerungen teilweise patientenseitig, aber auch auf Seiten der konsultierten Ärzte zu beklagen. Wichtig ist daher initial die Tuberkulose in die Differentialdiagnostik aufzunehmen, insbesondere bei Menschen mit auch länger zurückliegendem Migrationshintergrund aus Hochinzidenzländern. Denn gerade in der letzten Phase vor der Diagnosestellung ist der Patient mit einer Lungentuberkulose hochinfektiös, weshalb eine rasche und sichere Diagnostik nicht nur für den Infizierten, sondern auch für sein gesamtes Umfeld wichtig ist.

Die Diagnostik einer manifesten Tuberkulose wurde in der 1. Ausgabe 2025 von Forum Sanitas (www.forum-sanitas.com/downloads/) bereits umfangreich dargestellt. Neben der organspezifischen Diagnostik (Röntgenbild oder Computertomographie des Thorax kombiniert mit endoskopischen Untersuchungen) sind zur Tuberkulose-Diagnostik spezifische Laboruntersuchungen unerlässlich. Klassisch ist hier der Tuberkulin-Hauttest nach Mendel-Mantoux. Seit ca. 20 Jahren steht darüber hinaus mit dem Interferon-Gamma-Test (IGRA) ein Bluttest zur Verfügung. Beide Tests beruhen auf einer immunologischen Reaktion auf den Kontakt mit *M. tuberculosis*. Zur Diagnostik einer aktiven Tuberkulose sind beide Tests allerdings nur beschränkt geeignet, da sie gerade bei einer aktiven Tuberkulose erst nach 6-8 Wochen zuverlässige Ergebnisse liefern, und der IGRA zudem in 15 bis 20% der Fälle ein falsch-negatives Ergebnis bei manifester aktiver Tuberkulose zeigt. Daher schließt ein negativer Test eine aktive Tuberkulose nicht aus!

Diagnostik der latenten Tuberkulose-Infektion

Eine latente Tuberkuloseinfektion (LTBI) bedeutet, dass der betroffene Mensch zwar mit *M. tuberculosis* Kontakt hatte und dieses aufgenommen hat, die Tuberkulose aber (noch) nicht zum Ausbruch gekommen ist. Das gilt, wie weiter oben beschrieben, für 90 bis 95% aller betroffenen infizierten Kontaktpersonen. Die Diagnose einer LTBI geschieht ausschließlich in vitro durch immunologische Tests in Form des IGRA oder in vivo durch den Tuberkulin-Hauttest. Bei positivem Testergebnis muss immer eine aktive Tuberkulose ausgeschlossen werden. Der Tuberkulin-Hauttest wird streng intrakutan angelegt. Das Testergebnis ist eine Induration an der Injektionsstelle, die sich üblicherweise auf der Unterarminnenseite befindet, welche nach 48 bis 72 h abgelesen wird. Eine vorausgegangene BCG-Impfung (intrakutane Lebendimpfung mit dem attenuierten Bakterium *Bacillus Calmette-Guérin*) oder nicht-tuberkulöse Mykobakterien führen zu einem falsch-positiven Testergebnis. Für den IGRA wird aus einer Blutprobe eine Immunreaktion bestimmt.

Ende 2024 hat die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) eine positive Empfehlung für einen neuen Tuberkulose-Hauttest (SIILTIBCY®) abgegeben, der eine Kombination aus beiden Verfahren darstellt. Der neue Hauttest ermöglicht eine spezifischere Detektion einer LTBI bei Kindern und Erwachsenen. Der SIILTIBCY®-Hauttest verwendet ESAT-6 und CFP-10 als Antigene und kann dadurch eine vergleichbare Spezifität erreichen wie die Bluttest-basierten IGRAs. In mehreren Phase-3-Studien in Afrika und Europa konnte bei über 2500 Probanden die Sicherheit und Wirksamkeit ermittelt werden (www.dzk-tuberkulose.de/positives-votum-der-ema-fuer-neuen-tuberkulose-hauttest-siiltibcy/).

Beim SIILTIBCY® werden wie beim Tuberkulin-Hauttest 0,1 ml Substanz intradermal injiziert und nach 48 bis 72 h abgelesen. Ist die dann vorhandene Verhärtung größer oder gleich 5 mm so ist das Testergebnis positiv. Das Testverfahren ist zugelassen ab dem 28. Lebensstag, kann also auch bei Kleinkindern, bei denen eine Blutentnahme schwierig ist, angewendet werden. Anders als beim etablierten Tuberkulin-Hauttest beeinflusst eine BCG-Impfung das Ergebnis nicht. Auch dieser Test sollte erst 6 bis 8 Wochen nach der Exposition gegen *M. tuberculosis* durchgeführt werden. Wie der IGRA und der altbewährte Hauttest ist auch SIILTIBCY® kein eigenständiges Instrument zur Diagnose einer aktiven Tuberkulose-Erkrankung, sondern dient primär zum Nachweis der Infektion.

Bewertung der Untersuchungsverfahren

Tuberkulin-Hauttest und SIILTIBCY® haben gegenüber dem IGRA den Vorteil, dass sie intracutan angelegt werden, kostengünstiger sind und keine Blutentnahme erfordern. Dies kann insbesondere

bei kleinen Kindern oder schwierigen Venenverhältnissen von Vorteil sein. Nachteilig gegenüber dem IGRA ist bei beiden Intracutan-Verfahren, dass die korrekte Testanlage geschult sein muss. Auch das Ablesen der Intracutan-Tests erfordert etwas Übung, da nicht das Erythem, sondern die Knötchen gemessen werden. Weiterhin ist bei den Intracutantests eine Ablesung notwendig, welche entweder über den Arzt oder über eine speziell für den SIILTIBCY® entwickelte APP erfolgen kann (derzeit noch nicht verfügbar).

Allen Testverfahren gemeinsam ist, dass sie zur Diagnostik einer aktiven Tuberkulose nur eingeschränkt geeignet sind. Weiterhin müssen sie mit sogenannten „Cut-off-Werten“ arbeiten, also Grenzwerten, ab denen ein Ergebnis als positiv gilt. Werden diese Cut-off-Werte zu niedrig angesetzt, erhalten zu viele gesunde Testpersonen ein falsch-positives Ergebnis und gelten als Tuberkulose infiziert, wird der Wert zu hoch angesetzt, gelten zu viele Infizierte im Test als negativ. Dies führt dazu, dass die Sensitivität der beschriebenen Testverfahren, also die Fähigkeit eines Tests einen Infizierten als positiv zu ermitteln, bei ca. 80% liegt, aber keine vollständige Sicherheit erreichen kann. Die Testverfahren erzielten in Studien vergleichbare Sensitivitäten, wobei durchschnittlich jeder 5. Patient fälschlicherweise ein negatives Testergebnis erhielt. Dies bestätigt die Aussage, dass die genannten Testverfahren nicht geeignet sind, um sicher und zuverlässig eine aktive Tuberkulose auszuschließen. Wichtiger für die praktische Anwendung zur Diagnose einer Infektion bzw. LTBI ist aber die Frage der Spezifität, also ob jemand der nicht infiziert ist, ein negatives Testergebnis erhält. Diese Frage spielt gerade bei Untersuchungen im familiären Umfeld durch die Gesundheitsämter oder im beruflichen Kontakt durch die Arbeitsmedizin eine wichtige Rolle. Hierbei zeigte sich, dass sowohl der IGRA als auch das neue Testverfahren SIILTIBCY® mit einer über 90%-igen Spezifität eine Tuberkuloseinfektion ausschließen konnten.

Vorgehen bei positivem Testergebnis

Fällt eines der genannten Tuberkulose-Testverfahren positiv aus, ist bei der betroffenen Person eine aktive Tuberkulose soweit möglich diagnostisch auszuschließen. Im Anschluss stellt sich die Frage, ob eine Chemo-Prävention mittels eines Antituberkulotikums über 4 oder 9 Monate sinnvoll ist. Für diese Entscheidung ist der sogenannte „positive prädiktive Wert“ heranzuziehen, welcher neben der beschriebenen Spezifität und Sensitivität auch die Prävalenz, also die Häufigkeit der Infektion in der Population, einbezieht und daraus eine Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Vorliegen einer Infektion mit *M. tuberculosis* errechnet. So ist beispielsweise bei einer Sensitivität und Spezifität für den Tuberkulin-Hauttest von 85% bei engen Kontaktpersonen davon auszugehen, dass diese zu 71% tatsächlich infiziert sind. In einer Gruppe ohne nachweisbaren Tuberkulose-Kontakt würde



die Prävalenz auf 1% und der prädiktive Wert auf 6% fallen, das heißt, bei 94% der positiv getesteten Personen läge keine LTBI vor. Auf eine präventive Chemotherapie kann dann verzichtet werden. Bei positivem Ausfall eines der Tests und Kontakt zu ansteckungsfähiger Lungentuberkulose besteht die Indikation für eine präventive Therapie, gleiches gilt für Patienten, die mit TNF-Inhibitoren oder anderen Biologika-Therapien behandelt werden müssen. Offen ist derzeit noch die Bewertung für Menschen aus Tuberkulose-Hochinzidenzländern mit einem positiven Test.

Für die Therapie der LTBI liegen Schemata als Monotherapie mit Isonicotinsäurehydrazid (INH) über 9 Monate oder Rifampizin über 4 Monate sowie Kombinations-Therapien über 3 bis 4 Monate vor. Kürzere Therapien erhöhen hier nachweisbar die Compliance. Nach der aktuellen Studienlage kann man nach einer präventiven LTBI-Therapie von einer langjährigen Schutzwirkung ausgehen.

Fazit und Ausblick

Tuberkulose ist weiterhin die weltweit häufigste zum Tode führende Infektionskrankheit. Gerade im Zuge der aktuellen Migration aus Hochinzidenzländern sollte die Tuberkulose von Ärzten differentialdiagnostisch mehr bedacht werden. Weiterhin ist ein Basiswissen zur Erkrankung, Diagnostik und Therapie wichtig. Neben den radiologischen und interventionellen diagnostischen Verfahren stehen mit dem altbekannten Tuberkulin-Hauttest und dem Interferon-Bluttest zwei etablierte Verfahren zur Verfügung. Mit dem SIILTIBCY®-Hauttest wurde in diesem Jahr ein neues Testverfahren eingeführt, das sich kostengünstiger als IGRA und diagnostisch sicherer als der Tuberkulin-Hauttest präsentiert. Damit ist eine Testung von größeren Kontaktpersonengruppen wie in der Arbeitsmedizin, in Gesundheitsämtern oder im familiären und beruflichen Umfeld möglich und umsetzbar. Mithilfe der beschriebenen Verfahren kann eine latente Tuberkulose-Infektion sicher diagnostiziert werden, für den Ausschluss eines Tuberkuloseverdachts genügen diese Testverfahren nicht.

Informationen

■ **Dr. med. Peter Witte**
Direktor des Instituts für Krankenhaushygiene Johannes Wesling Klinikum Minden
Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum
Hans-Nolte-Straße 1
32429 Minden
www.muehlenkreiskliniken.de/johannes-wesling-klinikum-minden/hygiene

■ **Präsidiumsmitglied des Deutschen Zentralkomitees zur Bekämpfung der Tuberkulose DZK – Deutsches Zentralkomitee zur Bekämpfung der Tuberkulose e.V.**
Walterhöferstr. 11, Haus Q
14165 Berlin
www.dzk-tuberkulose.de

Handbuch Tuberkulose für Fachkräfte in Gesundheitsämtern



www.akademie-oegw.de/aktuell/detail/tuberkulose-handbuch-in-ueberarbeiteter-auflage-erschieden

Therapiemanagement der atopischen Dermatitis im Kindesalter

Bedeutung einer frühzeitigen Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren

Die atopische Dermatitis (AD) oder das atopische Ekzem (umgangssprachlich auch als Neurodermitis) bezeichnet, zählt zu den häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen im Kindesalter und wird dem atopischen Formenkreis zugeordnet. Die Pathogenese ist noch nicht vollständig geklärt. Bislang geht man von einem multifaktoriellen Geschehen aus. Eine genetische Disposition ist grundsätzlich vorhanden. Neuere Erkenntnisse zeigen, dass bei der atopischen Dermatitis die natürliche Barrierefunktion der Haut gestört ist. Es konnten Gendefekte identifiziert werden, die dazu führen, dass wichtige Strukturproteine in der Haut fehlen. Die Erkrankung verläuft schubförmig. Die Prädispositionsstellen der Hauterscheinungen sind abhängig vom Lebensalter.

Einleitung

Nach aktuellen Erhebungen sind etwa 10–15 % aller Kinder in Deutschland zumindest zeitweise betroffen, wenngleich die Prävalenzangaben je nach Studie und Region leicht variieren (1). Bei den betroffenen Kindern steht zumeist ein quälender Pruritus (Juckreiz) im Vordergrund, der das zentrale Merkmal der atopischen Dermatitis darstellt. Insbesondere nächtliche Pruritusattacken erschweren den Schlaf der Kinder und wirken sich dadurch auch auf das Wohlbefinden der ganzen Familie aus. Häufig klagen Eltern über ein unruhiges Schlafverhalten ihrer Kinder mit mehrfachen nächtlichen Unterbrechungen, was wiederum zu einem Teufelskreis aus Müdigkeit, Gereiztheit und vermehrtem Kratzen führt. Neben dem Schlafmangel leiden viele Kinder unter einem deutlichen Verlust an Lebensqualität. Die kleinen Patienten vermeiden Körperkontakte, sind in ihrer Freizeitgestaltung eingeschränkt und werden aufgrund von oftmals auffälligen Ekzemarealen nicht selten mit Stigmatisierung konfrontiert. Die atopische Dermatitis beginnt oft in den ersten beiden Lebensjahren, was auf die hohe Sensibilität der kindlichen Hautbarriere hinweist. Bei einem Teil der betroffenen Kinder „verwächst“ sich die Hauterkrankung mit zunehmendem Alter, bei anderen verläuft die Erkrankung chronisch-rezidivierend mit wiederkehrenden Schüben und symptomfreien Intervallen. Die Hautbarriere ist dabei dauerhaft gestört und benötigt eine konsequente pflegerische und entzündungshemmende Therapie, um aufkeimende Ekzeme so früh und so mild wie möglich zu kontrollieren. Die S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“

betont, dass frühzeitige und adäquate Behandlungsmaßnahmen, darunter die regelmäßige Basistherapie mit Emollienzen und frühzeitige anti-entzündliche Externa, entscheidend sind, um den Verlauf günstig zu beeinflussen und schwereren Schüben sowie möglichen Komplikationen vorzubeugen (1). Besonders an den aufgekratzten Hautläsionen besteht durch den Barrieredefekt die Gefahr von Infektionen. Risse in der Epithelschicht erleichtern Pilzen wie Dermatophyten und Hefen sowie Bakterien und Viren das Eindringen in die Haut. Individuell unterschiedli-

che Triggerfaktoren (Umweltallergene, Chemikalien, Kunstfasern oder Inhaltsstoffe in Nahrungsmitteln) können eine akute Verschlechterung bzw. einen Krankheitsschub auslösen.

Der folgende Artikel beleuchtet aktuelle Empfehlungen aus der S3-Leitlinie zum Management der atopischen Dermatitis im Kindesalter, wobei der Fokus auf der topischen Behandlung und dem Stufenschema liegt. Zudem wird der Stellenwert der topischen Calcineurininhibitoren (TCI) anhand des Beispiels Pimecrolimus herausgearbeitet, da Pimecrolimus laut Fachinformation (2) ein breites Anwendungsspektrum ab dem dritten Lebensmonat besitzt. Abschließend werden wichtige Vorteile einer frühzeitigen und regelmäßigen Anwendung von TCI skizziert.

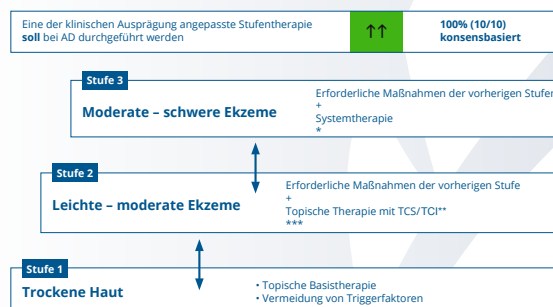
Aktuelle Empfehlungen aus der Leitlinie zum Management der atopischen Dermatitis

Grundlagen und Ziele der Stufentherapie (Abb. 1)

Die aktuelle S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ Stand 2024 (1) verfolgt das Ziel, einen möglichst strukturierten und evidenzbasierten Behandlungsalgorithmus für Patienten mit atopischer Dermatitis anzubieten. „Stufentherapie“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Art und Intensität der Therapie sich stets am Schweregrad der Erkrankung orientieren soll. Bei leichten Verläufen mit gering ausgeprägtem Ekzem reicht oft eine Basistherapie aus Emollienzen und rückfettenden Pflegeprodukten aus, um die Hautbarriere zu stabilisieren und neue

Abbildung 1:

Deutsche S3-Leitlinie:¹ Stufenschema zur Therapie der atopischen Dermatitis (AD)



* Eine UV-Therapie kann ab Stufe 3, insbesondere im Erwachsenenalter, indiziert sein. Cave: keine Kombination von UV-Therapie mit Ciclosporin oder topischen Calcineurininhibitoren (TCI)
** First-line Therapie: In der Regel topische Glukokortikosteroide (TCS), bei Unverträglichkeit/Nichtwirksamkeit und an besonderen Lokalisationen (z. B. Gesicht, intertriginöse Hautareale, Angenaltbereiche) topische Calcineurininhibitoren
*** Die zusätzliche Anwendung von empfindungs- und anästhetischen Wirkstoffen kann erwogen werden.
Modifiziert nach S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis“ 2023



Univ.-Prof. Dr. med.
Eckard Hamelmann

Ekzemherde möglichst zu verhindern. Bei schwereren Entzündungen werden zunächst milde, dann bei Bedarf auch stärker wirksame anti-entzündliche Therapien, beispielsweise topische Glukokortikosteroide (TCS) oder topische Calcineurininhibitoren (TCI), eingesetzt.

Die aktuelle Leitlinie schlägt ein dreistufiges Schema vor, das folgende Bereiche abbildet:

1. **Stufe 1: Trockene Haut, Hautpflege**
 - Regelmäßige Anwendung von Emollienzen (Basistherapie).
 - Identifizierung und Vermeidung relevanter Triggerfaktoren.
2. **Stufe 2: Leichte bis moderate Ekzeme**
 - Zusätzlich zu Stufe 1: Einsatz von antiinflammatorischen Externa wie topischen Glukokortikosteroiden oder topischen Calcineurininhibitoren.
 - Ggf. kurzfristige Verwendung von antiseptischen oder antipruriginösen Wirkstoffen, wenn beispielsweise eine Superinfektion oder starker Juckreiz vorliegt.
3. **Stufe 3: Moderate bis schwere Ekzeme**
 - Zusätzlich zu Stufe 2: Systemische Therapieoptionen (z. B. Biologika, JAK-Inhibitoren oder Ciclosporin) bei stark ausgeprägten, nicht ausreichend kontrollierbaren Verläufen.
 - Bei Erwachsenen kann außerdem eine UV-Therapie indiziert sein.

Die Leitlinie hebt hervor, dass alle Patienten grundsätzlich von einer kontinuierlichen, hauttypgerechten Basistherapie profitieren. Darüber hinaus werden Schulungsprogramme für Eltern und Kinder empfohlen, da eine gute Aufklärung und Adhärenz eng mit verbesserten Therapieerfolgen verknüpft sind.

Topische Therapie und ihre Bedeutung (Abb.2)

Als zentraler Pfeiler der Behandlung gilt die topische Therapie.

Emollienzen und rückfettende Pflegemittel dienen der Wiederherstellung bzw. Stabilisierung der Hautbarriere. Bereits im schubfreien Intervall beugt die kontinuierliche Anwendung neuerlichen Ekzemen vor. Eine regelmäßige und großzügige Applikation unterstützt den natürlichen Säureschutzmantel der Haut, verbessert ihre Feuchtigkeitsversorgung und kann Juckreiz lindern.

Für akute Ekzemschübe sind lokal wirksame Glukokortikosteroide das klassische Therapeutikum. Sie werden in unterschiedlichen Wirkstärken (Klassen I–IV) eingeteilt und zumeist über wenige Tage bis Wochen als Kurzzeitintervention eingesetzt. Bei empfindlichen Arealen (Gesicht, Hals, intertriginöse Regionen) oder wenn Kontraindikationen gegen Steroide bestehen, empfiehlt sich die Anwendung von TCIs.

Die Leitlinie betont, dass ein frühes Eingreifen mit geeigneten topischen Maßnahmen Schübe abmildern oder gar verhindern kann. Dabei gilt: Ein gut gesteuertes Anti-Entzündungskonzept beugt einer ausgeprägten Überbeanspruchung durch Steroide vor und mindert langfristig das Risiko steroidbedingter Nebenwirkungen (z. B. Atrophie, Teleangiectasien). Insbesondere bei Kindern ist die rationale Wahl des passenden Präparates wichtig, um eine optimale Balance zwischen Wirksamkeit und Schonung der sensiblen Haut zu erreichen.

Stellenwert der Behandlung mit topischen Calcineurininhibitoren

Ein zentrales Anliegen der aktuellen Leitlinie besteht in der frühzeitigen Einleitung einer antientzündlichen Therapie, sobald erste Anzeichen einer Ekzemaktivität erkennbar sind. Neben topischen Steroiden stehen hierfür die topischen Calcineurininhibitoren zur Verfügung, deren Stellenwert in den letzten Jahren kontinuierlich gewachsen ist. Zu den TCIs gehören Pimecrolimus (Elidel®) und Tacrolimus (Protopic®).

1. Warum TCIs frühzeitig zum Einsatz kommen sollten:

- Antientzündliche Externa ab dem 3. Lebensmonat

Abbildung 2:

Was sollte eine erfolgreiche atopische Dermatitis Therapie erreichen?

1	2	3	4	5
die Barrierefunktion der Epidermis wieder herstellen	chronischen Entzündungen entgegenwirken	Juckreiz lindern	Wiederaufflammen der AD verhindern und schubfreie Phasen verlängern	Lebensqualität verbessern

Laut der S3-Leitlinie (1) und weiterer Studien (3) ist Pimecrolimus zur Anwendung ab dem 3. Lebensmonat zugelassen. Die Indikations-erweiterung für Pimecrolimus erfolgte im Jahr 2021 auf Grundlage der Langzeitdaten der PETITE-Studie. Seitdem kann die topische Therapie bereits ab dem 3. Lebensmonat angewendet werden. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, schon bei sehr jungen Patienten gezielt gegen eine beginnende Entzündung vorzugehen und die Hautbarriere zu stärken.

Dieser frühe Therapieeinsatz kann die Entstehung schwerer Schübe hinauszögern oder im besten Fall verhindern. Gerade in den sensiblen ersten Lebensjahren, in denen sich das Immunsystem noch entwickelt, ist eine effektive Kontrolle der Hautentzündung essenziell, um den Teufelskreis aus Juckreiz, Kratzen und Hautläsionen zu durchbrechen.

• Frühzeitige Anwendung von Emollienzen und TCIs

Die Leitlinie empfiehlt eine Kombination aus Basistherapie (Emollienzen) und TCI, sobald Symptome wie Rötung, Juckreiz oder Trockenheit auftreten. Das Ziel besteht darin, Schübe im Keim zu ersticken und damit den Leidensdruck zu senken.

Wichtig ist hier die Elternberatung: Viele Familien neigen beim Auftreten erster Hautsymptome zum Abwarten. Studien zufolge (2) ist jedoch genau das frühzeitige „Eingreifen“ entscheidend, um das Fortschreiten der Entzündung aufzuhalten.

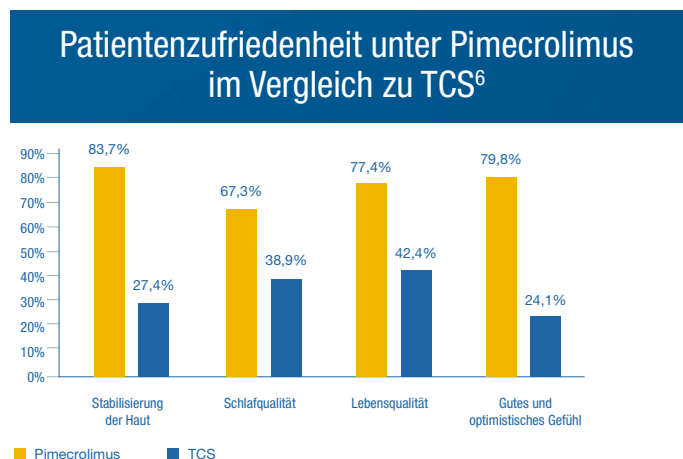
• Verlängerung der schubfreien Intervalle

Bei richtiger Anwendung konnten sowohl in Studien an Kindern als auch an Erwachsenen signifikant längere schubfreie Intervalle (bis zu 356 Tagen bei Kindern; bis zu 144 Tagen bei Erwachsenen) erzielt werden (3,5). Dies zeigt, dass eine konsequente topische Therapie mit Calcineurininhibitoren nicht nur akute Symptome bekämpft, sondern offenbar einen nachhaltigen Effekt auf die Krankheitsaktivität ausübt.

2. Keine dauerhafte Erhaltungstherapie notwendig

Ein wichtiger Vorteil von Pimecrolimus ist, dass keine dauerhafte Erhaltungstherapie erforderlich ist. Im Gegensatz zu Tacrolimus, bei dem teils ein proaktives Therapieregime (z. B. zweimal wöchentlich auf betroffene Areale) empfohlen wird, genügt bei Pimecrolimus das gezielte

Abbildung 3:



Auftragen bei den ersten Anzeichen eines beginnenden Ekzems. Nach Abklingen der akuten Phase wird das Präparat abgesetzt, sodass es nicht kontinuierlich aufgetragen werden muss. Dies reduziert den Therapieaufwand für Patienten und ihre Familien und kann die Adhärenz verbessern, da die Angst vor Langzeitnebenwirkungen geringer ist.

3. Verbesserung der Adhärenz und Lebensqualität (Abb. 3)

Die Sorge vor Kortisoncremes ist bei vielen Eltern ausgeprägt. Topische Calcineurininhibitoren stellen hier eine Alternative bzw. eine Ergänzung dar, die ohne das Risikoprofil topischer Steroide – insbesondere in Bezug auf Hautatrophien – auskommt. In Studien wurde wiederholt gezeigt, dass eine höhere Adhärenz erreicht werden kann, wenn Patienten nicht befürchten müssen, „zu viel Kortison“ zu verwenden. Insbesondere an empfindlichen Hautstellen wie Gesicht und Hals oder in intertriginösen Bereichen (z. B. Achseln) ist die Bereitschaft zum regelmäßigen Eincremen mit TCI häufig höher als bei Steroidcremes. Dies trägt dazu bei, Ekzemherde konsequenter zu behandeln.

4. Vermeidung des „Atopischen Marschs“

Der „Atopische Marsch“ beschreibt die Beobachtung, dass Kinder mit frühkindlicher atopischer Dermatitis später häufiger an anderen atopischen Erkrankungen wie allergischer Rhinitis, Rhinokonjunktivitis oder Asthma bronchiale leiden. Zwar sind nicht alle Mechanismen dieser Progression geklärt, doch eine wirksame Hautbarrierestärkung und Minimierung der Entzündung scheinen von Vorteil zu sein. Pimecrolimus kann helfen, die Hautbarriere wiederherzustellen und den entzündlichen Prozess zu kontrollieren. Damit könnte die Wahrscheinlichkeit sinken, dass sich Allergien (z. B. gegen Pollen, Hausstaubmilben oder Nahrungsmittel) manifestieren. Zwar sind hier noch weitere Langzeituntersuchungen nötig, erste Hinweise in Publikationen wie von Luger et al. (6, 7) deuten aber auf einen positiven Einfluss hin.

5. Kurzzeitiger Einsatz topischer Steroide bei akuten Schüben

Die Leitlinie betont ausdrücklich, dass die Anwendung von TCI, die Anwendung von TCS nicht ausschließt. Vielmehr hat sich ein stufenweises Vorgehen bewährt, bei dem bei akut entzündlichen Schüben zunächst über wenige Tage ein topisches Glukokortikosteroid eingesetzt wird, um die Entzündung effektiv zu reduzieren. Anschließend – oder wenn sich die Symptome bessern – wird auf TCIs umgestellt, um den Therapieerfolg zu stabilisieren und die entzündungsfreie Zeit möglichst auszuweiten. Parallel dazu gehören Emollienzen als Basisprophylaxe stets zum Therapiemanagement dazu. Durch diesen kombinierten Ansatz ist es häufig möglich, den Einsatz von Steroidcremes zeitlich zu begrenzen und ihre Anwendungsfrequenz zu reduzieren. Eine Überbelastung der Haut durch stark wirksame Steroide wird so verhindert.

Wesentliche Vorteile des frühen und kontinuierlichen Einsatzes von TCI:

- 1. Wirksame Schubkontrolle ab dem 3. Lebensmonat**
Die Möglichkeit, Pimecrolimus schon bei sehr jungen Patienten anzuwenden, erlaubt eine rechtzeitige Intervention, bevor sich das Ekzem zu einem schweren Schub auswächst (2,4).
- 2. Gute Verträglichkeit und Hautschutz**
Im Gegensatz zu Steroidcremes wurde bei Pimecrolimus keine Hautatrophie beobachtet. An empfindlichen Hautpartien (z. B. Gesicht, Hals) ist daher die Akzeptanz seitens der Eltern und Kinder meist hoch (8).
- 3. Keine dauerhafte Erhaltungstherapie notwendig**
Bei Pimecrolimus reicht das Auftragen bei Bedarf (Auftreten erster Rötungen, beginnender Juckreiz). Eine Langzeitanwendung ist nicht zwingend vorgesehen und kann so die Belastung für die Familien reduzieren (5).
- 4. Verlängerung schubfreier Intervalle**
Studien belegen, dass sich durch den regelmäßigen, aber phasenweisen TCI-Einsatz, die Intervalle ohne Ekzemsymptome bei vielen Kindern deutlich verlängern (4,5).
- 5. Steroidsparender Effekt**
Durch die rasche antientzündliche Wirkung von TCIs können langfristig weniger topische Glukokortikosteroide eingesetzt werden. Dies reduziert mögliche steroidbedingte Nebenwirkungen und Ängste der Eltern (3).
- 6. Verbesserte Adhärenz**
Eltern sind eher bereit, sich an die Therapie zu halten, wenn sie von der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Präparates überzeugt sind. Eine gute Adhärenz führt wiederum zu besseren Behandlungsergebnissen (9).
- 7. Potenzielle Verhinderung des Atopischen Marschs**
Eine intakte Hautbarriere minimiert das Eindringen von Allergenen. Durch frühes Eingreifen in die Entzündung könnten langfristig weniger Sensibilisierungen auftreten (10).

Insgesamt zeigt sich, dass die Kombination aus einer engmaschigen Basistherapie (Emollienzen), einer reaktiven oder frühzeitigen anti-entzündlichen Therapie (TCI), einem bedarfsweisen Einsatz topischer Steroide in akuten Phasen und einer guten Patientenschulung das Fundament für ein erfolgreiches Therapiemanagement bei atopischer Dermatitis im Kindesalter bildet. Die S3-Leitlinie empfiehlt daher gezielt, TCI wie Pimecrolimus als festen Bestandteil in das Stufenkonzept zu integrieren – nicht erst als „ultima ratio“, sondern bereits frühzeitig, um Entzündungsprozesse zu unterbinden und die Lebensqualität der betroffenen Kinder sowie ihrer Familien nachhaltig zu steigern.

Literatur:

1. S3-Leitlinie „Atopische Dermatitis (AD)“, AWMF-Register-Nr. 013-027, 2024.
2. Fachinformation ELIDEL®, Stand Dezember 2022
3. Sigurgeiðsson B et al. Paediatrics 2015 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25802354/>)
4. Wahn U et al. (2002): Efficacy and Safety of Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Children. Pediatrics, 110(1): e2.
5. Meurer M et al. (2002): Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Adults: A Six-Month Study. Dermatology, 205: 271–277.
6. Luger T et al. (2021): Practical algorithm to inform clinical decision-making in the topical treatment of atopic, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33963603/dermatitis>
7. Luger T et al. (2021): Pediatric Allergy Immunol, 32: 414–424.
8. Gollnick H et al, STABIEL study group. StabiEL: stabilization of skin condition with Elidel – a patients' satisfaction observational study addressing the treatment, with pimecrolimus cream, of atopic dermatitis pretreated with topical corticosteroid. J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:1319–25.
9. Luger T et al. Topical therapy of atopic dermatitis with a focus on pimecrolimus. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2021 Jul;35(7):1505–1518.
10. Czarnecki T et al. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. J Allergy Clin Immunol. 2017 Jun;139(6):1723–1734.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
Direktor der Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin

Universitätsklinikum OWL
1. Vizepräsident (President elect)
der Deutschen Gesellschaft für
Allergologie und klinische Immuno-
logie (DGAKI)

Evangelisches Klinikum Bethel
Grenzweg 10

D-33617 Bielefeld
[https://evkb.de/kliniken-zentren/
kinder-jugendliche/kinder-und-
jugendmedizin/](https://evkb.de/kliniken-zentren/kinder-jugendliche/kinder-und-jugendmedizin/)

Fazit

Die atopische Dermatitis im Kindesalter erfordert ein umsichtiges und individualisiertes Therapiemanagement, das sich an Alter, Ausprägung des Ekzems, den betroffenen Hautarealen und psychosozialen Faktoren orientiert. Die aktualisierte S3-Leitlinie von 2024 (1) zeigt deutlich, dass eine frühzeitige und konsequente Anwendung von topischen Wirkstoffen entscheidend ist, um Schübe zu kontrollieren und das Risiko schwerer Ekzeme zu senken.

Kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

Neue Therapie zur Behandlung des ADAMTS13-Mangels

Die kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP), auch Upshaw-Schulman-Syndrom genannt, ist eine extrem seltene, potentiell lebensbedrohliche Gerinnungsstörung, die durch einen schweren erblichen Mangel des Enzyms ADAMTS13 verursacht wird. Die bisherige Standardtherapie basiert auf regelmäßigen Infusionen von Frischplasma, was jedoch mit einem hohem Zeitaufwand und Risiken für Nebenwirkungen verbunden ist. Mit der kürzlich zugelassenen rekombinanten Enzymersatztherapie steht erstmals eine spezifische und standardisierte Therapieoption zur Verfügung. Klinische Studien zeigen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit, wodurch die Versorgung der Patienten entscheidend verbessert werden kann.

Pathophysiologie der cTTP

Die kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP) entsteht durch autosomal-rezessiv vererbte Mutationen im Gen des Enzyms ADAMTS13 (A disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13). Diese genetischen Veränderungen führen zu einer verminderten Synthese oder einer Funktionsstörung des Enzyms, wodurch dessen Aktivität stark reduziert oder vollständig aufgehoben wird. Die physiologische Funktion von ADAMTS13 besteht darin, die Größe von von-Willebrand-Faktor (vWF)-Multimeren im Plasma durch proteolytische Spaltung zu regulieren und deren prothrombotische Eigenschaften zu begrenzen. Bei Enzymmangel bleiben ultralange vWF-Multimere erhalten, zirkulieren im Blut und fördern aufgrund erhöhter Bindungsaffinität zu Thrombozyten deren spontane Aggregation. Dadurch entstehen mikrovaskuläre Thromben, insbesondere in kleinen Gefäßen. Diese Mikrothromben verursachen die mechanische Zer-

störung von Erythrozyten (hämolytische Anämie), Thrombozytenverbrauch (Thrombozytopenie) und Gewebeischämien in unterschiedlichen Organen. Klinisch äußern sich diese Mikroangiopathien durch neurologische Symptome (z. B. Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krampfanfälle oder Schlaganfälle), Einschränkungen der Nierenfunktion sowie kardialen Ischämien. Ein schubweiser Verlauf der Erkrankung ist typisch, mit Wechseln zwischen symptomfreien Intervallen und akuten thrombotischen Episoden. Der dauerhaft verminderte ADAMTS13-Spiegel führt auch außerhalb akuter Episoden zu subklinischen Mikrozirkulationsstörungen, die langfristig irreversible Organschäden verursachen können (Abb. 1). Eine frühe Diagnose und konsequente Therapie sind daher essentiell, um diese Langzeitkomplikationen zu vermeiden [1, 2].

Klinische Präsentation und Diagnostik

Die cTTP manifestiert sich typischerweise in zwei unterschiedlichen Lebensphasen. Etwa die Hälfte



Prof. Dr. med. Heiko Rühl

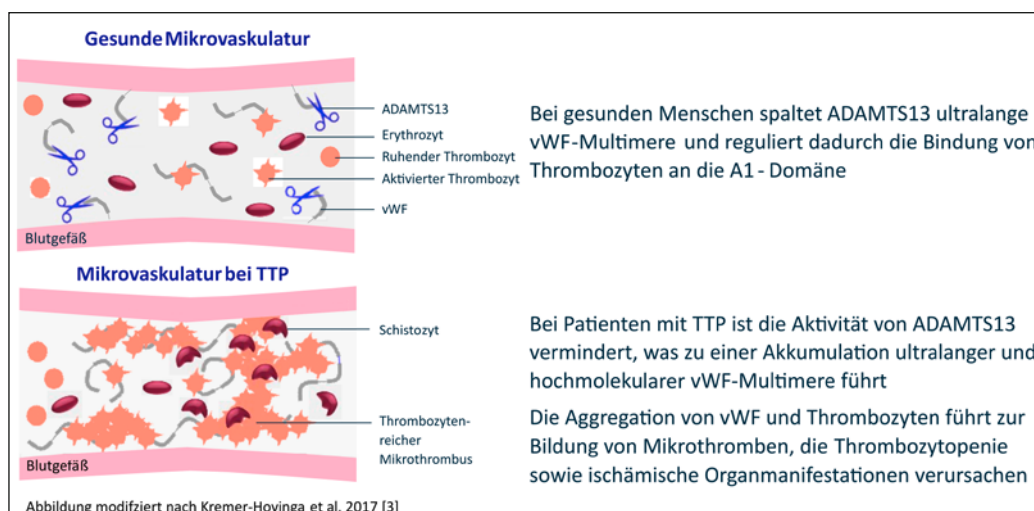


Dr. med. Dalia Khaddam



OA Dr. med. Georg Goldmann

Abbildung 1



der Patienten zeigt bereits im frühen Kindesalter erste Symptome, meist ausgeprägte hämolytische Episoden und Thrombozytopenien, die häufig eine stationäre Behandlung erfordern. Bei der anderen Hälfte treten klinische Symptome erst im frühen Erwachsenenalter auf, insbesondere bei Frauen ausgelöst oder verschlimmert durch Schwangerschaften, die rasche und intensive Therapie verlangen.

Klinisch charakteristisch sind akute Schübe mit ausgeprägter Thrombozytopenie, mikroangiopathischer hämolytischer Anämie mit Nachweis von Fragmentozyten (Schistozyten) im Blutausschuss sowie variable Organbeteiligungen. Typische neurologische Symptome umfassen Kopfschmerzen, Schwindel, Verwirrtheit, fokale-neurologische Defizite, Sehstörungen oder generalisierte Krampfanfälle. Häufig treten Nierenfunktionsstörungen auf, deren Schweregrad von leichter Proteinurie bis zu akutem Nierenversagen reicht. Seltener zeigen sich kardiale Komplikationen wie Brustschmerzen, Myokardinfarkt oder Rhythmusstörungen.

Auch außerhalb akuter Episoden berichten Patienten von subakuten Symptomen wie chronischer Fatigue, Konzentrationsproblemen, rezidivierenden Kopfschmerzen und persistierender leichter Thrombozytopenie. Diese Beschwerden führen zwar selten zur Hospitalisierung, beeinträchtigen aber die Lebensqualität erheblich.

Aufgrund der Seltenheit und der vielfältigen Symptomatik erfolgt die korrekte Diagnosestellung oft verzögert. Entscheidend für die Diagnose ist der Nachweis einer deutlich verminderten ADAMTS13-Aktivität im Plasma (<10 %) bei gleichzeitiger Abwesenheit neutralisierender ADAMTS13-Antikörper. Dadurch erfolgt die Abgrenzung zur etwa zehn- bis zwanzigmal häufigeren erworbenen, immunvermittelten TTP. Die endgültige Sicherung der Diagnose erfolgt durch molekulargenetische Analyse des ADAMTS13-Gens, bei der bislang über 200 verschiedene Mutationen identifiziert wurden. Meist liegen compound-heterozygote Mutationen vor. Molekulargenetische Untersuchungen sind zudem essentiell für Familienberatung und genetische Diagnostik bei Angehörigen.

Aufgrund möglicher schwerer Komplikationen ist eine frühe und zuverlässige Diagnostik wichtig. Bei unklarer Thrombozytopenie und mikroangiopathischer Anämie sollte daher immer die ADAMTS13-Aktivität bestimmt werden, um rechtzeitig eine cTTP zu diagnostizieren und adäquat behandeln zu können [1, 4, 5].

Bisherige Therapiestandards

Die Standardtherapie der cTTP bestand bislang hauptsächlich aus regelmäßigen Infusionen von Frischplasma oder industriell hergestellten Plasmaprodukten wie S/D-Plasma oder rekonstituiertem lyophilisierten Plasma. Ziel dieser Therapieform ist die Substitution des fehlenden oder stark verminderten ADAMTS13-Enzyms, um akute thrombotische Schübe zu verhindern oder zu behandeln. Diese plasmabasierte Therapie hat sich grundsätzlich

bewährt, um lebensbedrohliche Komplikationen zu verhindern.

Allerdings weist die Plasmatherapie erhebliche praktische und medizinische Nachteile auf. Ein wesentliches Problem ist das große Infusionsvolumen, das verabreicht werden muss. Dies kann insbesondere bei Patienten mit kardialer oder renal Vor-schädigung zur Volumenüberladung und zu relevanten kardialen oder pulmonalen Komplikationen führen. Zudem ist die Infusionsdauer oft erheblich, was Patienten regelmäßig zu langen Behandlungszeiten zwingt.

Darüber hinaus variiert die ADAMTS13-Konzentration im Spenderplasma, abhängig von Blutgruppe und individuellen Plasmaspenden. Diese Variabilität erschwert die exakte Dosierung und zuverlässige Kontrolle des Enzymspiegels, was zu Schwankungen in der therapeutischen Wirksamkeit führen kann. Eine präzise und reproduzierbare Enzymsubstitution ist mit plasmabasierten Präparaten nur eingeschränkt möglich.

Weitere Risiken der bisherigen Therapie betreffen immunologische und infektiologische Aspekte: Obwohl Plasmaprodukte strengen Sicherheitskontrollen unterliegen, bestehen geringe Restrisiken für die Übertragung infektiöser Erreger, insbesondere neuer oder unbekannter Pathogene. Zudem treten allergische Reaktionen relativ häufig auf, von milden Symptomen (Urtikaria, Juckreiz, Schwellungen) bis hin zu seltenen, schweren anaphylaktoiden Reaktionen, die notfallmäßige Interventionen erforderlich machen.

Insbesondere Patienten, die lebenslang regelmäßig prophylaktische Infusionen benötigen, erleben eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Der zeitliche Aufwand, mögliche Nebenwirkungen sowie die psychische Belastung durch ständige Abhängigkeit von Plasmaprodukten stellen große Herausforderungen dar und können langfristig zu reduzierter Therapietreue und schlechterer Krankheitskontrolle führen [1, 4, 6].

Rekombinante Enzyersatztherapie bei cTTP

Mit der Zulassung von rekombinantem ADAMTS13 (Adzynma®) steht erstmals eine gezielte Therapie für die cTTP zur Verfügung. Die Zulassung erfolgte Ende 2023 in den USA und im August 2024 in Europa auf Grundlage einer internationalen Phase-3-Studie (TAK-755, NCT03393975), die rekombinantes ADAMTS13 mit der bisherigen Plasmatherapie verglich [7]. In dieser Phase-3-Studie wurden 48 Patienten mit bestätigter cTTP eingeschlossen und in einem Cross-over-Design behandelt, sodass jeder Patient beide Therapieformen für jeweils sechs Monate erhielt. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit akuter TTP-Schübe sowie subklinischer Ereignisse (z. B. leichte Thrombozytopenien). Sekundäre Endpunkte waren unter anderem die Stabilität der ADAMTS13-Aktivität und die Verträglichkeit inklusive der Bildung inhibitorischer Antikörper.

Die Ergebnisse zeigten, dass unter rekombinanten ADAMTS13 keine akuten TTP-Ereignisse auftraten, während unter der plasmabasierten Therapie eine akute thrombotische Episode beobachtet wurde. Außerdem erreichte die regelmäßige Gabe von rekombinantem ADAMTS13 dauerhaft physiologische ADAMTS13-Werte (ca. 100%), wohingegen Plasmainfusionen deutlich niedrigere Werte erzielten (ca. 19%). Weiterhin war unter der rekombinanten Therapie die Zahl subklinischer thrombotischer Ereignisse, die langfristig chronische Organschäden verursachen könnten, signifikant reduziert. Dies deutet darauf hin, dass eine konstante und stabile Enzymsubstitution möglicherweise auch langfristigen Komplikationen vorbeugen könnte.

Im Hinblick auf die Verträglichkeit wurde rekombinantes ADAMTS13 insgesamt sehr gut toleriert (Abb. 2). Während der Studie wurden keine schwerwiegenden therapiebedingten Nebenwirkungen oder inhibitorische Antikörper gegen rekombinantes ADAMTS13 beobachtet. Im direkten Vergleich erwies sich die rekombinante Therapie somit auch hinsichtlich der Sicherheit gegenüber der plasmabasierten Behandlung überlegen, bei der gelegentlich allergische oder anaphylaktoide Reaktionen auftraten [7].

Praktische Bedeutung und klinische Implikationen

Die Verfügbarkeit von rekombinantem ADAMTS13 stellt eine wesentliche Weiterentwicklung in der Therapie der cTTP dar. Ein zentraler Vorteil gegenüber der plasmabasierten Therapie ist die hochkonzentrierte Injektionslösung, die das Injektionsvolumen auf etwa 20 ml reduziert. Dies minimiert klinisch relevante Risiken wie Volumenüberladung oder kardiale Komplikationen, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion.

Die kürzere Applikationsdauer und die potentielle Möglichkeit der Heimselbstbehandlung bieten erhebliche praktische Vorteile. Besonders Patientengruppen, die eine regelmäßige prophylaktische ADAMTS13-Substitution benötigen – beispielsweise Frauen in der Schwangerschaft, Kinder oder Patienten mit häufigen Episoden – profitieren von dieser Vereinfachung. Insbesondere für schwangere Patientinnen, die aufgrund ihres erhöhten Risikos oft wöchentliche Injektionen benötigen, bedeutet die Therapie mit rekombinantem ADAMTS13 eine deutliche Verbesserung der Versorgungsqualität.

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die standardisierte Dosierung (IE/kg Körpergewicht). Im Gegensatz zur plasmabasierten Therapie, bei der Schwankungen der ADAMTS13-Konzentration im Spenderplasma die Dosierung erschweren, ermöglicht die rekombinante Therapie eine exakte und reproduzierbare Dosierung. Dies erleichtert dem behandelnden Arzt die individuelle Therapieplanung sowie die zuverlässige Kontrolle der Krankheitsaktivität.

Abbildung 2

In Periode 1-3 kein akutes Ereignis unter Prophylaxe mit rekombinantem ADAMTS13 (rADAMTS13)				
Annualisierte Inzidenzrate (Mittelwert +/- Standardabweichung)	PIVOTALE PHASE 3 STUDIE [7]			
	Perioden 1 und 2 (randomisiert)		Periode 3	Fortsetzungsstudie
	Plasma (n=38)	rADAMTS13 (n=37)	rADAMTS13 (n=35)	rADAMTS13 (n=29)
Akute TTP-Ereignisse	0,05 +/- 0,28	0,00 +/- 0,00	0,00 +/- 0,00	0,00 +/- 0,00
Subakute TTP-Ereignisse	0,25 +/- 0,78	0,00 +/- 0,00	0,07 +/- 0,29	0,16 +/- 0,50

Erste klinische Erfahrungen zeigen zudem, dass durch die vereinfachte Anwendung und das verbesserte Nebenwirkungsprofil eine bessere Therapietreue erzielt werden könnte. Dies ist entscheidend, um langfristig subklinische Mikrothrombosen und chronische Organschäden, wie neurologische Beeinträchtigungen oder progrediente Niereninsuffizienz, effektiv zu verhindern oder zumindest deutlich zu reduzieren. Dadurch könnte die rekombinante Therapie die Prognose und Lebensqualität der betroffenen Patienten langfristig verbessern.

Therapie mit rekombinantem ADAMTS13:

- Deutlich geringeres Volumen im Vergleich zu plasmabasierter Therapie
- Kürzere Injektionsdauer; für Heimselbstbehandlung geeignet
- Standardisierte Dosierung mit kontrollierter Enzymaktivität
- Vermeidung typischer Risiken von Plasmaprodukten (z. B. allergische Reaktionen, Infektionsübertragung)
- Potential für verbesserte Therapietreue und Lebensqualität
- Nachgewiesene Reduktion akuter und subakuter TTP-Episoden in klinischen Studien

Fazit und Ausblick

Die Einführung von rekombinantem ADAMTS13 stellt einen wichtigen Fortschritt in der Behandlung der cTTP dar. Durch die gezielte Substitution des fehlenden Enzyms ist eine zuverlässige Prävention akuter TTP-Episoden sowie möglicherweise eine bessere Kontrolle subklinischer Krankheitsaktivität erreichbar. Studiendaten deuten auf eine insgesamt gute Verträglichkeit und Anwendbarkeit der rekombinanten Therapie hin, wodurch Patienten von einer einfacheren Handhabung und potentiell höherer Lebensqualität profitieren könnten. Weitere Langzeitstudien sind erforderlich, um abschließend beurteilen zu können, ob sich diese Therapieform langfristig als neuer Standard etablieren und die Prognose der betroffenen Patienten nachhaltig verbessern wird.

Literatur

- [1] Kremer Hovinga JA, George JN. Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2019; 381 (17): 1653-1662. doi: 10.1056/NEJMra1813013
- [2] Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2017; 129 (21): 2836-2846. doi: 10.1182/blood-2016-10-709857
- [3] Kremer Hovinga JA, Coppo P, Lämmle B, Moake JL, Miyata T, Vanhoorelbeke K. Thrombotic thrombocytopenic purpura. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17020. doi: 10.1038/nrdp.2017.20
- [4] Alwan F, Vendramin C, Liesner R, et al. Characterization and treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood. 2019; 133 (15): 1644-1651. doi: 10.1182/blood-2018-11-884700
- [5] Borogovac A, Reese JA, Gupta S, George JN. Morbidities and mortality in patients with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood Adv. 2022; 6 (3): 750-759. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005760
- [6] Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. J Clin Med. 2021; 10 (3): 536. doi: 10.3390/jcm10030536
- [7] Scully M, Antun A, Cataland SR, et al. Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med. 2024; 390 (17): 1584-1596. doi: 10.1056/NEJMoa2314793.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Heiko Rühl
Dr. med. Dalia Khaddam
OA Dr. med. Georg Goldmann
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel im Überblick

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) ist eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die sich sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen klinisch manifestieren und potentiell lebensbedrohlich sein kann. Im Kindesalter kann es zu einer schweren Lebererkrankung kommen, die bei einem Teil der Betroffenen eine Lebertransplantation notwendig macht. Im Erwachsenenalter kommt es neben einer möglichen Leberbeteiligung vor allem zu einer pulmonalen Symptomatik. Auch wenn die Diagnosesicherung an sich einfach ist, bleibt der AATM häufig unentdeckt – Schätzungen zufolge sind bis zu 90 % der Betroffenen nicht diagnostiziert.



Dr. med. David Katzer



Dr. med. Alexander Weigert



Prof. Dr. med.
Rainer Ganschow

Einleitung

Der AATM folgt einem autosomal-kodominantem Erbgang (Abb. 1) und wird durch Mutationen im *SERPINA1*-Gen verursacht (Strnad et al. 2020). Insgesamt sind mehr als 100 verschiedene Mutationen bekannt, jedoch haben nur wenige davon eine klinische Relevanz. Menschen mit dem Wildtyp besitzen zwei PiM-Allele, was als Pi*MM-Genotyp bezeichnet wird. Die am weitesten verbreiteten und klinisch bedeutsamsten Mutationen sind PiZ und PiS. Von diesen ist die schwerste Form des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels die mit zwei PiZ-Allelen (Pi*ZZ). In Europa wird die Häufigkeit für den schweren homozygoten AATM auf bis zu 1:2000 geschätzt. Für den heterozygoten Pi*MZ-Genotyp wird eine Prävalenz von bis zu 1:30 angenommen. Mutationen im *SERPINA1*-Gen können zu einer Fehlfaltung des Alpha-1-Antitrypsins (AAT) führen, wodurch es in den Hepatozyten verbleibt, in denen es hauptsächlich produziert wird (Abb. 2). Fehlgefaltetes AAT, insbesondere in der PiZ-Variante, neigt dazu Polymere und somit intrazelluläre Einschlüsse zu bilden, die das histologische Kennzeichen der Pi*ZZ-assoziierten Lebererkrankung darstellen. Die Akkumulation dieser fehlgefalteten Proteine kann zu einer schwerwiegenden Leberschädigung führen (gain of function).

Da das AAT nur in geringerer Menge aus den Hepatozyten ausgeschleust werden kann, entsteht ein Mangel an funktionellem AAT im Blutkreislauf (bei Pi*ZZ < 0,5 g/l, Normwert > 1,1 g/l). Dies führt zu einer fehlenden Inhibition von Proteasen wie der neutrophilen Elastase, wodurch Lungengewebe beschleunigt abgebaut wird (loss of function). Bei erwachsenen Patienten mit schwerem AATM kann dies zu einer frühen Entwicklung eines Lungenemphysems führen. Durch eine Berücksichtigung in der Differentialdiagnostik kann die Diagnose früh gestellt und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Eine koordinierte Transition ist essentiell, um eine adäquate medizinische Versorgung über die gesamte Lebensspanne hinweg zu gewährleisten. Dieser Aspekt ist besonders relevant, da sich die Erkrankung im Kindesalter primär durch eine hepatische Manifestation zeigt, während im Er-

wachsenenalter die pulmonalen Komplikationen in den Vordergrund rücken.

Kindesalter

Im Kindesalter zeigt der schwere Alpha-1-Antitrypsin-Mangel eine erhebliche individuelle Variabilität im Verlauf. Während es bei den meisten Patienten allenfalls zu leicht erhöhten Leberwerten kommt, tritt bei einigen bereits frühzeitig eine schwere Lebererkrankung auf (Katzer et al. 2022). Wenn Symptome auftreten, dann meist in den ersten Lebenswochen als neonatale Cholestase mit erhöhten Bilirubinwerten (siehe Tab. 1). Hier ist eine umfassende Differentialdiagnostik erforderlich, da eine Vielzahl an Krankheitsbildern in Frage kommt. In den meisten Fällen bessert sich die Cholestase spontan; etwa 5 % der Patienten entwickeln schwere Leberschäden, die teilweise eine Lebertransplantation noch vor dem fünften Lebensjahr nötig machen.

Tabelle 1: Mögliche Symptome bei Erstdiagnose

Icterus prolongatus
(Neonatale) Cholestase
Erhöhung von Alanin- und Aspartat
Aminotransferase
Hepatosplenomegalie
Leberdysfunktion
Gedeihstörung, Trinkschwäche
Portale Hypertension
Leberzirrhose

Im späteren Kindes- und Jugendalter sind die Symptome uneinheitlich. Häufig zeigen sich lediglich leicht erhöhte Leberwerte, die über Jahre persistieren können. Selten kommt es zu einer Zirrhose oder zu Symptomen wie Hepatomegalie, Splenomegalie oder portaler Hypertension. Gastrointestinale Blutungen und Gedeihstörungen sind möglich, aber sehr selten. Die Prognose ist schwer einzuschätzen, da viele mildere Fälle unentdeckt bleiben. Pulmonale Symptome treten im Kindesalter nicht auf.

Die Diagnosestellung selbst ist mittels Bestimmung des Serum-AAT-Spiegels einfach und günstig. Parallel sollte das CRP bestimmt werden, um falsch hohe Werte im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion auszuschließen. Bei erniedrigten Werten (<1,1 g/l) oder familiärer Vorbelastung sollte zur weiteren Abklärung eine genetische Untersuchung erfolgen. Die Genotypisierung auf PiZ oder PiS kostet in der Regel unter 200 €, kann aber auch kostenfrei mit dem Testkit oder AlphaID® (Wangenabstrich) der Firma Grifols (Grifols Deutschland GmbH, Frankfurt am Main) durchgeführt werden. Die Untersuchung erfolgt im Alpha-1-Antitrypsin-Zentrum Marburg, wo auf 14 Mutationen gleichzeitig getestet und bei unklaren Fällen eine Sequenzierung veranlasst werden kann. Bei Vorliegen eines schweren AATM sollte neben Laborkontrollen auch regelmäßig eine Abdomensonographie durchgeführt werden. Eine Elastographie der Leber kann in vielen Zentren ergänzend erfolgen. Eine Leberbiopsie ist nur selten notwendig. AATM-Patienten sollten in spezialisierten Zentren betreut werden. Hierfür eignen sich insbesondere die derzeit 11 Alpha-1-Kindercenter (<https://www.atemwegsliga.de/alpha-1-center.html#DataListing>). Therapeutisch stehen supportive Maßnahmen im Vordergrund. Patienten mit Cholestase können möglicherweise von Ursodeoxycholsäure profitieren, jedoch gibt es hierzu nur begrenzte Daten (Off-Label-Use). Bei schweren Verläufen bleibt die Lebertransplantation die einzige kurative Therapie. AATM macht etwa 3,5 % der pädiatrischen Lebertransplantationen aus, mit einer sehr guten Prognose: Die einjährige Überlebensrate liegt bei 92–96 %, die Fünfjahresrate bei 90–92 %. Nach der Transplantation normalisieren sich die Serumwerte, da die neue Leber funktionelles Alpha-1-Antitrypsin produziert.

Erwachsenenalter

Eine gezielte Testung auf das Vorliegen eines AATM wird im Erwachsenenalter vor allem für Patienten mit Emphysem, COPD, Asthma mit nicht vollständig reversibler Atemwegsobstruktion, Bronchiektasen ungeklärter Ursache sowie mit einer Lebererkrankung unklarer Genese empfohlen (siehe Tab. 2). Außerdem sollte beim Vorliegen einer nekrotisierenden Pannikulitis oder c-ANCA-positiven Vaskulitiden an AATM gedacht werden (Greulich et al. 2020).

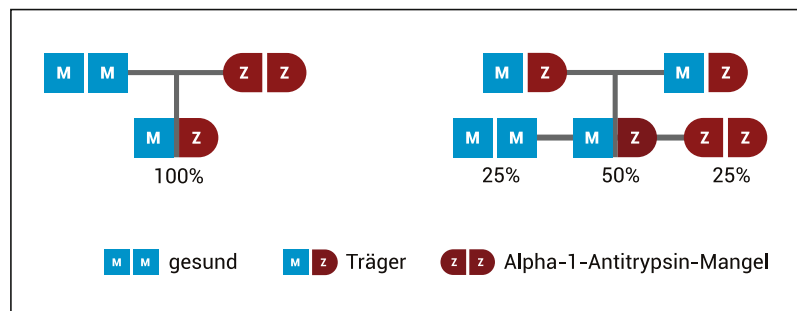
Tabelle 2:
Indikationen zur gezielten AATM-Testung

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
Asthma mit unvollständig reversibler
Atemwegsobstruktion
Emphysem
Bronchiektasen ungeklärter Ursache
Lebererkrankungen unklarer Genese
Nekrotisierende Pannikulitis
c-ANCA-positive Vaskulitiden
positive Familienanamnese

Meist entwickelt sich ein Lungenemphysem ab der vierten bis fünften Lebensdekade, wobei Raucher ein erhöhtes Risiko für einen früheren Erkrankungsbeginn haben. Die regelmäßige Lungenfunktionsüberwachung spielt eine zentrale Rolle im Krankheitsmanagement.

Für Patienten mit schwerem AATM ist die intravenöse Augmentationstherapie mit Alpha-1-Antitrypsin als eine Therapieoption an bestimmte Indikationen gebunden. Die Indikation für die Therapie hängt unter anderem vom Genotyp und der Schwere der Lungenerkrankung ab. Die Augmentationstherapie mit humanem Alpha-1-Antitrypsin ist

Abbildung 1:



zur Dauersubstitutionstherapie (siehe FI) bei Patienten mit schwerem Alpha-1-Proteinase-Inhibitor-Mangel angezeigt, die Anzeichen einer fortschreitenden Lungenerkrankung aufweisen.

Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel kann auch im Erwachsenenalter zu einer progressiven Leberschädigung bis hin zur Zirrhose führen. Während viele Betroffene asymptomatisch bleiben, zeigen Studien, dass ein relevanter Anteil der Pi*ZZ-Patienten Zeichen einer fortgeschrittenen Leberfibrose entwickeln. Risikofaktoren für eine beschleunigte Krankheitsprogression umfassen im Erwachsenenalter männliches Geschlecht, Adipositas, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus sowie Alkoholmissbrauch. Ähnlich wie bei Kindern und Jugendlichen wird die Leberbeteiligung vor allem durch Laborkontrollen, Abdomensonographie und Leberelastographie beurteilt. Da AATM-assoziierte Lebererkrankungen oftmals erst spät klinisch in Erscheinung treten, ist eine regelmäßige Überwachung betroffener Patienten essentiell. In schweren Fällen kann eine Lebertransplantation erforderlich werden.

Neue Therapieansätze werden aktuell in klinischen Studien erforscht, darunter insbesondere „small interfering RNA“ (siRNA)-basierte Wirkstoffe wie Fazirsiran (Strnad und Schrader 2023). Diese Therapie reduziert die hepatische Produktion von mutiertem AAT und verhindert dessen toxische Akkumulation in den Leberzellen. In einer Phase-II-Studie konnte eine bis zu 90%ige Reduktion der AAT-Serumspiegel mit verbesserten Leberwerten und rückläufigen histologischen Veränderungen nachgewiesen werden (Strnad und Mandorfer 2022). Weitere potentielle Ansätze umfassen Gentechnologien zur gezielten Beeinflussung des *SERPINA1*-Gens sowie Medikamente, die die Ausscheidung oder den Abbau des mutierten Proteins fördern.

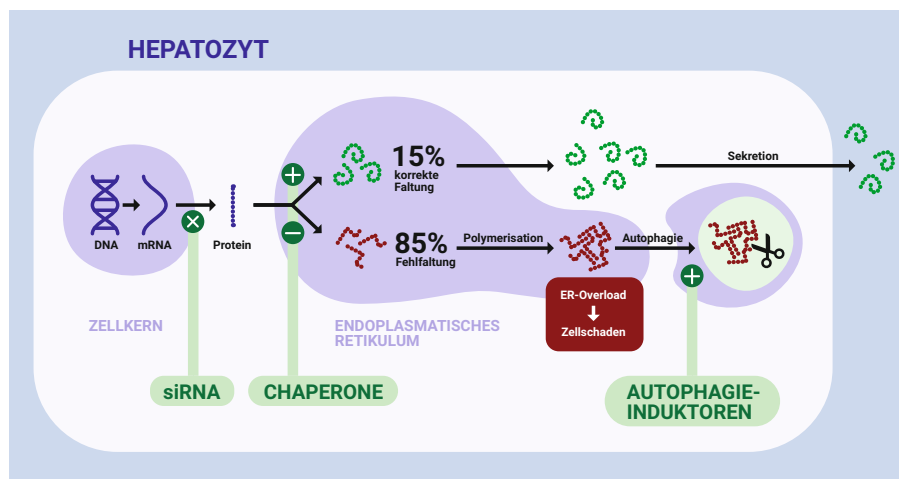
Transition

Die Transition von Jugendlichen mit AATM in die Erwachsenenmedizin stellt eine besondere Herausforderung dar (Katzner et al. 2021). Während in der Kindheit vor allem die Leber im Mittelpunkt der Betreuung steht und die behandelnden Ärzte in der Regel Kindergastroenterologen oder -hepatologen sind, rückt im Erwachsenenalter zunehmend die Lunge als weiteres betroffenes Organ in den Fokus, sodass eine pulmonologische Mitbetreuung erforderlich wird. Dennoch bleibt auch die Überwachung der Leber weiterhin essentiell.

Die Komplexität der Transition ergibt sich nicht nur aus der zunehmenden Anzahl betroffener Organe, sondern auch daraus, dass die Patienten häufig kein Krankheitsgefühl haben und keine Beschwerden verspüren. Daher ist Aufklärung besonders wichtig, um bereits im Jugendalter ein Bewusstsein für die Erkrankung sowie die Verantwortung für die eigene Gesundheit zu fördern.

Obwohl in den ersten 10 bis 20 Jahren des Erwachsenenlebens meist weder größere Lungenprobleme noch schwerwiegende Leberkomplikationen auftreten – vorausgesetzt, es gab in der Kindheit keine schwerwiegenden Verläufe –, ist es dennoch entscheidend, Risikofaktoren wie z. B. Rauchen, Adipositas und übermäßigen Alkoholkonsum zu vermeiden.

Abbildung 2:



In der Regel wird im Jugendalter eine einmalige Lungenfunktionsprüfung als Ausgangsbefund durchgeführt. Auch wenn es keine einheitlichen Empfehlungen gibt, sollte aus unserer Sicht mit Erreichen der Volljährigkeit eine Vorstellung in einem spezialisierten pulmonologischen Alpha-1-Center für Erwachsene erfolgen (<https://www.atemwegsliga.de/alpha-1-center.html#DataListing>). Besteht bereits im Kindesalter eine Leberproblematik, ist zusätzlich eine Betreuung durch einen Gastroenterologen erforderlich. Im Rahmen dieser ersten Vorstellungen können dann die weiteren Untersuchungsintervalle individuell festgelegt werden.

Register

Ein wesentlicher Bestandteil der Forschung und Versorgung von Patienten mit AATM sind Register, die Daten zum Krankheitsverlauf und zur Versorgungssituation sammeln. Für Erwachsene existieren derzeit zwei relevante Register:

- Deutsches Register Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (ärztliche Leitung Prof. Dr. Dr. med. Robert Bals, Universitätsklinikum des Saarlandes), bei dem sich Betroffene eigenständig melden können.
- International AATD Registry der European Alpha-1 Research Collaboration (EARCO), bei dem teilnehmende medizinische Zentren die Daten ihrer Patienten pseudonymisiert einreichen.

Während diese Register primär auf Erwachsene ausgerichtet sind, stellt die Erfassung von Krankheitsdaten im Kindesalter besondere Herausforderungen dar – insbesondere aufgrund der seltenen, oft variablen Ausprägung der Erkrankung in jungen Jahren. Seit März 2024 existiert daher ein innovatives, App-basiertes Register speziell für Kinder und Jugendliche mit AATM:

- Alpha-1-KIDS-Register (ärztliche Leitung Prof. Dr. med. Rainer Ganschow, Universitätsklinikum Bonn). (www.alpha1kids.de)

Dieses neuartige Register wurde entwickelt, um Eltern die Möglichkeit zu geben, relevante Gesundheitsdaten ihrer Kinder selbstständig und kontinuierlich zu dokumentieren. Im Gegensatz zu herkömmlichen geführten Registern, die häufig durch hohe Arbeitsbelastungen der Ärzte und begrenzte Teilnehmerzahlen eingeschränkt sind, erlaubt die App eine niedrigschwellige, unkomplizierte und Datenschutz-konforme Erfassung von Krankheitsverläufen durch die betroffenen Familien selbst. Die App wurde mit dem Ziel entwickelt, eine möglichst einfache Handhabung zu gewährleisten, indem Daten zur Erkrankung, Therapie, Komorbiditäten und vieles mehr in strukturierter Form erfasst werden können. Ein besonderer Vorteil dieses Patienten-geführten Ansatzes ist, dass auch Familien außerhalb

spezialisierter Zentren teilnehmen können, wodurch die Datenbasis erheblich erweitert wird.

Die App ermöglicht die regelmäßige Eingabe von Laborwerten, die entweder manuell erfasst oder als Foto oder Datei hochgeladen werden können. Durch adaptive Fragebögen, die sich dynamisch an die individuellen Angaben der Nutzer anpassen, wird die Eingabezeit minimiert und gleichzeitig eine hohe Datenqualität sichergestellt. Ein weiterer wesentlicher Aspekt ist die Langzeitverfügbarkeit und kontinuierliche Nutzung der App, die es ermöglicht, den Krankheitsverlauf über viele Jahre hinweg zu dokumentieren und so wertvolle Erkenntnisse über den natürlichen Verlauf der Erkrankung in der Kindheit und Jugend zu gewinnen. Darüber hinaus könnte dieses digitale Register zukünftig eine Schlüsselrolle beim Übergang von der pädiatrischen in die Erwachsenenversorgung spielen, indem es eine nahtlose Datenübertragung und eine langfristige Nachverfolgung ermöglicht.

Die ersten Erfahrungen mit diesem Register zeigen eine hohe Akzeptanz und eine wachsende Teilnehmerzahl, was auf die Benutzerfreundlichkeit und den praktischen Nutzen für betroffene Familien hinweist. Durch diese innovative digitale Lösung wird nicht nur die Forschung im Bereich des AATM vorangetrieben, sondern auch die Versorgung der betroffenen Kinder und Jugendlichen nachhaltig verbessert.

Literatur

- Strnad, Pavel; McElvaney, Noel G.; Lomas, David A. (2020): Alpha1-Antitrypsin Deficiency. In: The New England journal of medicine 382 (15), S. 1443–1455. DOI: 10.1056/NEJMra1910234.
- Greulich, T.; Fähndrich, S.; Clarenbach, C.; Gleiber, W.; Hautmann, H.; Heine, R. et al. (2020): Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATM) – Ein Expertenstatement. In: Pneumologie (Stuttgart, Germany) 74 (7), S. 436–442. DOI: 10.1055/a-1143-8186.
- Katzer, D.; Briem-Richter, A.; Weigert, A.; Lainka, E.; Dammann, S.; Pfister, E. D. et al. (2022): Update Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. In: Monatsschr Kinderheilkd. DOI: 10.1007/s00112-022-01549-x.
- Katzer, David; Ganschow, Rainer; Strnad, Pavel; Hamesch, Karim (2021): Pi*ZZ-related liver disease in children and adults—narrative review of the typical presentation and management of alpha-1 antitrypsin deficiency. In: Dig Med Res 4, S. 31. DOI: 10.21037/dmr-21-9.
- Strnad, Pavel; Mandorfer, Mattias; Choudhury, Gourab; et al. Fazirsiran for Liver Disease Associated with Alpha1-Antitrypsin Deficiency. N Engl J Med. 2022 Aug 11;387(6):514–524. DOI: 10.1056/NEJMoa2205416.
- Strnad, Pavel; Schrader, Christina (2023): Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – neue therapeutische Optionen bei hepatischer Manifestation. In: Gastroenterologie 18 (5), S. 371–376. DOI: 10.1007/s11377-023-00723-1.

Informationen

■ Dr. med. David Katzer
Dr. med. Alexander Weigert
Prof. Dr. med. Rainer Ganschow
Alpha-1-Kinderzentrum Bonn
Universitätsklinikum Bonn
Allgemeine Pädiatrie
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
<https://alpha1bonn.de/>

Adipositas und Testosteronmangel

Der Testosteronmangel beim Mann (Hypogonadismus), stellt einen pathophysiologischen Zustand dar, der durch eine unzureichende Produktion des androgenspezifischen Steroidhormons Testosteron charakterisiert ist. Testosteron erfüllt essentielle Funktionen für die Entwicklung und Aufrechterhaltung des männlichen Phänotyps sowie für die Regulation zahlreicher somatischer und psychischer Prozesse. Ein Defizit kann sich in einem vielgestaltigen klinischen Bild äußern, das sowohl körperliche als auch emotionale und kognitive Beschwerden umfasst. Der funktionelle Hypogonadismus ist häufig im Kontext metabolischer Erkrankungen zu beobachten, insbesondere bei Männern mit Adipositas, Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes mellitus.

Einleitung

Die Symptomatik eines Testosteronmangels entwickelt sich in der Regel schleichend und wird insbesondere bei älteren Männern nicht selten als altersphysiologisch fehlinterpretiert. Diese Fehleinschätzung kann zu einer verzögerten Diagnosestellung und inadäquaten therapeutischen Maßnahmen führen. Es ist jedoch von größter Relevanz, die Symptome differentialdiagnostisch einzuordnen, da sie die Lebensqualität betroffener Patienten erheblich beeinträchtigen können und ein klar definierter medizinischer Interventionsbedarf besteht.

Zu den häufigsten physischen Symptomen eines Testosteronmangels zählen ein Verlust von Muskelmasse und Muskelkraft sowie eine Zunahme der viszeralen Fettmasse, insbesondere im abdominellen Bereich. Diese Fettverteilungsstörung ist nicht nur kosmetisch relevant, sondern stellt einen bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung metabolischer Erkrankungen dar – insbesondere für den Typ-2-Diabetes mellitus. Darüber hinaus wird eine erniedrigte Knochendichte beobachtet, was die Inzidenz osteoporotischer Frakturen im späteren Lebensalter erhöht. Weitere Symptome umfassen eine verminderte Körperbehaarung, eine Reduktion der Hodengröße sowie eine eingeschränkte Spermatogenese, die zu Fertilitätsstörungen führen kann. Besonders prägnant sind Veränderungen der Sexualfunktion: Eine Abnahme der Libido sowie erektile Dysfunktion gehören zu den häufigsten und für viele Patienten subjektiv belastendsten Symptomen.

Psychische Begleitsymptome wie depressive Verstimmungen, Reizbarkeit, chronische Müdigkeit und ein allgemeines Erschöpfungsempfinden sind häufig präsent. Zudem kann es zu kognitiven Beeinträchtigungen kommen, insbesondere in Form von Konzentrationsstörungen und nachlassender Gedächtnisleistung.

Ein weiteres häufig übersehenes klinisches Merkmal ist die Entwicklung einer Anämie. Testosteron stimuliert über direkte und indirekte Mechanismen die Erythropoese. Ein Testosteronmangel kann daher mit einer normochromen, normozytären Anämie einhergehen, die ihrerseits zu Leistungsminderung und Abgeschlagenheit beiträgt.

Ätiologische Formen des Hypogonadismus – primär, sekundär und funktionell

Testosteronmangel ist definitionsgemäß ein klinisches und biochemisches Syndrom, das mit einer verminderten Testosteron- und Spermatogeneseleistung der Hoden einhergeht. Die Einteilung des Hypogonadismus erfolgt entsprechend der zugrundeliegenden Ätiologie und dem anatomischen Ort der Störung. Man unterscheidet einen primären (testikulären), einen sekundären (hypothalamisch-hypophysären) sowie einen funktionellen Hypogonadismus.

Die funktionelle Form des Hypogonadismus ist nicht selten bei Männern mittleren und höheren Lebensalters nachweisbar und weist eine besonders enge Assoziation mit Adipositas auf. Hierbei spielt nicht nur die quantitative Veränderung des Fettgewebes eine Rol-

le, sondern auch dessen hormonelle Aktivität – insbesondere durch vermehrte Aromatisierung von Testosteron zu Estradiol sowie durch proinflammatorische Zytokine, die die hypothalamisch-hypophysäre Achse negativ beeinflussen können (siehe Abb.). Zusätzlich sind Männer mit Testosteronmangel häufiger von Komorbiditäten betroffen, die wiederum als unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren zu werten sind.

Die therapeutische Strategie bei einem Testosteronmangel sollte daher nicht allein auf die Substitution des fehlenden Hormons abzielen, sondern vielmehr eine umfassende Beurteilung des Patienten mit besonderem Augenmerk auf Lebensstil, Ernährung, körperliche Aktivität und metabolische Gesundheit umfassen. Eine individualisierte, interdisziplinär abgestimmte Behandlung kann die Symptomatik verbessern, die Lebensqualität steigern und möglicherweise auch das Risiko kardiometabolischer Folgeerkrankungen senken.

Beim primären Hypogonadismus liegt die Ursache auf testikulärer Ebene. Die Hoden produzieren in diesem Fall nicht ausreichend Testosteron, obwohl die zentralen Steuermechanismen intakt sind. Dieser Zustand resultiert in einer kompensatorischen Hypersekretion der Gonadotropine durch den Hypophysenvorderlappen, insbesondere des luteinisierenden Hormons (LH) und des follikelstimulierenden Hormons (FSH). Die erhöhten Konzentrationen dieser Hormone im Serum sind kennzeichnend für diese Form des Hypogonadismus und reflektieren den Verlust des negativen Rückkopplungsmechanismus. Zu den häufigsten Ursachen gehören angeborene genetische Anomalien wie das Klinefelter-Syndrom, testikuläre Schädigungen infolge von Entzündungen (z. B. Mumps-Orchitis) oder traumatische Verletzungen der Gonaden.

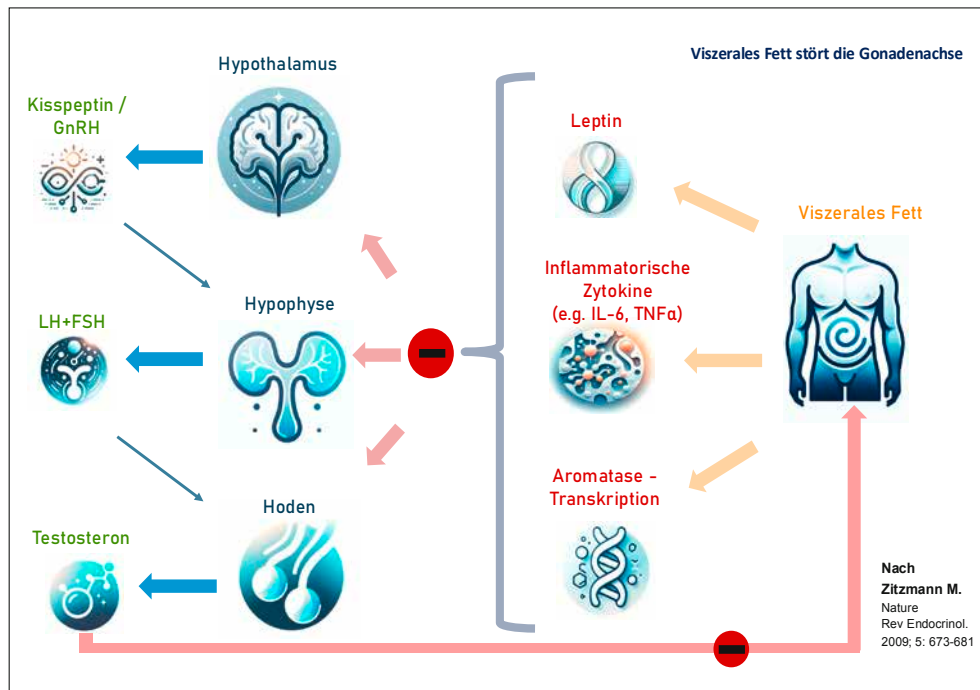
Beim sekundären Hypogonadismus liegt eine Störung auf Ebene des Hypothalamus oder der Hypophyse vor. Pathologien wie Tumoren, entzündliche Prozesse oder genetisch bedingte Funktionsstörungen können die Ausschüttung von Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH) im Hypothalamus oder von LH und FSH in der Hypophyse beeinträchtigen. Die Konsequenz ist eine reduzierte Stimulation der Leydig-Zellen in den Hoden mit nachfolgend verminderter Testosteronproduktion. Im Gegensatz zum primären Hypogonadismus sind bei dieser Form die Gonadotropinwerte im Serum erniedrigt oder im inadäquat niedrigen Normbereich.

Eine zunehmend an Bedeutung gewinnende Form ist der funktionelle Hypogonadismus. Er ist charakteristisch für Männer mit Adipositas, metabolischem Syndrom oder chronisch-inflammatorischen Erkrankungen. In diesem Fall liegt



Prof. Dr. med.
Michael Zitzmann

Abbildung: Entstehung eines funktionellen Hypogonadismus durch viszerales Fett



Links: Normale Funktion der Gonadenachse

Der Hypothalamus setzt unter dem Einfluss von Kisspeptin das Gonadotropin-Releasing-Hormon frei. GnRH stimuliert die Hypophyse zur Freisetzung von LH und FSH, welche wiederum die Hoden aktivieren. In den Hoden wird die Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen angeregt.

Rechts: Störfaktoren durch viszerales Fett

Viszerale Fett setzt verschiedene Mediatoren frei, die sowohl zentral als auch peripher wirken. Leptin hemmt die GnRH-Ausschüttung im Hypothalamus und stört zusätzlich direkt die Funktion der Leydig-Zellen im Hoden. Entzündungsmediatoren wie IL-6 und TNFα wirken ebenfalls hemmend auf die zentrale Achse und beeinträchtigen darüber hinaus die Testosteronsynthese in den Leydig-Zellen. Die vermehrte Aromataseaktivität im Fettgewebe steigert die Umwandlung von Testosteron in Östrogene, was die Achse zusätzlich negativ rückkoppelt.

keine strukturelle Läsion an Hypothalamus, Hypophyse oder Hoden vor. Vielmehr handelt es sich um eine reversible Funktionsstörung der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse, bedingt durch systemische Stoffwechselveränderungen und hormonelle Dysregulationen. Zentrale pathophysiologische Mechanismen umfassen die vermehrte Ausschüttung inflammatorischer Zytokine sowie des Adipokins Leptin aus dem viszeralen Fettgewebe. Diese Mediatoren beeinträchtigen sowohl die zentrale Steuerungsebene – durch Hemmung der GnRH- und Gonadotropinsekretion – als auch die periphere Leydigzellfunktion im Hoden (siehe Abb.).

Darüber hinaus trägt ein Überschuss an Östradiol, der infolge einer erhöhten Aromataseaktivität im Fettgewebe entsteht, wesentlich zur Pathogenese bei. Östradiol übt eine inhibitorische Wirkung auf die zentrale Regulation aus und führt zu einer verminderten Sekretion von LH und FSH. Die daraus resultierende Hypostimulation der Hoden mündet in einer reduzierten Testosteronproduktion. Somit ist der funktionelle Hypogonadismus nicht nur Ausdruck einer endokrinen Fehlregulation, sondern zugleich ein Marker für eine tiefgreifende metabolische Entgleisung, deren Behandlung eine interdisziplinäre und lebensstilbasierte Herangehensweise erfordert.

Behandlungsmethoden des Hypogonadismus

Die Behandlung des Testosteronmangels zielt primär darauf ab, die physiologischen Testosteronspiegel im Serum wiederherzustellen und damit die klinischen Symptome zu lindern sowie die Lebensqualität der betroffenen Männer zu verbessern. Die gängigste Form der Therapie ist die sogenannte Testosterontherapie, welche durch verschiedene Applikationsformen realisiert werden kann. Zu den etabliertesten Methoden zählen die tägliche Anwendung von transdermalen Testosterongelen sowie die intramuskuläre Injektion von langwirksamem Testosteronundekanoat.

Transdermale Testosterongele ermöglichen eine kontinuierliche Freisetzung des Hormons über den Tagesverlauf hinweg. Die Anwen-

dung erfolgt in der Regel einmal täglich auf saubere, trockene und intakte Hautareale. Nach dem Auftragen ist darauf zu achten, dass das Gel vollständig einzieht, bevor Kleidung angelegt oder Hautkontakt zu anderen Personen besteht, um eine ungewollte Übertragung des Hormons (insbesondere auf Kinder!) zu vermeiden.

Die intramuskuläre Injektion von Testosteronundekanoat stellt eine Langzeittherapie dar, bei der das Präparat alle zehn bis vierzehn Wochen tief in den Glutealmuskel injiziert wird. Diese Form der Behandlung eignet sich besonders für Patienten, die eine konstante Hormonversorgung ohne tägliche Anwendung wünschen. Die Dosierung wird individuell angepasst, abhängig vom Serum-Testosteronspiegel sowie dem klinischen Ansprechen auf die Therapie. Ein großer Vorteil dieser Depotformulierung liegt in der kontinuierlichen Testosteronversorgung über Monate und einer geringen Belastung für den Patienten.

Unabhängig von der gewählten Applikationsform ist eine engmaschige medizinische Überwachung erforderlich. Insbesondere im ersten Jahr der Therapie sollten regelmäßige Kontrollen erfolgen – idealerweise alle drei Monate –, um Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung zu gewährleisten. Hierzu zählen unter anderem die Bestimmung des Serum-Testosteronspiegels, die Kontrolle des Hämokrits sowie des prostataspezifischen Antigens (PSA), um potentielle Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen. Im Fall eines sekundären Hypogonadismus, bei dem die Störung auf Ebene des Hypothalamus oder der Hypophyse lokalisiert ist, können stimulierende Behandlungsformen eingesetzt werden, die die endogene Testosteron- und Spermienproduktion anregen.

Besonderheiten bei funktionellem Hypogonadismus infolge von Adipositas

Bei Männern mit funktionellem Hypogonadismus, insbesondere im Zusammenhang mit Adipositas, metabolischem Syndrom oder chronischen Entzündungsprozessen, liegt kein struktureller Defekt der Hoden oder der zentralen Regelzentren vor. Vielmehr handelt es sich

um eine reversible Dysregulation, die durch systemische Einflüsse – unter anderem entzündliche Zytokine, Leptinüberschuss und vermehrte Aromataseaktivität im Fettgewebe – hervorgerufen wird. Die logische therapeutische Konsequenz besteht daher zunächst in der Behandlung der Grunderkrankung, also der Adipositas.

Eine Gewichtsreduktion kann bereits signifikant zur Normalisierung der Testosteronwerte beitragen. Studien zeigen, dass insbesondere ein Verlust von viszeralem Fett zu einer Reduktion der Aromataseaktivität und einer Entlastung der hormonellen Achse führt.

Allerdings ist zu beachten, dass Patienten mit bestehendem Testosteronmangel häufig unter Antriebslosigkeit, Erschöpfung, depressiver Verstimmung und reduzierter Muskelkraft leiden – Symptome, die das konsequente Einhalten eines aktiven Lebensstils erheblich erschweren können. In solchen Fällen kann eine begleitende, zeitlich begrenzte Testosteronsubstitution sinnvoll sein, um die initiale Mobilisierung und körperliche Aktivität zu fördern. Durch die Verbesserung des Energiehaushalts, der Stimmung und der Muskelkraft kann die Hormonsubstitution eine Brücke zur erfolgreichen Umsetzung der Lebensstiländerung darstellen. Die Entscheidung zur Einleitung einer Testosterontherapie bei funktionellem Hypogonadismus sollte stets individuell getroffen werden und im Rahmen eines integrativen, interdisziplinären Therapiekonzepts erfolgen. Dabei ist es von zentraler Bedeutung, die Patienten umfassend über den Nutzen und die Notwendigkeit einer begleitenden Lebensstiländerung aufzuklären.

Die Anwendung einer Testosterontherapie bei Männern mit funktionellem Hypogonadismus und kardiometabolischen Risikofaktoren, insbesondere Adipositas und Typ-2-Diabetes mellitus, war lange Zeit Gegenstand kontroverser Diskussionen. Während frühe Studien hinsichtlich der kardiovaskulären Sicherheit uneinheitliche Ergebnisse zeigten, liefern neuere Untersuchungen eine zunehmend differenzierte Evidenzlage.

Die TRAVERSE-Studie (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2215025>) war die bislang größte randomisierte, kontrollierte Untersuchung zur Bewertung der kardiovaskulären Sicherheit einer Testosterontherapie bei Männern mit einem erhöhten Herz-Kreislauf-Risiko. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Testosterontherapie im Vergleich zu Placebo nicht mit einer erhöhten Rate schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall assoziiert war. Gleichzeitig wurde eine signifikante Verbesserung der sexuellen Aktivität und des sexuellen Verlangens berichtet. Bei Männern mit begleitender Anämie zeigte sich zudem eine deutlich bessere Korrektur der Hämoglobinkonzentration unter Therapie im Vergleich zu Placebo. Diese Ergebnisse gelten jedoch nur für Männer mit funktionellem Hypogonadismus und moderat erniedrigten Testosteronwerten; Männer mit ausgeprägtem primären Hypogonadismus waren von der TRAVERSE-Studie ausgeschlossen.

Insbesondere bei übergewichtigen oder adipösen Männern zeigen sich unter einer Testosterontherapie zusätzliche metabolische Vorteile. In den Studien TIMES 2 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34866306/>) und BLAST (<https://www.blsa.nih.gov/>) die Männer mit Typ-2-Diabetes und metabolischem Syndrom einschlossen, wurde eine verbesserte Insulinsensitivität festgestellt, insbesondere bei schlecht eingestellten Patienten. Dieser Effekt wurde durch eine gleichzeitige Lebensstilmodifikation weiter verstärkt, was die Bedeutung eines kombinierten Therapieansatzes unterstreicht.

Die Testosterone Trials (TTrials) (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6287281/>), eine Serie von sieben koordinierten placebo-kontrollierten Studien mit Männern über 65 Jahren und niedrigem Serumtestosteron, bestätigten eine Verbesserung des sexuellen Verlangens, der Stimmung, körperlicher Funktion sowie der Anämieparameter unter Testosterontherapie. Die Rate kardiovaskulärer Ereignisse war auch in dieser Untersuchung nicht erhöht.

Langzeitdaten zur metabolischen Wirkung stammen u.a. aus Registerstudien wie der von Haider et al. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38812251/>), in der über fünf Jahre hinweg eine anhaltende Gewichtsabnahme, Reduktion von Taillenumfang, BMI, Blutdruck, Blutfetten und Entzündungsmarkern sowie eine Verbesserung der Glukosekontrolle und des Lipidprofils beobachtet wurden. Diese Effekte waren unter kontinuierlicher Testosteronsubstitution stabil und reproduzierbar.

Lebensstiländerungen wie eine Umstellung der Ernährung, Steigerung der körperlichen Aktivität und Gewichtsreduktion stellen die Grundlage jeder Behandlung bei funktionellem Hypogonadismus dar. Jedoch fällt es vielen Männern mit Testosteronmangel schwer, diese Maßnahmen nachhaltig umzusetzen. In solchen Fällen kann eine begleitende Testosterontherapie helfen, die körperliche und psychische Aktivierung zu fördern und damit den Weg für eine erfolgreiche Lebensstiländerung zu ebnen. Die synergistischen Effekte von Therapie und Lebensstilinterventionen sind insbesondere bei Patienten mit metabolischem Syndrom gut belegt.

Fazit für die Praxis

Der funktionelle Hypogonadismus bei übergewichtigen oder adipösen Männern ist ein häufiges, aber oft unterschätztes Krankheitsbild mit weitreichenden Konsequenzen für Lebensqualität, Stoffwechselfundheit und kardiovaskuläres Risiko. Die Diagnose erfordert eine sorgfältige klinische und laborchemische Abklärung unter Beachtung der individuellen Symptomatik und komorbider Erkrankungen. Die Testosterontherapie stellt bei ausgewählten Patienten mit nachgewiesenem Testosteronmangel und typischen Beschwerden eine effektive Behandlungsoption dar. Sie kann nicht nur die sexualbezogene Lebensqualität und das subjektive Wohlbefinden verbessern, sondern bei entsprechender Indikation auch metabolische Parameter positiv beeinflussen. Die Ergebnisse großer Studien wie TRAVERSE und T-Trials liefern eine zunehmende Evidenzbasis für die Sicherheit und Wirksamkeit der Testosterontherapie, auch bei Männern mit metabolischem Risiko. Eine pauschale Kontraindikation bei kardiovaskulären Vorerkrankungen ist nicht mehr gerechtfertigt, jedoch bleibt die Therapie ein ärztlich zu überwachendes Verfahren mit klarer Indikationsstellung.

Literatur beim Verfasser

Informationen

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

Transkatheter-Aortenklappenimplantation

Ergebnisse der EARLY TAVR-Studie

Die Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI) bzw. der Transkatheter-Aortenklappenersatz (TAVR), ist ein minimal-invasives Verfahren zur Behandlung der symptomatischen, hochgradigen Aortenklappenstenose durch Einsetzen einer Klappenprothese unter Verwendung eines Katheters. Im Gegensatz zur herkömmlichen Operationsmethode am offenen Herzen, dem chirurgischen Aortenklappenersatz (SAVR), wird TAVI/TAVR schonend zumeist über einen Leistenzugang und in der Regel nur unter leichter Sedierung ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Wurden früher bevorzugt ältere Patienten mit hohem Operationsrisiko oder Kontraindikationen bezüglich einer Operation mit TAVI behandelt, werden inzwischen zunehmend jüngere Patienten mit niedrigem bis mittlerem Operationsrisiko mit diesem interventionellen Verfahren versorgt. Die Ergebnisse der EARLY TAVR-Studie zeigen, dass Patienten mit einer hochgradigen Aortenklappenstenose auch bei Beschwerdefreiheit von einer frühzeitigen Behandlung mittels TAVI profitieren, und TAVI einer abwartenden Strategie hinsichtlich der Endpunkte Tod, Schlaganfall und Rehospitalisierung klar überlegen ist.

Einleitung

Die Aortenklappenstenose ist neben der Mitralklappeninsuffizienz der häufigste Herzklappenfehler bei Erwachsenen. Durch eine über die Jahre zunehmende Verkalkung und Fibrosierung der sogenannten Taschenklappe wird die Öffnungsfläche enger, was mit den typischen Symptomen der Herzschwäche wie Luftnot, Brustschmerzen oder Synkopen einhergeht. Vor 2002 war der operative Klappenersatz in Vollnarkose und an der Herz-Lungen-Maschine die einzige zur Verfügung stehende Therapieoption. Erst durch die Entwicklung der TAVI-Prozedur konnte den Patienten ein risikoangepasstes Vorgehen angeboten werden. Bei der TAVI-Prozedur wird in der Regel über einen Leistenzugang eine in einem Katheter zusammengefaltete biologische Herzklappe in Aortenposition gebracht und dort am schlagenden Herzen implantiert. Es gibt grundsätzlich sogenannte selbstexpandierende und ballonexpandierende Systeme mit unterschiedlichen Charakteristika bezüglich Implantationstechnik und Klappendesign. Die wesentlichen Voruntersuchungen sind neben der Anamnese und der klinisch körperlichen Untersuchung ein Ruhe-EKG, eine transthorakale Echokardiographie, ein Herzkatheter und ein Herz-CT. Auf der Basis der Untersuchungsergebnisse wird in einem ersten Schritt die Entscheidung getroffen, ob ein Klappenersatz überhaupt notwendig ist, und ob der Eingriff interventionell oder operativ erfolgen sollte. In einem zweiten

Schritt wird dann die Operationsstrategie oder die Interventionsstrategie im Detail geplant.

Seit Zulassung der ersten kommerziellen kathetergestützten Aortenklappen-Prothesen 2007 in Europa und 2011 in den USA, kam es zu einem international verbreiteten Einsatz der TAVI-Prozedur und einem raschen Anstieg der Implantationszahlen.

Die Grundidee einer kathetergestützten Klappen-Implantation entstand in den 1980er Jahren. Dabei handelt es sich rückblickend um einen Meilenstein in der Medizingeschichte. Pionierarbeit leistete der dänische Kardiologe Henning Rud Andersen. Der erste Einsatz einer ballonexpandierenden Aortenklappenprothese beim Menschen erfolgte 2002 durch Alain Cribier in Frankreich. Ein Vorgängermodell der heutigen Edwards SAPIEN™



Prof. Dr. med. Tobias Zeus

Abbildung 1: Hybrid-Operationssaal



Im Hybrid-Operationssaal wird der Patient in Analgosedierung von einem spezialisierten Team aus Fachärzten der Anästhesiologie, Kardiologie und Herzchirurgie versorgt.

Klappenprothese wurde bei einem schwerkranken Patienten im kardiogenen Schock implantiert. Nach Erstimplantation durch Alain Cribier wurden die ersten kommerziellen Systeme entwickelt, die zunächst nur im Rahmen von Studien eingesetzt wurden.

Zulassungsstudien

Die PARTNER 1A- und 1B-Studien prüften den Einsatz der Edwards SAPIEN™ Klappenprothese in unterschiedlichen Patientenkollektiven. Die PARTNER 1A-Studie untersuchte Hochrisikopatienten, welche aber grundsätzlich noch als operabel bewertet wurden. Diese Patientenkohorte wurde nach Randomisierung entweder offen operiert oder mit einem kathetergestützten Aortenklappenersatz versorgt. Es konnte zugunsten der TAVI-Prozedur die Nichtunterlegenheit bezüglich der Mortalität nach 1 Jahr (24,2 % TAVI vs. 26,8 % SAVR) gezeigt werden. Bezüglich der sekundären Endpunkte trat ein höheres Schlaganfallrisiko bei TAVI auf, wobei es seltener zu schweren Blutungen und Vorhofflimmern kam. Somit konnte die TAVI als Alternative zur offenen Chirurgie bei Hochrisikopatienten positioniert werden.

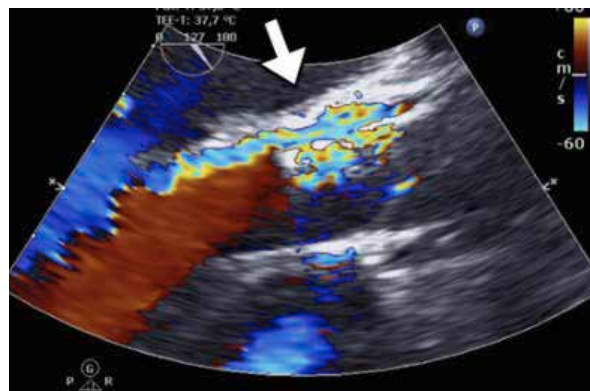
Die PARTNER 1B-Studie untersuchte inoperable Patienten. Dieser Kohorte stand somit keine chirurgische Option zur Verfügung. Folglich wurde bei diesen inoperablen Patienten eine TAVI-Prozedur mit einer rein medikamentösen Therapie verglichen. TAVI reduzierte die Mortalität nach 1 Jahr signifikant (30,7 % vs. 50,7 % unter medizinischer Therapie), verbesserte Symptome und Lebensqualität. Somit zeigte sich bei inoperablen Patienten eine eindeutige Überlegenheit der TAVI-Prozedur. Mit den PARTNER 2- und den SURTAVI-Studien (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1514616>, <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1700456>) konnte bewiesen werden, dass TAVI auch für Patienten mit mittlerem Risiko geeignet ist. Diese Daten legten die Grundlage für die FDA und CE-Zulassungen: Ab 2016 für mittleres Risiko, ab 2019 sogar für Niedrigrisiko-Patienten. Die aktuelle Entwicklung konzentriert sich auf verbesserte Klappendesigns (z. B. Edwards SAPIEN 3 Ultra RESILIA, Medtronic Evolut FX plus) mit geringeren Komplikationsraten, verbesserter Hämodynamik, weniger paravalvulären Leckagen und einer besseren Haltbarkeit.

Lifetime Management

Die kathetergestützten Klappenimplantationen haben den operativen Aortenklappenersatz in Europa und Nordamerika zahlmäßig inzwischen weit überholt. Das dürfte sowohl auf die positiven Studienergebnisse als auch auf die Ausweitung des Indikationsspektrums zurückzuführen sein. Basierend auf den europäischen Leitlinien wird nahezu jeder Patient >75 Jahren, der eine geeignete Anatomie aufweist, heutzutage mit einer TAVI versorgt. In Nordamerika sehen wir diese Versorgungsrealität bereits bei Patienten >65 Jahren, da durch die US-Leitlinienautoren, die Studienergebnisse stark zugunsten von TAVI bewertet wurden.

Die unmittelbar für den Patienten spürbaren Vorteile von TAVI, verglichen mit dem chirurgischen Aortenklappenersatz, liegen in dem minimal-invasiven katheterbasierten Zugang, der eine Reduktion des Traumas auf ein Minimum ermöglicht. Hierzu stehen hochmoderne Hybrid-Operationssäle zur Verfügung, die zugleich die Möglichkeiten eines Herzkathe-

Abbildung 2: Transösophageale Echokardiographie



In der transösophagealen Echokardiographie zeigt sich in der langen Achse (127°) eine paravalvuläre Aortenklappeninsuffizienz (Pfeil).

terlabors und die Ausstattung eines Operationssaals bieten (Abb. 1).

Die Patienten können die Klinik schon wenige Tage nach der Prozedur verlassen.

In Ländern mit einem anderen Vergütungssystem wie beispielsweise in Kanada werden Patienten im Rahmen von sog. „Early Discharge Studien“ beobachtet und unter gewissen Voraussetzungen bereits am selben Tag oder spätestens am Folgetag des Eingriffs entlassen. Sowohl die Effektivität als auch die Sicherheit zeigen sich in diesem Kollektiv gleichwertig zu regulär entlassenen Patienten.

Wie bei jedem medizinischen Eingriff lassen sich Komplikationen auch bei TAVI nicht vollständig ausschließen. Paravalvuläre Lecks zählen zu den häufigsten Komplikationen der katheterbasierten Aortenklappenimplantation, die es zu vermeiden gilt. Nicht zuletzt gibt es Hinweise darauf, dass bereits eine leichtgradige paravalvuläre Insuffizienz (Abb. 2) oder ein durchgehendes Herzschrittmacher-Pacing langfristig ungünstige Effekte haben können. Da die TAVI-Versorgung zunehmend jüngere Patienten betrifft, müssen somit Aspekte wie Schrittmacherraten nach TAVI und die Häufigkeit und Schweregrad von paravalvulären Leckagen diskutiert werden. Insgesamt geht der Trend hin zur „richtigen Klappe für den richtigen Patienten“.

Die EARLY TAVR-Studie

Die EARLY TAVR- (Early Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients with Asymptomatic Severe Aortic Stenosis) Studie wurde 2024 im New England Journal of Medicine veröffentlicht (<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2405880>) und untersuchte, ob eine frühzeitige TAVI bei Patienten mit schwerer, aber asymptomatischer Aortenklappenstenose Vorteile gegenüber einer konservativen Überwachungsstrategie bietet. Der aktuelle Stand des Wissens und die derzeit gültige Leitlinienempfehlung besagt, dass ein Aortenklappenersatz (egal ob chirurgisch oder TAVI) nur bei symptomatischer, hochgradiger Aortenklappenstenose indiziert ist. Für asymptomatische Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose ergibt sich daraus nur unter folgenden Voraussetzungen eine Behandlungsindikation: Reduzierte linksventrikuläre Funktion, die nicht durch eine andere Pathologie erklärt werden kann, Nachweis von Symptomen bei einem Belastungstest unter ärztlicher Aufsicht, signifikanter Blutdruckabfall (>20 mmHg) bei einem Belas-

Abbildung 3: Studiendesign EARLY TAVR-Studie

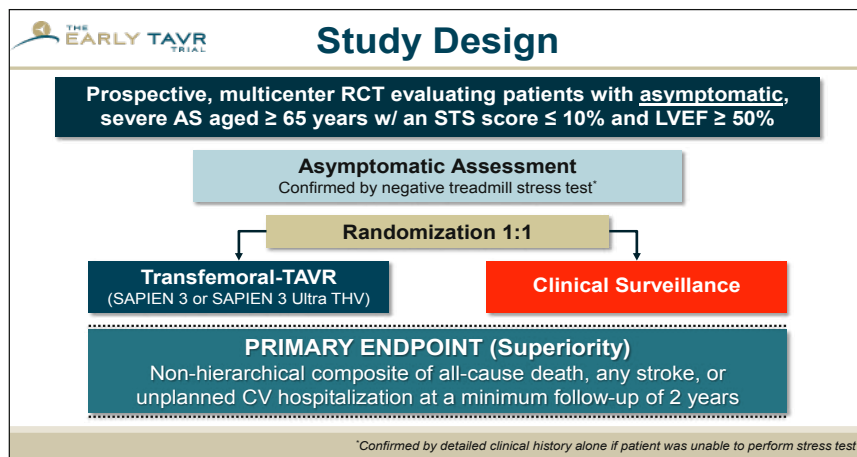
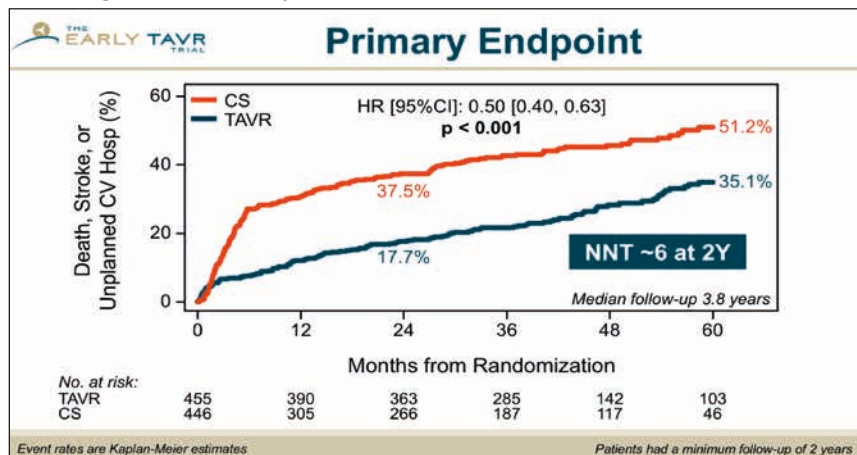


Abbildung 4: Primärer Endpunkt EARLY TAVR-Studie



Es wurden 2 Gruppen gebildet. Die TAVI-Gruppe (455 Patienten) erhielt eine frühe interventionelle Therapie mit einer Edwards SAPIEN 3 oder SAPIEN 3 Ultra Klappe. Die Überwachungsgruppe (446 Patienten) wurde regelmäßig klinisch und echokardiographisch kontrolliert und erhielt eine TAVI erst bei Symptombeginn. Es wurde ein kombinierter primärer Endpunkt mit einer Kombination aus Gesamtmortalität, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz gewählt. Als sekundäre Endpunkte wurden Lebensqualität, linksventrikuläre und linksatriale Herzleistung und unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse definiert. Im ersten Jahr erhielten 47,2% der Patienten in der Gruppe mit abwartender Strategie eine TAVI, im gesamten Follow-up Zeitraum waren es 87% (median time from randomization to TAVI was 11,1 month). Etwa 20% der gescreenten Patienten waren bereits symptomatisch und wurden nicht randomisiert, da bereits eine Indikation für eine TAVI bestand.

Die folgenden 3 Punkte wurden als zentrale Studienergebnisse hervorgehoben:

1. Primärer Endpunkt (Gesamtmortalität, Schlaganfall- oder Herzinsuffizienz-Hospitalisierung): Die TAVI-Gruppe zeigte eine signifikante Reduktion des primären Endpunkts im Vergleich zur konservativ behandelten Gruppe (Abb. 4). Dies deutet darauf hin, dass ein früher Eingriff das Risiko schwerwiegender kardialer Ereignisse verringert.
2. Sicherheit: Die Komplikationsraten (Schlaganfall, Schrittmacherbedarf, Gefäßkomplikationen) waren in der TAVI-Gruppe niedrig und vergleichbar mit früheren Studien. Es zeigte sich kein signifikanter Anstieg prozeduraler Risiken gegenüber einer abwartenden Strategie.
3. Funktionelle Verbesserung: Die Patienten nach TAVI hatten eine bessere Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit. Die Progression zur symptomatischen Aortenklappenstenose wurde verhindert.

Fazit

Insgesamt legen die Studienergebnisse nahe, dass eine frühzeitige TAVI-Implantation bei hochselektierten Patienten mit asymptomatischer, aber schwerer Aortenstenose sicher ist und das Risiko künftiger kardialer Komplikationen reduzieren kann. Diese Daten werden das bisherige Paradigma des „abwartenden Beobachtens“ in Frage stellen.

Kurzfristig sehen wir in diesem Jahr der Veröffentlichung der neuen europäischen Leitlinie gespannt entgegen. Insbesondere in Bezug auf die Alterskategorien und die Indikationen für TAVI-Prozeduren erwarten wir Neuerungen, die es dann im Sinne betroffener Patienten umzusetzen gilt.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Tobias Zeus
Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
Leitender Arzt der Abteilung für strukturelle Herzerkrankungen und angeborene Herzfehler
Universitätsklinikum Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
www.uniklinik-duesseldorf.de

■ Weitere Informationen:
Design and rationale of the evaluation of transcatheter aortic valve replacement compared to surveillance for patients with asymptomatic severe aortic stenosis: The EARLY TAVR trial
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38056546/>

www.edwards.com/de/newsroom/news/2024-10-28-groundbreaking-data-demonstrate-superiority-of-ear

tungstest, eingeschränkte Behandlungsempfehlung bei niedrigem TAVI-Prozedurrisiko und sehr hoher Kalklast oder sehr geringer Klappenöffnungsfläche oder raschem Stenoseprogress oder signifikant erhöhtem BNP.

Diese Vorgaben schränken die Behandlungsoptionen für asymptomatische Patienten ein. Aus epidemiologischen Datensätzen wissen wir jedoch, dass bei Patienten mit hochgradiger Aortenklappenstenose unabhängig von den Symptomen eine 4-Jahres-Mortalität von > 40 Prozent angenommen werden muss. Somit ergab sich ein eindeutiger „clinical need“ für eine TAVI-Studie in diesem Patientenkollektiv. Die zentrale Fragestellung lautete, ob eine frühzeitige TAVI-Implantation bei asymptomatischen Patienten mit hohem Risiko für schnelle Progression bessere Langzeitergebnisse bringt als abwartendes Beobachten.

Es wurde ein prospektiv randomisiertes und kontrolliertes Studiendesign gewählt (Abb. 3). Untersucht wurden 901 asymptomatische Patienten, mit einem Alter von ≥ 65 Jahren, mit hochgradiger Aortenklappenstenose (definiert nach Leitlinien: Klappenöffnungsfläche $\leq 1,0 \text{ cm}^2$, mittlerer Gradient $\geq 40 \text{ mmHg}$ oder Spitzengeschwindigkeit $\geq 4,0 \text{ m/s}$), ohne typische Symptome, aber mit hohem Progressionsrisiko (z. B. stark verkalkte Klappe, rascher Gradienten-Anstieg, eingeschränkte linksventrikuläre Funktion).

Selektive T-Zell-Immuntherapie bei EBV-positiven Lymphomen nach Transplantation

Einleitung

Das Epstein-Barr-Virus (EBV) ist ein weltweit verbreitetes Herpesvirus (Humanes Herpesvirus 4), das die meisten Menschen im Laufe ihres Lebens infiziert.

Die Durchseuchung in der Bevölkerung ist hoch: Mit dem Ende des 40. Lebensjahres haben ca. 95-98 % aller Menschen eine Infektion mit EBV durchlebt. Der Erkrankungsgipfel liegt im Kindes und Jugendalter.

Unter normalen Bedingungen kann das menschliche Immunsystem den Erreger problemlos kontrollieren. Das humane Herpesvirus nistet sich jedoch in Form von Episomen latent in den B-Lymphozyten des Immunsystems und persistiert.

Während eine Primärinfektion oftmals asymptomatisch verläuft oder Erkrankungen wie das Pfeiffer-Drüsenfieber verursacht, kann eine EBV-Reaktivierung bei immunsupprimierten Patienten, insbesondere nach Organ- oder Stammzelltransplantationen, zu schwerwiegenden Komplikationen führen, wie zu der posttransplantations-lymphoproliferativen Erkrankung (PTLD).

EBV-induzierte Lymphome sind eine relevante Ursache für Morbidität und Mortalität nach Organ- und Stammzelltransplantation. Die Therapie eines EBV-assoziierten PTLD nach Transplantation ist herausfordernd. Zum einen ist die nach Transplantation notwendige Reduktion der Immunsuppression mit einem erhöhten Risiko für Abstoßung verbunden, und zum anderen ist die etablierte Standardtherapie sehr häufig nicht effektiv und mit Rezidiven assoziiert. Die selektive Immuntherapie mit EBV-spezifischen T-Lymphozyten (wie z. B. Tabelecleucel) bietet eine neue Therapieoption für betroffene Patienten. Das Immuntherapeutikum richtet sich gezielt gegen B-Zellen, die mit EBV infiziert sind. Dadurch können Lymphome reduziert und Patientenleben erhalten werden. Tabelecleucel ist als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer PTLD indiziert, die mindestens eine vorherige Standardbehandlung erhalten haben.

EBV-Infektionen nach Transplantation

Nach einer Transplantation von Organen und nicht körpereigenen (allogenen) Stammzellen müssen Patienten dauerhaft immunsuppressive Medikamente einnehmen, um eine Abstoßung zu verhindern.

Diese Medikamente schwächen jedoch gleichzeitig das Immunsystem und erhöhen das Risiko einer Reaktivierung von Viren wie z. B. dem Epstein-Barr-Virus. Die Frühsymptome einer EBV-Infektion nach einer Organ- oder Stammzelltransplantation sind oft unspezifisch und können leicht mit anderen posttransplantativen Komplikationen verwechselt werden. Daher wird ein Monitoring der EBV-Viruslast mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) angewendet, um frühzeitig eine EBV-Infektion zu erfassen, die bei einigen Patienten zu der lebensbedrohlichen Komplikation posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (PTLD) führen kann.

EBV+ PTLD

Bei der EBV+ PTLD handelt es sich um eine unkontrollierte Vermehrung von B-Lymphozyten (Zellen), die durch das humane Herpesvirus infiziert sind.

Die PTLD kann sich mit einem milden Verlauf bis hin zu aggressiv wachsenden B-Zell-Lymphomen präsentieren, die zum Tode der betroffenen Patienten führen können.

Die Inzidenz der PTLD nach Stammzelltransplantation liegt bei 1-2% und bei bis zu 10% nach Dünndarm-, Lungen- oder Herztransplantation.

Risikofaktoren für eine EBV-assoziierte PTLD sind eine Erstinfektion mit EBV nach einer Organ- oder Stammzelltransplantation. Hierbei sind EBV-seronegative Empfänger, die von EBV-positiven Spendern Organe oder Stammzellen erhalten, besonders gefährdet. Hohe Dosen immunsuppressiver Medikamente zur Therapie von Abstoßungen oder der Graft-versus-Host-Erkrankung führen häufig zu einer EBV-Reaktivierung. Zudem fördern virale Begleitinfektionen (vor allem durch das Cytomegalievirus) eine EBV-induzierte PTLD.

Des Weiteren sind Kinder und ältere Patienten besonders gefährdet wegen der einerseits notwendigen erhöhten Immunsuppression, und andererseits wegen der altersbedingten eingeschränkten Abwehrfunktion.

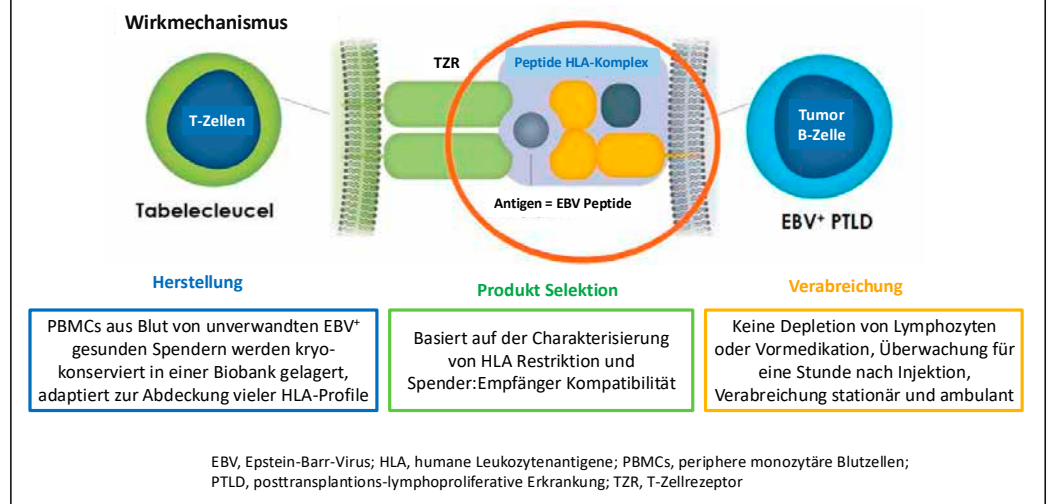
Im Allgemeinen tritt PTLD bei jüngeren Patienten im Frühstadium in den ersten zwei Jahren nach Transplantation und bei älteren Patienten im Spätstadium ab dem fünften Jahr nach Transplantation auf.

Zu den Symptomen einer PTLD zählen unspezifische Allgemeinsymptome mit Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß (sogenannte B-Symptomatik) sowie vergrößerte und rasch wachsende



Prof. Dr. med.
Markus J. Barten

Abbildung 1



Lymphknoten. Häufig ist ein Befall der Lymphknoten von Leber, Milz, Magen-trakt, Lunge und des Zentralnervensystems (ZNS).

Bei anhaltender EBV-Infektion oder dem Verdacht auf eine PTLD, sollte eine frühzeitige Diagnosestellung erfolgen, um eine schnelle Therapieeinleitung zu ermöglichen. Wichtige diagnostische Schritte sind zunächst Blutuntersuchungen mit EBV-DNA Quantifizierung zur Bestimmung der Viruslast, Erfassung atypischer Lymphozyten, und Bestimmung spezifischer Parameter zur Messung der Organfunktionen. Kompletierend sind bildgebende Untersuchungen (Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie zur Detektion vergrößerter Lymphknoten und Organbeteiligung). Eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT dient zur Beurteilung der metabolischen Aktivität von PTLD-spezifischer Läsionen im Körper. Zur Bestätigung der Diagnose PTLD dient eine Lymphknotenbiopsie und bei ZNS-Beteiligung eine Liquoranalyse [1].

Therapie des EBV+ PTLD

Die Behandlung des EBV+ PTLD erfordert eine interdisziplinäre Herangehensweise von Infektiologen, Transplantationsmedizinern und Onkologen, die eine Balance zwischen Immunrestitution und Kontrolle der lymphoproliferativen Erkrankung anstrebt. Eine erste Therapie besteht in der Reduktion der Immunsuppression, um eine spontane Immunantwort gegen die infizierten B-Zellen zu finden ohne das eine Abstoßung auftritt. Die Standardtherapie für EBV+ PTLD ist die gezielte Eliminierung der B-Zellen durch den Antikörper Rituximab (R). Bei aggressiven oder monomorphen PTLD-Formen ist zusätzlich eine Chemotherapie erforderlich (z. B. R-CHOP-Schema mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison). In seltenen Fällen kann eine Strahlentherapie bei lokalisierten PTLD-Manifestationen angewendet werden.

Die Ansprechrate auf diese Standardtherapie bei Patienten nach Organtransplantation erscheint zunächst mit 40–50% hoch, relativiert

sich aber durch die hohe Rezidivrate und Sterblichkeit.

So haben Patienten mit Nichtansprechen der Standardtherapie nur ein mittleres Überleben von weniger als 1 Monat nach Stammzelltransplantation und 4,1 Monate nach Organtransplantation. Dies zeigt den bestehenden, unerfüllten medizinischen Bedarf (unmet need) einer wirkungsvollen Therapie für diese Fälle.

Im Gegensatz zur Standardtherapie R-CHOP führt die selektive T-Zell-Immuntherapie nicht zu einer allgemeinen, systemischen Immunsuppression, wodurch Abstoßungs- und Infektionsrisiken minimiert werden.

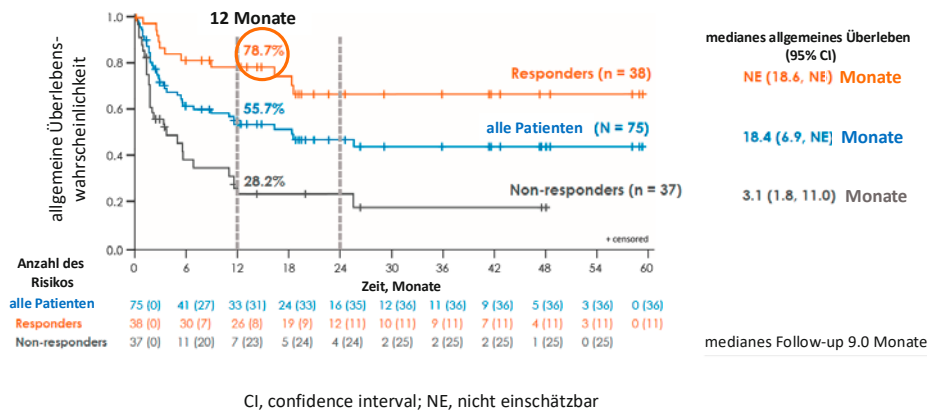
Bei der T-Zell-Immuntherapie unterscheidet man eine autologe (aus eigenen Körperzellen) von einer allogenen (aus fremden Körperzellen) Herstellung. Bei beiden Verfahren werden EBV-spezifische T-Zellen zur gezielten Bekämpfung infizierter B-Zellen, die zur malignen Transformation neigen, transfundiert.

Für das Zelltherapeutikum Tabelecleucel wird eine allogene Herstellung genutzt; die Zellen werden von gesunden EBV-seropositiven Spendern gewonnen und in vitro in Bezug auf das zytotoxische humane Lymphozyten Antigen (HLA) Molekül charakterisiert. Diese pre-Charakterisierung von Tabelecleucel Zellen erlaubt eine spätere gezielte Selektion eines passenden Lots aus der Tabelecleucel-Zellbank, basierend auf dem Match von HLA des Spenders oder Patienten (je nach dem Ursprung der Zellen aus denen sich die PTLD entwickelt hat) mit einem der Tabelecleucel-Lots [2]. Der T-Zell-Rezeptor jeder klonalen Population von Tabelecleucel erkennt auf der Oberfläche von Zielzellen ein EBV-Peptid im Komplex mit einem spezifischen HLA-Molekül und löst eine zytotoxische Reaktion gegen die EBV-infizierten Zellen aus (siehe Abbildung 1).

Gegenüber der autologen T-Zell-Herstellung, die grundsätzlich einige Wochen in Anspruch nimmt, hat die allogene T-Zell-Therapie den großen Vorteil der schnellen Verfügbarkeit (auf Abruf /off-shelf), was eine zügige Therapieeinleitung von aggressiven EBV+ PTLD-Formen erlaubt.

Abbildung 2

ALLELE-Studie



Klinischer Einsatz von Tabelecleucel

Die ALLELE-Studie ([https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00649-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00649-6/abstract)) war eine multizentrische, offene Phase-III-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel. Eingeschlossen wurden Patienten mit Biopsie gesichertem EBV+ PTLD, die nach einer allogenen Organ- oder Stammzelltransplantation auf eine Standardtherapie (Rituximab allein oder mit Chemotherapie) nicht angesprochen hatten (3). Alle 75 Patienten erhielten Tabelecleucel an den Studientagen 1, 8 und 15. Bei fehlendem Ansprechen auf den ersten Behandlungszyklus durften die Patienten mit einem alternativen Tabelecleucel Lot (Lot-Switch), wenn vorhanden, aus der Zellbank behandelt werden (1x bzw. 4x nach Organ- und nach Stammzelltransplantation).

Der Therapieerfolg wurde mit dem PET-CT anhand der spezifischen erweiterten Lugano-Kriterien ca. einem Monat nach Therapieende bewertet. Die objektive Ansprechrates auf die Therapie lag bei 50,7%, wobei fast 30% der Patienten vollständig auf die Therapie ansprachen. Das zentrale (mediane) Gesamtüberleben lag bei 18,4 Monaten und die 1-Jahres-Überlebensrate bei erfolgreicher Therapie lag bei fast 79% (siehe Abbildung 2). Nur bei 21% der Patienten kam es zur Progression der Erkrankung (4). Zu erwähnen ist, dass bei 17 von 43 Patienten (40%) aus der initialen Studienkohorte ein Lot-Switch durchgeführt wurde. 8 dieser Patienten (47%) profitierten von dem Lot-Wechsel [3].

Es gab keine Sicherheitsbedenken für die Anwendung von Tabelecleucel. Die Verträglichkeit war gut und es gab keine Fälle von Graft-versus-Host-Erkrankung oder Organabstoßung im Zusammenhang mit Tabelecleucel. Die Bedeutung der hohen Wirksamkeit wurde bestätigt durch eine Vergleichsanalyse von Patienten aus der ALLELE-Studie mit einer retrospektiv erstellten Patientenkohorte, die die Standardtherapie bei refraktärer oder rezidivierender EBV+ PTLD bekamen [5]. Patienten, die Tabelecleucel erhielten, hatten einen

signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit einer Standardtherapie.

Für dieses Patientenkollektiv ist Tabelecleucel seit Dezember 2022 als Monotherapie bei EBV+ PTLD nach Organ- und Stammzelltransplantation für Kinder ab 2 Jahren und Erwachsene in der Europäischen Union zugelassen.

Zusammenfassung

Die EBV-Infektion stellt eine ernstzunehmende Bedrohung für Patienten nach Organ- oder Stammzelltransplantation dar. Eine besonders gefürchtete Komplikation ist die PTLD, die durch eine unkontrollierte Vermehrung EBV-infizierter B-Zellen gekennzeichnet ist. Die Behandlung ist komplex und erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ärztlicher Spezialisten für eine umfassende Diagnostik und den frühzeitigen Einsatz einer modernen selektiven T-Zell-Immuntherapie wie mit Tabelecleucel. Die ALLELE-Studie hat gezeigt, dass Tabelecleucel wegen der hohen Ansprechrates zu einer verlängerten Überlebensrate bei Patienten mit refraktärer oder rezidivierender EBV+PTLD führen kann, wenn die Standardtherapie R-CHOP erfolglos bleibt. Durch den allogenen Ansatz dieser Therapie können behandlungsbedürftige Patienten schneller versorgt werden, ohne auf eine individuelle Zellherstellung warten zu müssen. Bei Nichtansprechen einer EBV T-Zelllinie kann auf eine andere gewechselt werden.

Literaturverzeichnis:

- Allena DU and Preiksaitis JK. Am J Transplant 2013; 13: 107–120
- Keam SJ. Tabelecleucel: Molecular Diagnosis & Therapy 2023; 27:425–431
- Mahadeo KM, Baiocchi R, Beitinjaneh A, et al.; Lancet Oncol. 2024; 25:376–387.
- Ghobadi A, Baiocchi R, Beitinjaneh AM et al.; Blood 2024; S70–71.
- Barlev A, Zimmermann H, Guzman-Becerra N et al.; J Med Econ 2024; 27:789–795.

Glossar

Tabelecleucel

- Selektives T-Zell-Immuntherapeutikum zur Bekämpfung EBV-infizierter B-Zelllymphome
- Schneller Therapiestart durch sofortige Verfügbarkeit, wenn ein Lot vorhanden ist (abhängig vom HLA-System des Spenders und des Empfängers)
- Lot-Switch zur Verbesserung der Ansprechbarkeit möglich
- Allele-Studie zeigt hohe Wirksamkeit mit kompletter und partieller Remission ohne signifikante Toxizität, Transplantatabstoßung oder Graft-versus-Host Disease
- Zulassung für die Monotherapie von rezidivierten/refraktären EBV+ PTLD für Kinder ab 2 Jahre und Erwachsene nach erfolgloser Standardtherapie (R-CHOP)



Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus J. Barten
Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg
Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie
Prof. Dr. med. Nicolas Kröger
Zentrum für Onkologie
Interdisziplinäre Klinik und Poliklinik für Stammzelltransplantation
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
Martinistrasse 52, 20246 Hamburg
www.uke.de

Risiken von Influenza-Infektionen bei vulnerablen Patientengruppen

Prävention Impfschutz

Die Influenza ist eine weltweit verbreitete und hochansteckende Infektionskrankheit, die durch Influenza-Viren ausgelöst wird. Die Influenza darf nicht mit einer Erkältung bzw. einem grippalen Infekt verwechselt werden. Bei der Influenza handelt es sich um ein bisweilen schweres Krankheitsbild, das u. U. mit irreversiblen gesundheitlichen Folgen und auch Todesfällen einhergehen kann. Erreger der Influenza sind sogenannte Orthomyxoviren (Typ A, B, C, D). Für den Menschen sind die saisonal auftretenden Influenza A- und B-Viren von Relevanz.

Influenza-Infektionen sind nach dem deutschen Infektionsschutzgesetz beim jeweiligen regionalen Gesundheitsamt meldepflichtig, die bundesweiten Daten werden am Robert Koch-Institut verwaltet. Die wichtigste präventive Maßnahme zum Schutz vor einer Influenza ist die jährliche Grippeimpfung. Insbesondere für vulnerable Patientengruppen wie ältere Menschen, Patienten mit Diabetes oder mit kardiovaskulären Erkrankungen kann der Impfschutz lebenserhaltend sein.

Es hat sich gezeigt, dass die Grippeimpfung mit einer geringeren Gesamtsterblichkeit, weniger Krankenhausaufenthalten, weniger Lungenentzündungen und weniger kardiovaskulären Komplikationen verbunden ist. Das Risiko für Komplikationen ist in älteren Bevölkerungsgruppen und bei anfälligen Patienten insgesamt höher, was sich auch in den klinischen Empfehlungen für eine präventive Immunisierung widerspiegelt.

Erhöhtes Risiko für Influenza-Komplikationen bei Diabetes

Die Influenza ist eine jährlich auftretende epidemische Virusinfektion, die insbesondere bei älteren und anfälligen Bevölkerungsgruppen wie z. B. bei Patienten mit Diabetes mellitus einen dramatischen klinischen Verlauf nehmen kann. Die Infektionskrankheit kann sich „lokal“ in den Atemwegen manifestieren und Halsschmerzen, Nasenschleimhautentzündung und Husten hervorrufen, die von systemischen Symptomen wie Fieber, Myalgien und Unwohlsein begleitet sein können. Die Grippe kann auch zu systemischen Krankheitsfolgen führen, einschließlich eines erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen und Gesamtmortalität. Da das virale Anheftungsprotein Hämagglutinin an Sialinsäure von Glykoproteinen auf Zellen bindet, die das oberflächliche Epithel des Respirationstrakts auskleiden, scheint die systemische Manifestation durch eine Entzündungsreaktionen vermittelt zu

werden, offenbar eine Art „Zytokinsturm“, wie er auch bei COVID-19 häufig beschrieben wird. Diabetes und Fettleibigkeit können Entzündungsreaktionen modulieren und verstärken, und Entzündungen können wiederum die Stoffwechselkontrolle und die Insulinempfindlichkeit beeinflussen (siehe Abbildung). Bis heute gibt es keine schlüssigen Beweise dafür, dass Patienten mit Diabetes eine höhere Infektionsrate haben, aber es gibt einige Belege dafür, dass Diabetes und der mögliche Grad der Stoffwechselstörung mit der Schwere der klinischen Manifestation und dem Ergebnis zusammenhängen, wie es auch für Sars-CoV-2-Infektionen beschrieben wurde. Influenza A-Viren werden nach ihren Glykoproteinen H und N klassifiziert. Die schwerste Influenza A-Pandemie in der jüngeren Geschichte wurde 1918 durch H1N1 verursacht, das für etwa 50 Millionen Todesfälle verantwortlich war.

Kürzlich wurden in einer retrospektiven Kohortenanalyse herkömmliche Leistungsdaten verwendet und mit von den Patienten selbst generierten Gesundheitsdaten verknüpft, darunter Informationen von am Körper getragenen Sensoren zu Schlaf und körperlicher Aktivität. Ein Schwerpunkt dieser Studie war der Vergleich der Daten von 54.656 Patienten mit bekanntem Typ-2-Diabetes mit alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollen (n=113.016). Patienten mit Diabetes hatten eine signifikant höhere Anzahl von glykämischen Ereignissen, eine 7,4-fach höhere Rate an Lungenentzündungen und eine 5,7-fach höhere Rate an Sepsis während der Peri-Influenza-Periode. Der letztgenannte Zeitraum war definiert als zwei Wochen vor und vier Wochen nach einer Influenzadiagnose, die mit einem sechswöchigen Kontrollzeitraum verglichen wurde. Vergleicht man die Unterschiede in den Raten zwischen der Peri-Influenza-Periode und dem Basiszeitraum, so ergab sich bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ein Anstieg der ischämischen Herzkrankheit um 2,1%, was achtmal höher war als bei den Kontrollpersonen. Eine Meta-Analyse von 13 Beobachtungsstudien hat gezeigt, dass das Risiko für Sterblichkeit, Pneumonie und Hospitalisierung auf Grund der Infektion bei Patienten mit Diabetes mellitus signifikant höher war, als bei den Menschen ohne Diabetes. Eine gerade publizierte Kohortenstudie über 12 Jahre aus Dänemark zeigt, dass Menschen mit einem eher kürzlich diagnostizierten Typ-2-Diabetes nicht nur ein erhöhtes Risiko für stationär zu behandelnde Infektionen hatten, sondern dies insbesondere für Patienten mit Insulinresistenz gilt. Kürzlich sind auch erstmals



Marlo Verket M.Sc.



Prof. Dr. med.
Dirk Müller-Wieland

Daten zu Menschen mit Typ-1-Diabetes publiziert worden. Im nationalen Diabetesregister aus Schweden zeigte sich in den Jahren 2013–2019, dass Patienten mit Typ-1-Diabetes im Vergleich zu gematchten Kontrollen ein mehr als dreifach höheres Risiko haben aufgrund einer Influenza-Infektion hospitalisiert zu werden.

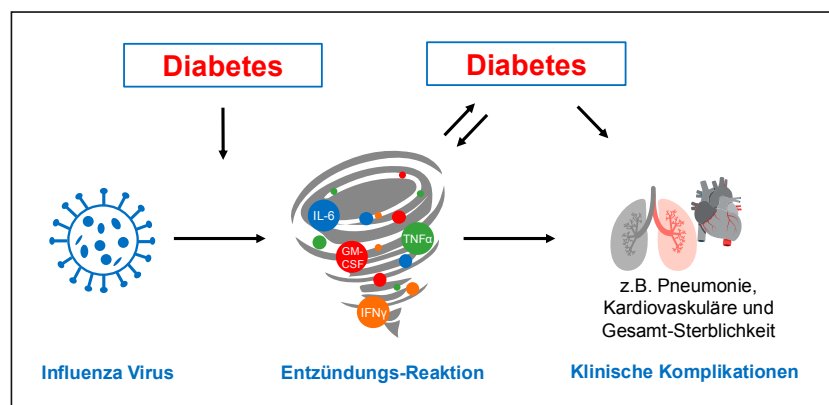
Klinische Auswirkungen der Grippeimpfung bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder Diabetes

Beobachtungsstudien und klinische Studien deuten darauf hin, dass eine Grippeimpfung kardiovaskuläre Ereignisse verringern könnte. Eine Cochrane-Review-Literaturrecherche aus den Jahren 2013–2015 ergab Hinweise auf eine verringerte kardiovaskuläre Sterblichkeit in der Sekundärprävention durch die Grippeimpfung. Interessanterweise wurde vor kurzem die erste prospektive randomisierte Studie bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen durchgeführt. 2.571 Patienten erhielten während des Krankenhausaufenthalts kurz nach einem Myokardinfarkt zwischen Oktober 2016 und März 2020 einen Influenza-Impfstoff im Vergleich zu einem Kochsalz-Placebo. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt bestand aus Tod aller Ursachen, Myokardinfarkt oder Stentthrombose nach 12 Monaten. Dieser Endpunkt trat bei 5,3% der geimpften Patienten gegenüber 7,2% in der Placebogruppe auf, was einer signifikant niedrigeren Hazard Ratio von 0,72 und einer absoluten Risikoreduktion von 1,9% innerhalb nur eines Jahres entspricht. 20,5% der Patienten hatten einen bekannten Diabetes. Die Inzidenzraten von Ereignissen waren bei Patienten mit Diabetes höher: 11,0% gegenüber 3,6% in der Impfstoffgruppe und 14,6% gegenüber 5,5% in der Placebogruppe, was einer absoluten Risikoreduktion von sogar 3,6% oder einer zu behandelnden Zahl von unter 30 innerhalb eines Jahres entspricht. In diesem Zusammenhang zeigt eine Meta-Analyse, dass eine Influenza-Impfung in größeren kardiovaskulären Endpunktstudien mit einem 34% geringen Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen assoziiert ist. Eine weitere Meta-Analyse von 16 Studien mit 237.058 Patienten, von denen 4 randomisierte kontrollierte Studien waren (n=1667), erbrachte ebenfalls den Nachweis, dass die Impfung mit einem geringeren Risiko für alle Todesursachen und kardiovaskuläre Mortalität verbunden war. In einer aktuellen nationalen Datenanalyse von 2010–2018 bei mehr als 70 Menschen mit Herzinsuffizienz, war eine Influenza-Infektion assoziiert mit einer erhöhten Rate für Gesamtsterblichkeit, kardiovaskulärem Tod sowie Hospitalisierung wegen Pneumonie. In einer großen Register-basierten Beobachtungsstudie zwischen 2008–2019 wurde eine selbstkontrollierte Fallstudie durchgeführt, d. h., es wurde gefragt, ob das Auftreten eines Herzinfarkts 1–7 Tage nach gesicherter Infektion mit Influenza höher war, als in der Kontroll-Periode (ein Zeitraum von einem Jahr zuvor und 51 Wochen danach). Die adjustierte relative Inzidenz für einen akuten Myokardinfarkt war 6,16-fach höher in der Akutphase (1–7 Tage) nach Influenza-Infektion im Vergleich zur o. a. Kontroll-Periode.

Patienten mit Diabetes wurden in den landesweiten Registerdaten aus Dänemark in neun aufeinanderfolgenden Grippeperioden von 2007 bis 2016 analysiert. 241.551 Patienten wurden im Median vier Saisons lang beobachtet, wobei die Durchimpfungsrate zwischen 24 und 36% lag. Die Impfung war signifikant mit einem Rückgang der Gesamtsterblichkeit und der kardiovaskulären Todesfälle verbunden. Zudem war in Assoziation mit einer Impfung die Zahl von Krankenhauseinweisungen wegen akuter Diabeteskomplikationen wie Ketoazidose, Hypoglykämie oder Koma reduziert.

In Taiwan wurden anhand von Krankenversicherungsdaten die Daten von 61.002 Patienten mit Diabetes in den Jahren 2008–2013 analysiert. Die Grippeimpfung war signifikant mit einer geringeren 30-Tage-Krankenhaussterblichkeit verbunden, insbesondere bei Patienten mit vorherigem Krankenhausaufenthalt wegen Diabetes, unzureichender Blutzuckereinstellung und anderen diabetesbedingten Komorbiditäten. Eine Analyse des Überwachungsnetzwerks (FluSurv-Net) aus den Jahren 2012 bis 2016–2017 in 13 US-Bundesstaaten bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren auf der Grundlage von laborbestätigten Influenza-assoziierten Krankenhauseinweisungen berichtete über eine gepoolte Datenbank von 31.934 hospitalisierten Patienten, von denen 34% Diabetes hatten. Patienten mit Diabetes hatten eine signifikant höhere Rate an Influenza-assoziierten Krankenhausaufenthalten (1,57-fach), Einweisung in die Intensivstation (1,84-fach) oder mechanische Beatmung (relatives Risiko 1,95), ein um 57% erhöhtes Risiko für Pneumonie und ein um 48% erhöhtes Risiko für den Tod im Krankenhaus. Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von 1.444 Artikeln und 11 Beobachtungsstudien mit insgesamt 170.924 Teilnehmern zeigte, dass die Grippeimpfung bei Patienten mit Diabetes im erwerbsfähigen

Abbildung: Modulation einer Infektion mit Influenza



Systemische Komplikationen durch inflammatorische Reaktionen (cytokine storm) bei Menschen mit beispielsweise Diabetes. Beides ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen sowie Pneumonie assoziiert und beeinflusst sich wechselseitig.

higen Alter (18–64 Jahre) Krankenhausaufenthalte insgesamt um 58% und Krankenhausaufenthalte aufgrund von Influenza oder Lungenentzündung um 43% verhinderte, während in dieser jüngeren Population keine Auswirkungen auf die Gesamtsterblichkeit beobachtet wurden.

Wirksamkeit von Influenza-Impfungen

Influenza A-Viren sind aufgrund der großen Plastizität ihrer Genome und ihrer Fähigkeit, interne und Oberflächenproteine neu zu sortieren (Antigene Drift bzw. Antigenen Shift) für eine Impfung von großer Bedeutung. Der Antigen Shift scheint die Hauptursache für weltweite oder pandemische Ausbrüche zu sein. Antigendrift und Epitop-Veränderungen sind wichtige Faktoren für die Wirksamkeit von Impfungen. Aus diesem Grund muss die Zusammensetzung jedes Jahr in Bezug auf eine Komponente verändert werden. Influenza B-Viren sind genetisch stabiler und zwei Linien haben sich über viele Jahre hinweg verbreitet: B-Yamagata-ähnliche und B-Victoria-ähnliche Viren. Da die Influenza B-Linie Yamagata seit mehreren Jahren weltweit nicht mehr nachgewiesen wurde, soll laut Vorgabe der WHO Yamagata zukünftig in Influenza-Impfstoffen nicht mehr enthalten sein. Die Europäische Arzneimittelagentur rief die Impf-

stoffhersteller dazu auf, auf trivalente Impfstoffe umzustellen. Die Umstellung muss bei den inaktivierten Influenza-Impfstoffen bis zur Grippe-saison 2025/26 erfolgt sein.

Die aktuellen Impfstoffe enthalten noch die A-Subtypen H1N1 und H3N1 und den vorherrschenden Vertreter der Influenza B oder beide Linien, wobei es sich um trivalente bzw. quadrivalente Impfstoff handelt.

Die Wirksamkeit auf die Influenza-Impfung schwankt zwischen 10 und 60%, was größtenteils auf Antigendrift während der Influenzasaison zurückzuführen ist. Hochdosis-Impfstoffe sind in der Regel wirksamer als konventionelle standarddosierte Influenza-Impfstoffe und werden in Deutschland für Personen im Alter von 60 Jahren und älter empfohlen. In einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie ist belegt worden, dass ein Hochdosis-Impfstoff einen ca. 25% effektiveren Impfschutz vermittelt als eine Standard-Dosierung.

Ein direkter Vergleich zwischen einer quadrivalenten Hochdosis (QIV-HD) mit einer quadrivalenten Standard-Dosis (QIV-SD) einer Influenza-Impfung ist in 12.477 Teilnehmern der Altersgruppe 65-79 Jahre durchgeführt worden. Die relative Impf-Effizienz in Bezug auf die Inzidenz einer Hospitalisierung wegen Influenza oder Pneumonie war in der QIV-HD deutlich höher ($n=10$ versus 28), wie auch für die Gesamt-Sterblichkeit ($n=21$ versus 41). Aktuell zeigt eine sogenannte Propensity-Score-Analyse an mehr als 1,2 Millionen Menschen in Taiwan, dass eine Influenza-Impfung das Risiko für Influenza-assoziierten Tod um 30%, respiratorische Erkrankungen um 12-26%, kardiovaskuläre Komplikationen um 39-47% und akute Niereninsuffizienz um 23 % reduziert.

Inanspruchnahme der Grippeimpfung

Die Durchimpfungsrate für Influenza liegt weit unter den Empfehlungen. Während die WHO einen Zielwert ≥ 75 empfiehlt, ist beispielsweise in Deutschland die Impfquote über die Jahre bzw. Saisons von 2008/2009 bis 2023/2024 gesunken. Die Impfquote fiel von anfänglich 51% auf zuletzt nur noch 38% in der Saison 2023/24 (unterbrochen von einem vorübergehenden Anstieg in der Saison 2020/21). Bei der Indikationsimpfung gegen Influenza bei Personen ab 18 Jahren mit Grunderkrankungen kann eine ähnliche Entwicklung beobachtet werden. Die Impfquote wird seit der Saison 2014/15 erhoben. Sie war bereits zu Beginn mit 35% deutlich niedriger als die Impfquote bei Personen ab 60 Jahren und sank im Verlauf auf zuletzt 31% in der Saison 2023/2024.

Aktuelle Empfehlungen

Die STIKO empfiehlt zuletzt u. a. die Impfung für alle Personen ab 60 Jahren sowie u.a. die Indikationsimpfung für vulnerable Patientenpopulationen inkl. Menschen mit Diabetes mellitus.

Aktuelle Influenza-Impfempfehlung der ständigen Impfkommission beim Robert Koch Institut (Stand 23. Januar 2025)

Standard-Empfehlung:

- Personen ≥ 60 Jahre
Jährliche Impfung im Herbst mit einem inaktivierten Hochdosis- oder MF-59-adjuvantierten Influenza-Impfstoff mit aktueller von der WHO empfohlener Antigenkombination.

Indikations-Impfung

- Personen ≥ 6 Monate mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge einer Grunderkrankung wie z. B.: chronische Erkrankung der Atmungsorgane (inklusive Asthma bronchiale und COPD), chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankung, Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankung, Adipositas ($\text{BMI} \geq 30$), chronische neurologische Erkrankungen, z. B. Multiple Sklerose mit durch Infektionen getriggerten Schüben, Personen mit angeborener oder erworbener Immundefizienz, HIV-Infektion.
- Bewohnende von Einrichtungen der Pflege.
- Personen, die als mögliche Infektionsquelle im selben Haushalt lebende oder von ihnen betreute Risikopersonen gefährden können. Als Risikopersonen gelten hierbei Personen mit den oben beispielhaft genannten Grunderkrankungen, bei denen es Hinweise auf eine deutlich reduzierte Wirksamkeit der Influenza-Impfung gibt.

Ausblick

Es gibt immer mehr Belege dafür, dass die Grippeimpfung bei älteren Menschen oder Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Diabetes mit einer Verringerung klinischer und kardiovaskulärer Komplikationen einhergeht. Darüber hinaus sollten die Daten der Gesundheitsbehörden zur Überwachung der Grippe-saison die vulnerablen Patientengruppen (Indikationsimpfung) aufzeigen. In Anbetracht der zunehmenden Belege für den gesundheitlichen Nutzen der Grippeimpfung insgesamt und bei Patienten mit Diabetes sollte es einen Aufruf zum Handeln in der klinischen Medizin und entsprechende Empfehlungen geben, um die Durchimpfungsrate in diesen Patientengruppen zu erhöhen. Neue Maßnahmen, die sich nicht nur an das medizinische Fachpersonal, sondern auch an die Patienten richten (z. B. durch die Bereitstellung von Informationen und Wissen über digitale Plattformen oder mobile Geräte) könnten neue Möglichkeiten bieten, die grippebedingte Belastung unserer Gesundheitssysteme zu verringern und die Ergebnisse für die Patienten und die globale Gesundheit zu verbessern.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Marlo Verket M.Sc.
Prof. Dr. med. Dirk Müller-Wieland
Wissenschaftliche Leitung
Klinisches Studienzentrum (KKS)
Medizinische Klinik I
Universitätsklinikum Aachen
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
www.ukaachen.de

Therapiemanagement des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms:

Ergebnisse der GHSG HD21-Studie

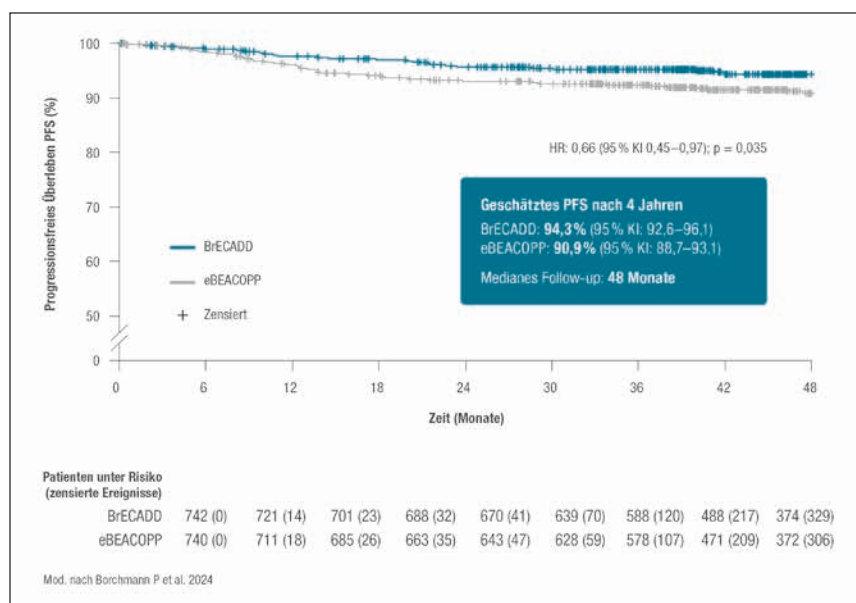
Einleitung

Das Hodgkin-Lymphom ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems, die durch die Präsenz von Hodgkin-Reed-Sternberg-Zellen (HRS-Zellen) in einem inflammatorischen Mikromilieu gekennzeichnet ist. Als HRS-Zellen werden zusammenfassend mehrere Zelltypen beim klassischen Hodgkin-Lymphom bezeichnet, die sich von den B-Lymphozyten ableiten und die Antigene CD30 und CD15 aufweisen.

Das Hodgkin-Lymphom macht etwa 10% aller Lymphome aus und betrifft häufig junge Erwachsene zwischen 15 und 35 Jahren sowie ältere Patienten über 60 Jahre. Die Erkrankung kann die Lebensqualität auch langfristig erheblich beeinträchtigen und zu dauerhaften persönlichen sowie beruflichen Einschränkungen führen. Daher ist eine Therapie erforderlich, die eine hohe primäre Heilungsrate mit möglichst geringen Langzeitfolgen kombiniert.

Vor Einführung der Polychemotherapie war das klassische Hodgkin-Lymphom eine nahezu unheilbare Erkrankung mit hoher Mortalität. Mit der Einführung der systemischen Polychemotherapie in den 1970er-Jahren und Regimen wie z. B. MOPP (Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin und Prednisolon) oder ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin) konnte erstmals eine deutliche Verbesserung der Heilungsraten erzielt werden. Randomisierte klinische Studien zeigten, dass ABVD die 5-Jahres-Erkrankungskontrolle in fortgeschrittenen Stadien auf 61–66% steigern konnte. Mit der Einführung von eBEACOPP (Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin, Prednison) in der GHSG HD9-Studie¹ wurde in fortgeschrittenen Stadien eine weitere Verbesserung der Prognose mit einer primären 10-Jahres-Heilungsrate von bis zu 86% erreicht, allerdings auf Kosten einer erhöhten Toxizität, welche die Therapie nur bis zu einem Alter von 60 Jahren erlaubte.¹ Eine bedeutsame Erkenntnis in der letzten Dekade war die aus der GHSG HD18-Studie gewonnene Evidenz, dass eine Reduktion der eBEACOPP-Zyklen von acht auf vier bei frühzeitig gut ansprechenden Patienten mit negativem PET (Deauville-Score ≤ 3) und damit eine Verminderung der Toxizität ohne Einschränkung der Heilung möglich ist.²

Abbildung 1:



Studiendesign GHSG HD21

Die GHSG HD21-Studie, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie mit 1.500 Patienten, untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von PET-gesteuertem BrECADD (Brentuximab vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazin, Dexamethason) im Vergleich zu eBEACOPP als Erstlinientherapie für das fortgeschrittene klassische Hodgkin-Lymphom. Ziel war es, eine ebenso effektive, aber weniger toxische Alternative zur intensiven eBEACOPP-Therapie zu entwickeln und somit das Risiko-Nutzen-Profil für betroffene Patienten zu verbessern. Co-primärer Endpunkt im Vergleich von eBEACOPP und BrECADD war der Nachweis einer überlegenen Verträglichkeit hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und der therapiebedingten Morbidität (TRMB, definiert als schwerwiegende Organ- oder hämatologische Toxizitäten).³

Mit dem Ziel der Reduktion von Neurotoxizität wurde Vincristin im eBEACOPP-Schema durch Brentuximab vedotin ersetzt.

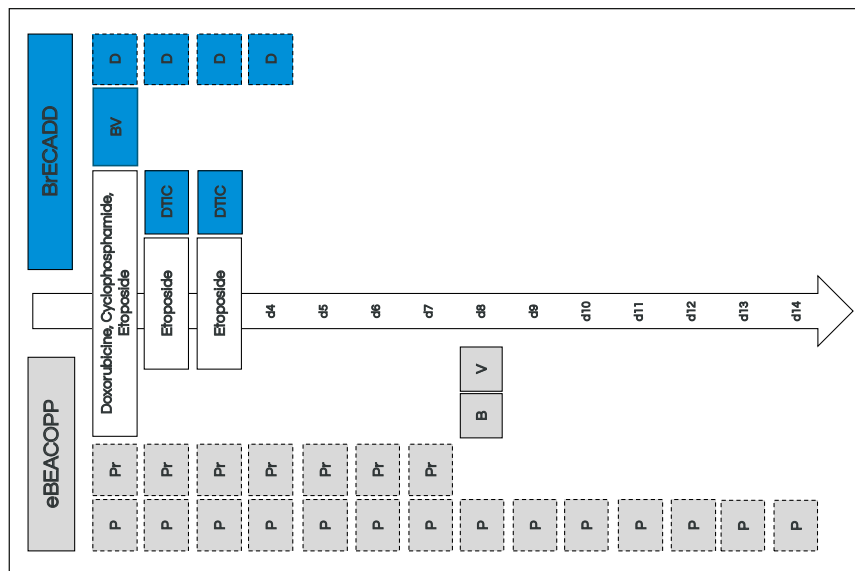
Brentuximab vedotin (BV) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), welches zur Behandlung des Hodgkin-Lymphoms, des kutanen T-Zell-Lymphoms und des anaplastisch-großzelligen Lym-

Darstellung des progressionsfreien Überlebens für BrECADD im Vergleich zu eBEACOPP.



Prof. Dr. med.
Peter Borchmann

Abbildung 2:



Reduzierte Therapiedauer durch die Anpassungen der Kortikosteroidgabe, das Streichen von Vinblastin und Umstellung von Procarbazin auf Dacarbazin.

phoms zugelassen ist und gezielt CD30-positive Tumorzellen angreift. BV besteht aus einem monoklonalen Antikörper gegen CD30, gekoppelt an das Zytotoxin Monomethyl-Auristatin E (MMAE), das nach Internalisierung die Mikrotubuli destabilisiert und Apoptose induziert. CD30 wird auf der Oberfläche von HRS-Zellen überexprimiert. Zusätzlich wurde das in eBEACOPP über 14 Tage verabreichte Prednison auf nur 4 Tage Dexamethason abgeändert, um die Kortikosteroid-assoziierten Nebenwirkungen zu verringern. Zur Reduktion der erheblichen Genotoxizität des eBEACOPP-Schemas wurde Procarbazin durch Dacarbazin ersetzt.⁴ Schließlich wurde Bleomycin aufgrund des eher ungünstigen Nutzen-Risiko-Profiles aus dem neuen Schema entfernt, das mit BrECADD abgekürzt und in einem 21-Tage-Rhythmus verabreicht wird (Brentuximab vedotin 1,8 mg/kg IV, Tag 1; Etoposid 150 mg/m² IV, Tage 1-3; Cyclophosphamid 1250 mg/m² IV, Tag 1; Doxorubicin 40 mg/m² IV, Tag 1; Dacarbazin 250 mg/m² IV, Tag 1; und Dexamethason 40 mg per os, Tage 1-4).

Die GHSG HD21-Studie wurde in 233 Zentren in neun Ländern durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten bis zum Alter von 60 Jahren mit neu diagnostiziertem, fortgeschrittenem, klassischem Hodgkin-Lymphom. Die Teilnehmer wurden in zwei Therapiegruppen randomisiert und erhielten je nach PET-2-Ergebnis entweder vier oder sechs Zyklen der jeweiligen Therapie in 21-tägigen Intervallen. Zusätzlich wurden 85 Patienten zwischen 61-75 Jahren in einem explorativen Phase-II-Arm mit BrECADD behandelt, um die Machbarkeit des Regimes in dieser Alterskohorte zu untersuchen.

Studienergebnisse

Die GHSG HD21-Studie konnte ihren primären Endpunkt hinsichtlich der Effektivität übertreffen:

BrECADD war eBEACOPP nicht nur nicht-unterlegen, sondern überlegen: Die progressionsfreie Überlebensrate nach vier Jahren betrug 94,3% im Vergleich zu 90,9% unter eBEACOPP (HR: 0,66, p=0,035). Bemerkenswert war die Reduktion früher Rezidive, was darauf hindeutet, dass BrECADD eine effektivere Tumorkontrolle zu Beginn der Therapie ermöglicht. Die Gesamtüberlebensraten waren in beiden Gruppen ähnlich (98,6% vs. 98,2%), jedoch war die Rate an therapiebedingten Todesfällen im eBEACOPP-Arm höher (3/740 vs. 0/742).

Auch der co-primäre Endpunkt der therapiebedingten Morbidität wurde erfüllt: BrECADD erwies sich als besser verträglich als eBEACOPP. Die TRMB war in der BrECADD-Gruppe mit 42% signifikant niedriger als in der eBEACOPP-Gruppe mit 59% (p<0,0001). Besonders deutlich war die Reduktion schwerer hämatologischer Nebenwirkungen: Während 52% der Patienten unter eBEACOPP aufgrund schwerer Anämie, Thrombozytopenie oder Infektionen behandelt werden mussten, waren es unter BrECADD nur 31%. Dies spiegelt sich in einer deutlich verringerten Notwendigkeit der Gabe von Erythrozyten- (52% der Patienten bei eBEACOPP vs. 24% bei BrECADD) und Thrombozytenkonzentraten (34% der Patienten vs. 17%) wider. Auch war die periphere sensorische Neuropathie bei Patienten im BrECADD-Arm seltener zu beobachten (49% im eBEACOPP-Arm vs. 39% im BrECADD-Arm). Schwere Neuropathien (CTCAE Grad ≥3) traten insgesamt sehr selten in nur 1% der Fälle auf.

Bedeutung für die therapieassoziierte Toxizität

Sekundäre maligne Neoplasien, insbesondere myeloische Erkrankungen wie das myelodysplastische Syndrom (MDS) oder die akute myeloische Leukämie (AML), wurden insgesamt sehr selten beobachtet.

Ein entscheidender Vorteil von BrECADD zeigte sich in der Langzeittoxizität, insbesondere in Bezug auf die Erholung der Gonadenfunktion. Aufgrund der oftmals jungen Patienten spielt der Erhalt der Fertilität bei der Therapie des Hodgkin-Lymphoms eine wichtige Rolle. Eine Kryokonservierung wird nach wie vor in allen Stadien gemäß den aktuellen Leitlinien empfohlen. Während nur 72,5% der Frauen und 39,2% der Männer nach eBEACOPP eine Normalisierung des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) zeigten, lag dieser Wert nach BrECADD bei 95,3% bzw. 86,0%. Vorläufige, auf dem 65. Kongress der American Society of Hematology (ASH) 2023 präsentierte Ergebnisse zeigen, dass etwa ein Zehntel der Patienten unter 40 bzw. 50 Jahren (Frauen/Männer) während der Nachbeobachtung über eine Schwangerschaft berichteten. Die Schwangerschaftsraten waren bei Partnerinnen von Männern, die BrECADD erhielten, im Vergleich zu eBEACOPP doppelt so hoch; bei Frauen leicht erhöht. Die Geburtenraten waren bei Frauen ab dem zweiten Jahr der Nachbeobachtung mit denen der deutschen Allgemeinbevölkerung vergleichbar.⁵ Die



Dr. med.
Hishan Tharmaseelan

geringere Einschränkung der Fertilität ist vermutlich auf das Fehlen von Procarbazin in BrECADD zurückzuführen, das als einer der Hauptverursacher der gonadalen Toxizität in der Hodgkin-Therapie gilt.⁴

Die individualisierte PET-2-gesteuerte Behandlungsstrategie ermöglichte eine Reduktion der Therapieintensität bei Patienten mit gutem Ansprechen. Tatsächlich erreichten 64% in beiden Armen ein komplettes metabolisches Ansprechen nach zwei Zyklen und konnten die Behandlung nach nur vier Zyklen abschließen. Subgruppenanalysen zeigten, dass Patienten mit PET-2-negativer Erkrankung den größten Nutzen aus BrECADD zogen, mit einer progressionsfreien Überlebensrate von 96,8% nach vier Jahren. Dies deutet darauf hin, dass die derzeitige Definition des „fortgeschrittenen“ Hodgkin-Lymphoms eine heterogene Patientengruppe umfasst, in der eine individualisierte Therapieoptimierung sinnvoll ist.

Die Ergebnisse der HD21-Studie positionieren BrECADD als neue Standardtherapie für das fortgeschrittene klassische Hodgkin-Lymphom und zeigen, dass durch den Einsatz des zielgerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Brentuximab vedotin in Kombination mit einer Polychemotherapie eine hochwirksame, aber deutlich weniger toxische Behandlung möglich ist.

Eine überlegene Tumorkontrolle konnte bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer kürzeren Therapiedauer von nur zwölf Wochen (vier Zyklen) erreicht werden. Das beeinflusst die persistierende körperliche und emotionale Fatigue-Symptomatik, welche in der HD21-Studie im BrECADD-Arm erstmals deutlich reduziert war. So erreichte die Lebensqualität bei Patienten mit Zustand nach BrECADD-Therapie die Referenzwerte der Normalbevölkerung. In der Folge ist mit einer rascheren und vollständigeren Resozialisierung zu rechnen, was insbesondere für junge Patienten mit überwiegend noch nicht abgeschlossener Familien- und Berufsplanung von entscheidender Bedeutung ist.

Durchführung in der Praxis

In der GHSG HD21-Studie wurde Brentuximab vedotin im beschriebenen 21-Tage-Schema verabreicht, wobei an Tag 1 ausschließlich BV appliziert wurde. In der klinischen Praxis wird die Therapie in vielen Zentren so modifiziert, dass Tag 1 und Tag 2 zusammengefasst werden. Durch die bereits beschriebene Veränderung des Therapieablaufs und der Reduktion der Kortikosteroidgaben kann BrECADD in nur drei Tagen verabreicht werden. Diese Anpassung ermöglicht eine kompaktere Applikation, was von Vorteil ist, um die Behandlungsdauer bzw. die stationären Aufenthalte zu verkürzen.

Subgruppe: Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit fortgeschrittenem Hodgkin-Lymphom stellt die Wahl der Therapie eine besondere Herausforderung dar. Während der frühere Standard eBEACOPP bei jüngeren Patienten eine gute Wirksamkeit zeigt, ist dieser Ansatz für viele ältere Patienten aufgrund der ausgeprägten akuten und langfristigen Toxizität nicht praktikabel. Dies liegt unter anderem an einer altersbedingten Reduktion der hämatopoetischen Reserve und einer geringeren kardialen und pulmonalen Belastbarkeit. Die Balance zwischen Effektivität und Verträglichkeit ist daher entscheidend. Aus diesem Grund war eine lange Zeit 2x ABVD, gefolgt von 4x AVD und 30-Gy Radiatio von PET-positiven Restbefunden der Standard. Eine potentielle Alternative, welche oft genutzt wird, ist BV-AVD, welches ein deutlich gesteigertes PFS gegenüber ABVD zeigt, in der älteren Subgruppe ≥ 60 dennoch nebenwirkungsbehaftet ist und nur eine Hazard Ratio von 1.0 gegenüber ABVD zeigte.⁶ Im explorativen Arm der HD21-Studie mit Patienten über 60 Jahren wurde BrECADD für ältere Patienten untersucht. In dieser Kohorte im Alter von 61–75 Jahren zeigte sich ein sehr gutes Therapieansprechen mit einem 2-Jahres PFS von 91,5% und einer guten Verträglichkeit. Das in der SWOG S1826 getestete N-AVD stellt eine potentielle Alternative für jüngere gebrechliche oder über 75-Jährige dar.⁷ Die Studie schloss Patienten bis über 80 Jahre ein und zeigte in der Subgruppe der über 60-Jährigen ein 2-Jahres-PFS von 88% (n=48) gegenüber 65% bei BV-AVD (n=47).

Conclusio

Die HD21-Studie konnte BrECADD als neuen Therapiestandard für Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium etablieren. Die Ergebnisse zeigen, dass dieses modifizierte Schema eine überlegene Wirksamkeit gegenüber eBEACOPP bietet, während gleichzeitig eine signifikant reduzierte akute und langfristige Toxizität erreicht wird. Besonders hervorzuheben sind die bessere Erhaltung der Fertilität sowie die Machbarkeit bei älteren Patienten bis 75 Jahre. Aufgrund dieser überzeugenden Daten wurde BrECADD bereits in die Onkopedia-Leitlinie als neuer Standard für die Behandlung des fortgeschrittenen klassischen Hodgkin-Lymphoms aufgenommen. Mit BrECADD steht nun eine Therapie zur Verfügung, die eine hohe Heilungsrate mit einer verbesserten Verträglichkeit kombiniert, und damit die Behandlungsmöglichkeiten des fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphoms entscheidend erweitert.

Literaturverzeichnis:

1. Engert, A. et al. Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. *J. Clin. Oncol.* 27, 4548–4554 (2009).
2. Borchmann, P. et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet* 390, 2790–2802 (2017).
3. Borchmann, P. et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 404, 341–352 (2024).
4. Santarsieri, A. et al. The genomic and clinical consequences of replacing procarbazine with dacarbazine in escalated BEACOPP for Hodgkin lymphoma: a retrospective, observational study. *Lancet Oncol.* 26, 98–109 (2025).
5. Ferdinandus, J. et al. Pregnancies and Childbirth Following Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma Treatment with Brecadd or Beacopp in the Randomized Phase III GHSG HD21 Trial. *Blood* 142, 4437–4437 (2023).
6. Connors, J. M. et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 378, 331–344 (2018).
7. Herrera, A. F. et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* 391, 1379–1389 (2024).

Informationen

■ Prof. Dr. med. Peter Borchmann
Dr. med. Hishan Tharmaseelan
Deutsche Hodgkin Studien-
gruppe (GHSG)
Universitätsklinikum Köln
Kerpener Str. 62 | 50937 Köln
GHSG Studienzentrale
Gleueler Str. 269–273 | 50935 Köln
<http://innere1.uk-koeln.de>
www.ghsng.org

Aktuelle Hämophilie-Therapie: Der Weg zur Individualisierung

Die Therapie der Hämophilie hat in den letzten Jahren bemerkenswerte Fortschritte gemacht, die es erlauben, die Behandlung von Hämophilie-Patienten individueller und effektiver zu gestalten. Ein zentraler Aspekt dieser Individualisierung ist unter anderem eine deutlich optimierte Faktor-Ersatztherapie, die darauf abzielt, die Lebensqualität und die Lebenserwartung von Hämophilie-Betroffenen deutlich zu verbessern. Die Entwicklung von rekombinanten Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit hat die therapeutischen Möglichkeiten zur individuellen Prophylaxe der Hämophilie A deutlich erhöht. Dabei sind konstant hohe Faktor-Talspiegel und Flexibilität in der Dosierung von großer Relevanz, um jedem Patienten abhängig von Aktivität, Phänotyp und Gelenkzustand einen adäquaten Blutungsschutz und ein beschwerdefreies Leben zu ermöglichen.



Einführung

Die Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die zu einer Störung der Blutgerinnung führt und in erster Linie das männliche Geschlecht betrifft. Das Blut von Hämophilie-Patienten gerinnt nicht oder nur sehr verzögert. Unbehandelt kann es zu spontanen und u. U. lebensbedrohlichen Blutungen kommen, die ohne sichtbare Wunden auftreten. Die Symptome sind abhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

Frauen sind in der Regel Überträgerinnen (Konduktorinnen) der Krankheitsanlage; jede dritte Genträgerin weist jedoch Faktorverminderungen von mehr als 40% auf, was auch mit klinischen Symptomen einer Blutungsneigung einhergehen kann.

Erstmals beschrieben wurde die Blutgerinnungsstörung vom amerikanischen Chirurgen John C. Otto 1803. Die Bezeichnung „Hämophilie“ wurde erstmals 1828 vom deutschen Mediziner F. Hopff im Titel seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen“ verwendet. In den 1950er-Jahren gelang die Unterscheidung zwischen Hämophilie A und B sowie 1984 die Klonierung der Gene F8 und F9.

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar. Die Hämophilie wird historisch 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 unterscheidet man zwei Formen: Die Hämophilie A, bei der der Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) und die Hämophilie B, bei der der Faktor IX (FIX) unzureichend bis überhaupt nicht gebildet wird.

Die Hämophilie A gehört zu den seltenen Erkrankungen und tritt bei einem von etwa 5.000 bis 8.000

männlichen Neugeborenen auf. Die Hämophilie B ist noch seltener mit etwa einem Betroffenen auf 25.000 männliche Geburten. Beim unbehandelten Hämophilen ist die Blutstillung verzögert und unvollständig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen – vorwiegend in Muskeln, Gelenken und Haut, seltener auch in den inneren Organen.

Der Schweregrad der Hämophilie wird durch die Restaktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors definiert. Je weniger Gerinnungsfaktor (Restaktivität) sich im Blut befindet, desto schwerer ist die Ausprägung der Hämophilie. Dabei werden drei Schweregrade unterteilt: Die milde Form mit einer Faktor-Restaktivität von >5-40 %, der mittelschwere Verlauf mit einer Faktor-Restaktivität von 1-5 % und die schwere Hämophilie mit einer verbliebenen Restaktivität von weniger als 1 %.

Durch die Substitution des mangelnden Faktors kann mittlerweile für eine bestimmte Zeit eine Faktoraktivität im nicht-hämophilen Bereich (>40 %) erreicht werden.

Noch bis in die 1960er-Jahre war ein normales Leben für Menschen, die an der schweren Verlaufsform der Hämophilie litten, kaum möglich. Einblutungen in Gelenke, Muskulatur und innere Organe führten u.a. zu starken Schmerzen, regelmäßigen stationären Aufenthalten und u. U. zum Tod des Patienten. Erst Ende der 1960er-Jahre gab es mit den ersten kommerziell verfügbaren aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktorkonzentra-



Dr. med. Kai Severin



Dr. med. Georg Goldmann

ten eine Behandlungsmöglichkeit. Diese konnten ab den 1970er-Jahren im Rahmen der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter“ von den Betroffenen selbst verabreicht werden. In den 1990er-Jahren kamen erstmals gentechnisch hergestellte Faktorenkonzentrate auf den Markt.

Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten und den sogenannten „Faktor-Non-Replacement-Therapien“ (Medikamente, die darauf abzielen, die Hämostase wiederherzustellen) überwiegend in der Wirkdauer verlängerte Extended-Half-Life-(EHL) Faktorprodukte angewendet. EHL-Präparate werden durch rekombinante Technologie ohne Zusatz menschlicher oder tierischer Bestandteile hergestellt. Eine Möglichkeit zur Verlängerung der Wirkdauer ist die PEGylierung. Dabei wird nur das enthaltene Protein dahingehend verändert, dass eine deutlich längere Wirkdauer im menschlichen Organismus erreicht wird. Bei der PEGylierung werden Polyethylenglycol(PEG)-Moleküle kovalent an bestimmte Stellen der FVIII-Moleküle gebunden, so dass durch die Vergrößerung des Gesamtkomplexes die renale Ausscheidung verlangsamt wird. Gleichzeitig ist das Protein vor proteolytischem Abbau geschützt. Beides führt zu einer längeren Verweildauer im Blut.

Durch den Einsatz von diesen Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann durch höhere Faktor-Talspiegel noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden. Hohe Spitzenspiegel ermöglichen heutzutage nahezu jede, für die muskuloskelettale Stabilität der Betroffenen wichtige, sportliche Tätigkeit.

Weiterhin wird intensiv an neuen Wirkmechanismen und Wirkstoffen geforscht. Seit 2022 bzw. 2023 steht sowohl für die Hämophilie A als auch für die Hämophilie B eine Gentherapie zur Verfügung, die allerdings nicht für jeden Patienten geeignet ist.

Synovitis und hämophile Arthropathie

Spontanblutungen in Gelenke und Muskulatur kommen insbesondere bei den schweren Verlaufsformen der Hämophilie vor, wobei gehäuft Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke von Blutungen betroffen sind. Nicht rechtzeitig bzw. nicht ausreichend therapierte Gelenkblutungen führen zu entzündlichen Prozessen an der Gelenkschleimhaut (Synovitis), infolge derer es zu Destruktionen am Gelenkknorpel und den knöchernen Strukturen kommen kann. Der Umbau der Gelenkschleimhaut, die Destruktionen am Gelenkknorpel und an den knöchernen Strukturen münden dann in dem Endbild der sogenannten „hämophilen Arthropathie“. Sowohl die akute Blutung als auch die chronischen Veränderungen am muskuloskelettalen Apparat gehen unmittelbar mit Schmerzen einher. Treten vermehrte Blutungen in einem Gelenk auf, so wird dieses Gelenk als Target Joint bezeichnet. Dieses Gelenk ist dann besonders empfindlich hinsichtlich

weiterer Einblutungen, wodurch wieder entsprechende Schmerzen ausgelöst werden. Sich daraus entwickelnde chronische Schmerzen können dann eine Eigendynamik entwickeln und ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen. Deshalb stellt die Schmerztherapie eine zentrale Komponente in der Hämophilietherapie dar.

Die Behandlungsmethoden der Synovitis und Arthropathie schließen, neben konsequenter Faktorsubstitution, physiotherapeutische und manualtherapeutische Behandlungsmethoden ein. Es muss frühzeitig und konsequent behandelt werden. Dies ist durch den Einsatz von Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit deutlich einfacher geworden.

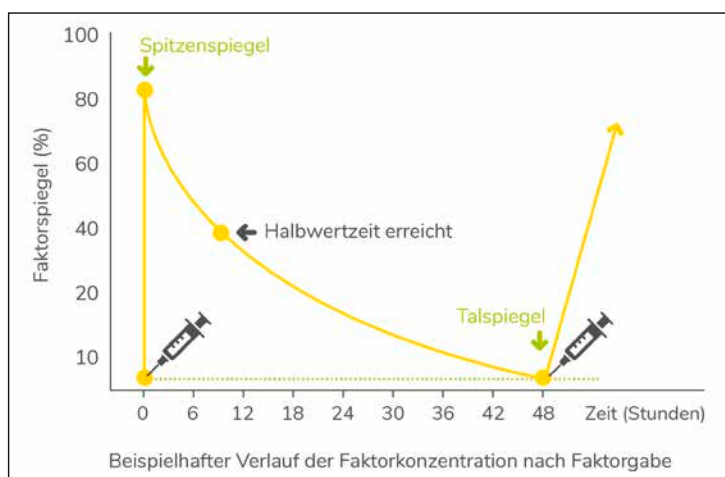
Neben der Option einer Radiosynoviorthese (RSO), einer lokalen nuklearmedizinischen Therapie bei Synovitis, stehen zusätzlich insbesondere mit den Cox-2-Inhibitoren wirksame Medikamente zur Analgesie zu Verfügung. Insbesondere bei dauerhaften starken Schmerzen und vorliegender hämophiler Arthropathie in verschiedenen Ausprägungen kann die Notwendigkeit einer operativen Behandlung bestehen, dabei kommen Verfahren mit Gelenkerhaltung bzw. -ersatz zur Anwendung.

Gerade bei Menschen mit seltenen Erkrankungen wie der Hämophilie ist daher eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Schmerztherapeuten, Orthopäden und Sportmedizinern in enger Kooperation mit dem betreuenden Hämostaseologen sowohl bei der Wahl der Schmerztherapie und des Bewegungsprogrammes als auch bei der dazu erforderlichen individuellen medikamentösen Einstellung mit Gerinnungsfaktoren notwendig.

Therapiestrategien in der Hämophilie

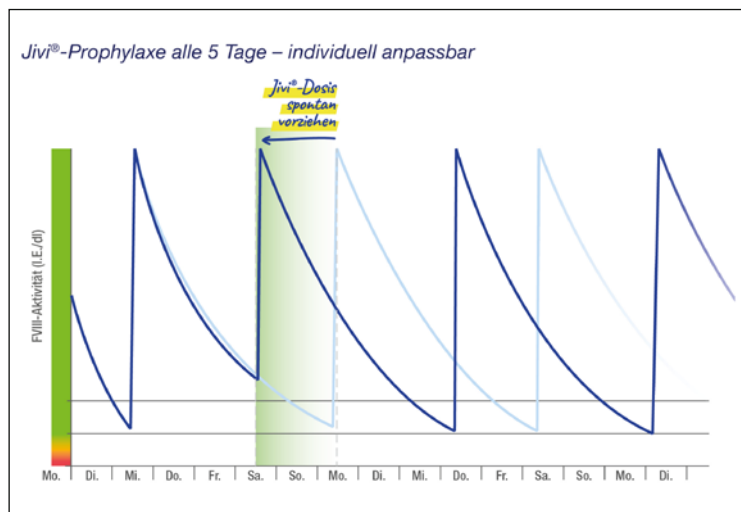
Die Faktor-Therapie basiert auf dem Prinzip, die fehlenden Gerinnungsfaktoren im Blut zu ersetzen. Bei Hämophilie A den Faktor VIII, bei Hämophilie B den Faktor IX. Durch die regelmäßige intravenöse Gabe dieser Faktoren können so Blutungen verhindert und die allgemeine Gesundheit der Patienten verbessert werden. Hierbei ist eine adäquate individuelle Prophylaxe entscheidend, um ein nahezu

Abbildung 1



© Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.

Abbildung 2



Literatur:

Berntorp E et al. Blood Rev. 2021; 50:100852
 Negrier C et al. Haemophilia. 2013; 19(4):487-98
 Martin AP et al. Haemophilia, 2020; 26(4):711-17
 Persson S et al. Haemophilia, 2024; 30(5): 1230-33
 Reding MT et al. Haemophilia. 2021; 27(3): e347-e356

Informationen

■ Dr. med. Kai Severin
 Facharzt für Innere Medizin
 Hämatologie, Hämostaseologie und
 internistische Onkologie
 Gerinnungszentrum Köln
 Rhein-Erft
 Aachenerstr 313
 D-50931 Köln
 www.transfusionsmedizin-koeln.de

■ Dr. med. Georg Goldmann
 OA Institut für Experimentelle Hä-
 matologie und Transfusionsmedizin
 Leitung Hämophilie-Zentrum
 Universitätsklinikum Bonn
 Venusberg-Campus 1
 53127 Bonn
 www.ukbonn.de/ih

■ Interessengemeinschaft
 Hämophiler e.V. (IGH)
 Remmingsheimer Str. 3
 72108 Rottenburg
 www.igh.info

blutungsfreies Leben zu ermöglichen. Die Wahl der richtigen Therapieoption ist dabei von großer Bedeutung und sollte in enger Zusammenarbeit von Arzt und Patient erfolgen. Hierbei ist es wichtig, die individuellen Bedürfnisse und Lebensumstände des Patienten zu berücksichtigen. Dies spiegelt sich auch in situativ angepassten Dosierungsintervallen wider (Abb. 1). So wird ein sehr sportlicher Patient z. B. eher von spontan hohen Spitzenspiegeln profitieren, die er durch individuelle Gaben an verschiedenen Tagen applizieren kann (Abb. 2).

Man versucht heute, mit der Behandlung möglichst früh zu beginnen, um insbesondere Gelenkblutungen zu vermeiden. Dabei werden zu Therapiebeginn einmal wöchentlich kleine Dosen eines Faktorkonzentrates, das den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzt, intravenös verabreicht. Oft beginnt die Therapie schon, wenn das Kind ein halbes Jahr alt ist oder sobald die Venenverhältnisse es zulassen. Alternativ kann bei der Hämophilie A auch ein monoklonaler Antikörper für die Prophylaxe eingesetzt werden, der eine lange Halbwertszeit besitzt und alle 1 bis 4 Wochen subkutan appliziert wird.

In Einzelfällen besteht das Risiko, dass der Patient Abwehrstoffe (Hemmkörper) gegen das verabreichte Gerinnungsfaktor-Konzentrat bildet, was zur Unwirksamkeit der Substitutionstherapie mit ausgeprägten Blutungskomplikationen führen kann.

Spitzenspiegel: Ein Schlüssel zur erfolgreichen Therapie

Der Faktorspiegel ist ein wichtiger Indikator zur Bestimmung des Schutzlevels. Ein entscheidender Aspekt der Faktor-Therapie ist der jeweilige Spitzenspiegel. Dieser Begriff beschreibt den höchsten Konzentrationswert des verabreichten Gerinnungsfaktors im Blut nach einer Infusion. Ein optimaler Spitzenspiegel ist wichtig, um Blutungen effektiv vorzubeugen und die Gelenke zu schützen (Abb. 1).

Für unterschiedliche Bedürfnisse können unterschiedliche Therapien geeignet sein. Manche Therapien erfordern zwar weniger Injektionen, ha-

ben aber ein starres Therapieschema, oder liefern zwar gleichbleibende Faktor-VIII-Spiegel im Blut, bieten aber keine Spitzenspiegel, wenn bei starker körperlicher Aktivität ein höherer Faktor-VIII-Level benötigt wird – wie es z. B. bei Therapien mit Antikörpern, die den Faktor VIII funktionell nachahmen – der Fall sein kann. Sollte es hier trotz Prophylaxe zu einer Blutung kommen, ist immer noch Faktor VIII die einzige schnell wirksame Behandlung zur Blutstillung bei einer Hämophilie A.

Individualisierte Therapie: Flexibilität und Sicherheit für Menschen mit Hämophilie A

Die Individualisierung der Therapie erfordert eine präzise Anpassung der jeweiligen Dosis und der Infusionsfrequenz, um sicherzustellen, dass der Spitzenspiegel bei jedem Patienten im individuell angestrebten Bereich bleibt.

Unter den Hämophilie-Patienten besteht eine erhebliche Variabilität in der pharmakokinetischen Reaktion auf den Gerinnungsfaktor. Hierbei spielen verschiedene Faktoren und die individuellen Lebensumstände eine Rolle wie z. B. das Körpergewicht des Patienten, die Schwere der Hämophilie, sportliche Aktivitäten und deren Einordnung.

Die Überwachung des Faktorspiegels ist entscheidend, um die Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten. Regelmäßige Blutuntersuchungen und die Verwendung von modernen Monitoring-Tools können dabei helfen, die Therapie optimal anzupassen. Eine lange Zeit wurde von den nationalen und internationalen Leitlinien ein Mindesttalspiegel von 1 % gefordert. Mittlerweile hat sich die fachliche Bewertung dahingehend geändert, dass Level von 1–3 % als unzureichend gelten, um alle Blutungen und vor allem Gelenkeinblutungen zu verhindern.

In aktuellen Leitlinien wird daher ein Talspiegel von mindestens 3–5 % empfohlen. Viele Behandler sind jedoch davon überzeugt, dass Talspiegel von mindestens 15 % angestrebt werden sollten, um verlässlichen Blutungsschutz und Flexibilität im Alltag zu gewährleisten.

Fazit

Die optimierte Faktor-Therapie mit verbesserten Spitzenspiegeln bei verlängerter Halbwertszeit und eine aktive Mitarbeit des Patienten sind zentrale Elemente, die dazu beitragen, die Lebensqualität von Hämophilie-Betroffenen zu verbessern. Neben der (Rest)Aktivität von Faktor VIII sind weitere individuelle Aspekte wie Alter, Gewicht, Pharmakokinetik und sportliche Betätigung in der Hämophilie-Therapie zu beachten. Behandlungsschemata sollten auf den klinischen Zustand des jeweiligen Patienten zugeschnitten werden und nicht nur auf der gemessenen Aktivität des verbleibenden Gerinnungsfaktors basieren. Eine adäquate Prophylaxe und Therapie können so heutzutage ein nahezu blutungsfreies, uneingeschränktes und aktives Leben ermöglichen.

Transaxillärer minimalinvasiver Aortenklappenersatz

Einleitung

Die chirurgische Therapie der Aortenklappenstenose befindet sich im Wandel. Jahrzehntlang galt die konventionelle mediane Sternotomie (offen chirurgischer Eingriff mit Durchtrennung des Brustbeins) als Standardzugang für den Aortenklappenersatz. Bei der Sternotomie handelt es sich um einen invasiven Eingriff, der mit nicht unerheblichen Risiken assoziiert ist. Heutzutage kann den Patienten eine minimalinvasive kathetergestützte Aortenklappenimplantation (TAVI) angeboten werden. Das Verfahren hat sich in den letzten Jahren zunehmend etabliert und kann die offene Operation nicht nur bei älteren und vorerkrankten Patienten ersetzen. Die kathetergestützte Behandlung wurde insgesamt weiterentwickelt, optimiert und es wurden neue operative Zugangswege erschlossen. ^[1] Im Mittelpunkt dieser Entwicklung steht das Bestreben, das chirurgische Trauma zu minimieren. Somit haben sich minimalinvasive Techniken in der Herzchirurgie über die letzten Jahrzehnte als wichtige Alternative zur Vollsternotomie etabliert. ^[2] Dabei sind kosmetische Vorteile, geringere postoperative Schmerzen, reduzierte Infektionsraten, schnellere Mobilisation und kürzere Krankenhausaufenthalte als zentrale Argumente zu nennen. ^[2]

Der transaxilläre minimalinvasive Aortenklappenersatz stellt ein herzchirurgisches Verfahren dar, dass die Vorteile des chirurgischen Aortenklappenersatzes (die Entfernung der degenerierten nativen Aortenklappe) mit dem Benefit einer minimalinvasiven Intervention verbindet. Das transaxilläre Konzept für den minimalinvasiven Aortenklappenersatz überzeugt sowohl aus chirurgischer als auch aus patientenzentrierter Perspektive. ^[1]

Der transaxilläre Zugang (von der Achselhöhle ausgehend) unterscheidet sich von anderen etablierten minimalinvasiven Zugangswegen dadurch, dass der knöcherne Thorax (Sternum und Rippen) im Wesentlichen unversehrt bleibt. ^[1,3] Das gesamte chirurgische Setup ist simplifiziert und kommt ohne kostenintensive Visualisierungstechniken aus. Es handelt sich um eine im klassischen Sinne "Direct Vision – Single Incision" – Technik. ^[1] Die Simplifizierung des Setups gestattet die breite Umsetzung innerhalb der Klinik und somit die Etablierung eines minimalinvasiven Gesamtkonzepts ^[4], das am Herzzentrum Dresden im Sinne betroffener Patienten verfolgt und umgesetzt wird.

Mit interdisziplinär durchgeführten Kathedertechniken lässt sich somit eine individualisierte patientenzentrierte Versorgung von Aortenklap-

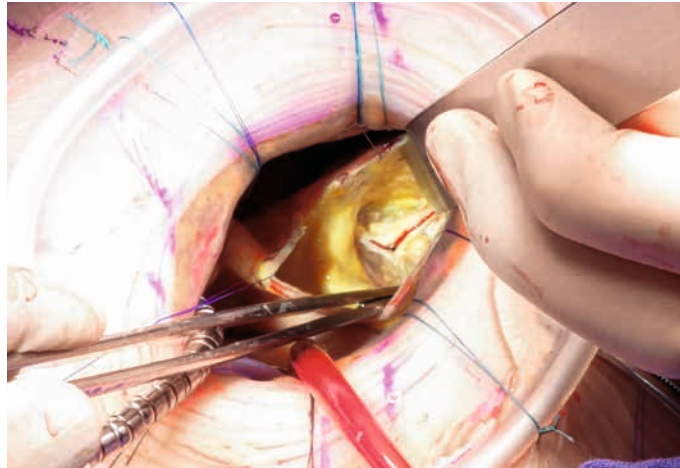


Abbildung 1:
Intraoperative
Sicht auf die
Aortenklappe

penerkrankungen realisieren, die nahezu vollständig ohne die klassische mediane Sternotomie auskommt. Am Beispiel der Jahre 2023 und 2024 wird dies besonders deutlich. In beiden Jahren wurden insgesamt 2.078 Patienten mit einer Aortenstenose am Herzzentrum Dresden therapiert. Hiervon war bei 2.075 Patienten die Versorgung ohne mediane Sternotomie möglich. Die niedrige Rate an Sternotomien von 0,14 % unterstreicht, dass die mediane Sternotomie zumindest am Herzzentrum Dresden, einen historischen Zugang zur Versorgung von Aortenklappenerkrankungen darstellt. Bezogen auf die chirurgisch therapierten Patienten lag die Umsetzungsquote minimalinvasiver Eingriffe in beiden Jahren kumulativ am Herzzentrum Dresden bundesweit führend bei 99,6 %.

Der transaxilläre Zugang für den Aortenklappenersatz

Der Patient wird zunächst in Rückenlage mit leicht erhöhtem rechten Thorax und parallel zum Kopf ausgelagertem rechten Arm („Speerwerfer-Position“) positioniert. ^[1] Das anästhesiologische Setup beinhaltet die Option zur Einlungenventilation mit Bronchusblocker oder Doppellumentubus sowie das Einschwemmen eines transvenösen temporären Schrittmacherdrahtes.

Anschließend erfolgt über eine 4–6 cm lange Hautinzision in der rechten vorderen Axillarlinie die Eröffnung des vierten Interkostalraums. ^[1] Mit Hilfe eines soft-tissue-Retractors ist eine atraumatische Exposition möglich. Nach femoraler Kanülierung – entweder perkutan oder in cut-down Technik – wird die extrakorporale Zirkulation etabliert. Im Anschluss erfolgt die Diskonnektion der rechten Lunge und longitudinale Eröffnung des Perikards

ca. 2-3 cm medial des Nervus phrenicus (Zwerchfellmuskelnerv). Die Perikardränder werden mittels Haltefäden nach außen gezogen und dadurch das gesamte Operationsfeld besser exponiert. ^[1] Die Aorta wird mittels flexibler Cosgrove-Klemme abgeklemmt, Kardioplegie über die Wurzel oder direkt ostial appliziert und das Herz über die rechte obere Pulmonalvene geventet.

Im kardioplegen Herzstillstand kann dann die Aortotomie erfolgen und die Aortenklappe eingestellt werden (Abb. 1). Je nach gewähltem Prothesentyp – genäht oder nahtfrei – wird die Aortotomie quer oder longitudinal durchgeführt. Nach Resektion der nativen Klappe, dem metikulösen Entkalken des Anulus sowie der Größenausmessung erfolgt schließlich die Implantation der Aortenklappenprothese und der anschließende Verschluss der Aortotomie. Nun wird das Herz sorgfältig entlüftet, anschließend die Aortenklamme gelöst und somit die Zirkulation wieder freigegeben. Nach echokardiographischer Erfolgskontrolle und vollständiger Entlüftung erfolgt das kontrollierte Weaning von der Herz-Lungen-Maschine. Nach sorgfältiger Blutstillung werden Thorax und Gewebe verschlossen und der Patient zur Weiterbehandlung auf die Intensivstation transferiert. Im Rahmen eines fast-track-Konzepts können über 80 % der Patienten bereits nach weniger als 24h wieder auf die Normalstation verlegt werden. ^[4]



Prof. Dr. med.
Manuel Wilbring



Prof. Dr. med.
Klaus Matschke



Prof. Dr. med. Utz Kappert

Klinische Ergebnisse

Die Publikation „Safety and Efficacy of the Transaxillary Access for Minimally Invasive Aortic Valve Surgery“ von Wilbring et al. (2023) dokumentiert die Ergebnisse von 908 Patienten, die sich einem isolierten Aortenklappenersatz unterzogen. ^[3] Dabei wurden 454 Patienten, die einen transaxillären minimalinvasiven Aortenklappenersatz erhielten, mit einer durch Propensity-Matching ausgewählten Sternotomie-Kontrollgruppe verglichen. Die Studie zeigt, dass der transaxilläre Zugang eine vergleichbare Sicherheit zur traditionellen Sternotomie bietet. ^[3] Allerdings ergaben sich deutliche Vorteile für den minimalinvasiven Ansatz, darunter weniger Transfusionen, weniger Wundheilungsprobleme, kürzere Aufenthalte auf der Intensivstation und im Krankenhaus (7 Tage vs. 11,1 Tage) sowie insgesamt eine raschere Genesung der Patienten. Krankenhausmortalität und das Auftreten relevanter paravalvulärer Leckagen waren zwischen den beiden Gruppen vergleichbar. Besonders hervorgehoben wurden beim transaxillären Ansatz die guten kosmetischen Ergebnisse und die bessere Erhaltung körperlicher Funktionen durch geringere Verletzungen an Sternum und Rippen. ^[3] (Abb. 2) Die Publikation „The Transaxillary Concept for Minimally Invasive Isolated Aortic Valve Replacement: Results of 1000 Consecutive Patients“ von Wilbring et al. (2024) bestätigt und erweitert die Studie aus dem Jahr 2023 und berichtet über die klinischen Ergebnisse einer großangelegten Serie aus den Jahren 2019 bis 2023. ^[4] Von insgesamt 4.394 Patienten,



Abbildung 2:
Ergebnis am 3. postoperativen Tag

die einen isolierten Aortenklappenersatz erhielten, wurde der transaxilläre Zugang bei 1.000 konsekutiven Patienten angewandt, wobei sich dessen Nutzung von 18,7 % im Jahr 2019 auf 97,8 % im Jahr 2023 erhöhte. ^[4] Das mittlere Patientenalter betrug 67,9 Jahre. Die Kohorte wurde auf Grundlage etablierter Risikoscores generell als niedriges Risiko eingestuft. Vorwiegend kamen schnell implantierbare Klappen („rapid deployment“) zum Einsatz (81,1 %), seltener mechanische und biologisch genähte Prothesen. Die durchschnittliche Operationsdauer lag bei etwa 127 Minuten mit einer Aortenklammzeit von durchschnittlich 43 Minuten, was auf eine hohe prozedurale Effizienz hinweist. Die Konversionsrate zur Sternotomie lag niedrig bei 1,9 %, ohne intraoperative Todesfälle. ^[4] Auch die frühen postoperativen Ergebnisse waren ausgesprochen günstig, mit einer 30-Tage-Mortalität von lediglich 0,9 % und einer Rate schwerer kardialer und zerebrovaskulärer Komplikationen (MACCE) von 1,9 %, einschließlich 0,8 % Schlaganfällen und 0,6 % Herzinfarkten. Die Studie belegt insbesondere das überzeugende Sicherheitsprofil, die kosmetischen Vorteile und die rasche Genesung beim transaxillären Konzept. ^[4]

Zudem führte das neue Konzept zu einem deutlichen Anstieg der Zuweisungen und bestätigte somit das Potential als vorherrschende Operationsmethode für den Aortenklappenersatz. Es ist zu beobachten, dass sowohl vom Patienten als auch vom zuweisenden Kollegen die minimalinvasive Alternative zunehmend bevorzugt wird. Zusammenfassend bestätigen beide Studien den transaxillären Zugang als attraktive minimalinvasive Option, die postoperative Komplikationen reduziert und gleichzeitig die Sicherheitsstandards traditioneller Aortenklappenersatzmethoden erfüllt ^[3, 4], was mit einer erhöhten Patientenzufriedenheit einhergeht.

Auswahl der Aortenklappenprothese

Grundsätzlich ist die Verwendung aller CE-zugelassenen Aortenklappenprothesen im Rahmen des transaxillären Zugangs möglich. ^[3, 4] Daher gibt es keine zugangsbedingten Limitationen in der Pro-

thesenauswahl und diese unterliegt den allgemein-üblichen Kriterien. Eine grundsätzliche Entscheidung ist hierbei zwischen einem mechanischen und einem biologischen Implantat zu treffen.

Es bleibt jedoch festzuhalten, dass es das ideale Implantat für jeden Patienten nicht gibt: Biologische Prothesen benötigen keine Antikoagulations-therapie, degenerieren jedoch im Laufe der Zeit durch Kalzifikation und erfordern somit zumindest bei jüngeren Patienten mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit eine Reoperation. Mechanische Prothesen hingegen degenerieren naturgemäß nicht, jedoch benötigen Patienten, die mit einer mechanischen Prothese versorgt wurden, eine dauerhafte und lebenslange orale Antikoagulationstherapie, was mit einem sich hieraus ergebenden, kumulativen Komplikationsrisiko einhergehen kann.

Die Entscheidung muss individuell und in Abstimmung mit dem Patienten erfolgen. In erster Linie steht der Wille des aufgeklärten Patienten im Vordergrund.^[5]

Für jüngere Patienten (bis zu einem Alter von 60 Jahren) werden aufgrund der Langlebigkeit mechanische Implantate empfohlen^[6], dennoch ist die Verwendung biologischer Prothesen mit in über 90 % der Regelfall in Deutschland.^[7]

Hier muss im Wesentlichen zwischen bovinen und porcinen Implantaten unterschieden werden. Zu erwähnen sind neue Dekalzifikationsmethoden für Prothesen der neuesten Generation wie zum Beispiel die Edwards INSPIRIS® mit der Resilia® Technologie (Abb. 3). Basierend auf der Perimount-Plattform^[8,9] ist von der Resilia® Technologie zu erwarten, dass sie die Verkalkung der Herzklappe weiter reduziert und die Haltbarkeit verlängert.^[10] Erste vielversprechende Studienergebnisse, unterstützen diese Annahme.^[11,12,13] Darüber hinaus zeigen aktuelle Studien, dass die INSPIRIS® Resilia® Herzklappen selbst nach 50 Jahren simulierter Nutzung im Labor eine exzellente Hämodynamik aufweisen.^[14]

Letztendlich bleibt die Implantatauswahl eine individuelle patientenbezogene Entscheidung. Dabei sind anatomische Gegebenheiten, zu erwartendes hämodynamisches Ergebnis sowie die erwartete Lebensdauer des Implantats in Relation zur Lebenserwartung des Patienten sowie dessen Wünsche und Lebensstil zu berücksichtigen. Aus der Gesamtbewertung dieser Faktoren geht letztlich die individualisierte Implantatauswahl hervor.

In Kombination mit dem transaxillären Zugang, der die Verwendung aller erhältlichen Implantate erlaubt, ist somit eine vollständige individualisierte, risikoadaptierte minimalinvasive Patientenversorgung zu gewährleisten.

Zusammenfassung

Der transaxilläre Zugang für den chirurgischen Aortenklappenersatz bietet eine patientenfreundliche Alternative zur klassischen Sternotomie. In Zeiten wachsender Nachfrage nach minimalinvasiven Therapien kombiniert diese Methode höchste chirurgische Präzision mit überzeugenden Vorteilen für

Patienten. Anders als bei herkömmlichen Verfahren bleiben Brustbein und Rippen intakt, was postoperative Komplikationen reduziert und eine rasche Mobilisation ermöglicht. Das transaxilläre Konzept zeichnet sich durch Kosteneffizienz aus. Kostenintensive Visualisierungstechniken sind unnötig, da der Eingriff in direkter Sicht über eine einzige, kleine Inzision durchgeführt wird („Direct Vision – Single Incision“). Klinische Studien bestätigen die hohe Sicherheit und Effektivität der Methode mit niedrigen Komplikationsraten und verkürzten Klinikaufenthalten. Am Herzzentrum Dresden konnte so eine Quote von über 99 % minimalinvasiver Eingriffe ohne Sternotomie erreicht werden. Die Möglichkeit, nahezu jede zugelassene Herzklappenprothese einzusetzen, erlaubt eine individuell angepasste Therapie für jeden Patienten. Der transaxilläre Zugang erfüllt somit höchste Erwartungen an eine moderne, patientenzentrierte Versorgung und setzt neue Standards in der minimalinvasiven Herzchirurgie.

Literatur

- [1] Wilbring M, Matschke KE, Alexiou K, Di Eusano M, Kappert U. Surgery without Scars: Right Lateral Access for Minimally Invasive Aortic Valve Replacement. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021;69:461-65.
- [2] Glauber M, Ferrarini M, Miceli A. Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. *Ann Cardiothorac Surg*. 2015;4:26-32.
- [3] Wilbring M, Alexiou K, Schmidt T, Petrov A, Taghizadeh-Waghefi A, Charitos E et al. Safety and Efficacy of the Transaxillary Access for Minimally Invasive Aortic Valve Surgery. *Medicina (Kaunas)* 2023;59.
- [4] Wilbring M, Arzt S, Taghizadeh-Waghefi A, Petrov A, Di Eusano M, Matschke K et al. The transaxillary concept for minimally invasive isolated aortic valve replacement: results of 1000 consecutive patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2024;66.
- [5] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561-632.
- [6] Bowdish ME, Mehaffey JH, Chang SC, O’Gara PT, Mack MJ, Goldstone AB et al. Bioprosthetic vs Mechanical Aortic Valve Replacement in Patients 40 to 75 Years of Age. *J Am Coll Cardiol* 2025;85:1289-98.
- [7] Beckmann A, Meyer R, Eberhardt J, Gummert J, Falk V. German Heart Surgery Report 2023: The Annual Updated Registry of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2024;72:329-45.
- [8] Bourguignon T, Bouquiaux-Stablo A, Candolfi P, Mirza A, Loardi C, May M et al. Very Long-Term Outcomes of the Carpentier-Edwards Perimount Valve in Aortic Position. *Ann Thorac Surg* 2015;99:831-837.
- [9] Forcillo J, Hamamsy IE, Stevens L, Badrudin D, Pellerin M, Perrault LP et al. The Perimount Valve in the Aortic Position: Twenty-Year Experience With Patients Under 60 Years Old. *Ann Thorac Surg* 2014;97.
- [10] Tod TJ and Dove JS. The association of bound aldehyde content with bioprosthetic tissue calcification. *J Mater Sci* 2016;27.
- [11] Beaver T, Bavaria JE, Griffith B, Svensson LG, Pibarot P, Borger MA et al. Seven-year outcomes following aortic valve replacement with a novel tissue bioprosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2024;168:781-91.
- [12] Bavaria JE, Mumtaz MA, Griffith B, Svensson LG, Pibarot P, Borger MA et al. Five-Year Outcomes After Bicuspid Aortic Valve Replacement With a Novel Tissue Bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 2024;118:173-179.
- [13] Davorin S, Thet MS, Klokocovnik T, Luthra S. Early and mid-term outcomes after aortic valve replacement using a novel tissue bioprosthesis: a systematic review 2024;65.
- [14] Sanchita SB, Kim JH, Karnik S, Bagheri M, Dasi LP. Long-term Mechanical Durability of Inspiris RESILIA Surgical Aortic Valves. *Ann Thorac Surg*. 2024



Abbildung 3: Edwards INSPIRIS Resilia® als Beispiel einer genähten, gestenteten bovinen Aortenklappenbioprothese der neuesten Generation

Informationen

■ Herzzentrum Dresden GmbH
Universitätsklinik
Klinik für Herzchirurgie
Geschäftsführender Oberarzt
Prof. Dr. med. habil. Manuel Wilbring
Chefarzt Prof. Dr. med. habil.
Klaus Matschke
Leitender Oberarzt Prof. Dr. med.
habil. Utz Kappert
Zentrum für minimalinvasive
Herzchirurgie
Fetscherstraße 76
01307 Dresden
www.sana.de/herzzentrum-dresden/

Machen Sie den Weg leichter

Dysport®: verlässliche Symptomlinderung zwischen den Injektionen¹⁻⁹



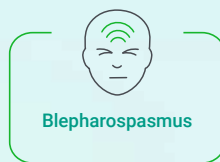
Spastik obere Extremitäten



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). 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