

Forum Sanitas

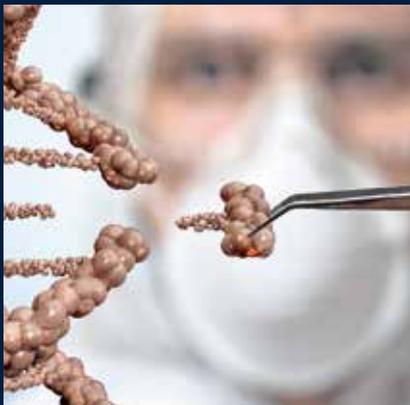
Das informative Medizinmagazin

3. Ausgabe 2024
3,50 Euro

Titelthema

Parathormonmangel

Prof. Dr. med. Lorenz C. Hofbauer
Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen
Universitätsklinikum Dresden



■ Hämophilie
| Gentherapie
| Hemmkörperbildung



■ Seltene Erkrankungen
| Invasive Mykosen
| Tuberöse Sklerose



■ Dermatologie
| Allergiediagnostik
| Vitiligo

- 3 ■ **Therapie des chronischen Hypoparathyreoidismus**
Prof. Dr. med. Lorenz C. Hofbauer
PD Dr. med. Elena Tsourdi
- 6 ■ **Überblick: Bronchiektasen-Erkrankung**
Dr. med. Pontus Mertsch
- 9 ■ **Hemmkörper in der Hämo-philitherapie**
Dr. med. Georg Goldmann
Dr. Janine Becker-Gotot
- 12 ■ **Schwindel und Gleichgewichtsstörungen**
Prof. Dr. med. Michael Strupp
- 15 ■ **Therapiemanagement bei Glaukom**
Dr. med. Klara Charlotte Borgardt
Dr. med. Alicja Strzalkowska
- 18 ■ **Tuberöse Sklerose Complex**
Prof. Dr. med. Markus Knuf
- 21 ■ **Elranatamab als neue Therapieoption bei Multiplem Myelom**
Dr. med. Xavier Tonnar
Prof. Dr. med. Monika Engelhardt
- 24 ■ **Die chronische Graft-versus-Host-Erkrankung**
Dr. med. Alexander Denk
Dr. med. Matthias Fante
Prof. Dr. med. Daniel Wolff
- 27 ■ **Gentherapie am Beispiel Hämophilie A**
Dr. med. Saskia Gottstein
- 31 ■ **Was sich hinter Vitiligo verbergen kann**
Prof. Dr. med. Markus Böhm
PD Dr. Rachel Sommer
- 34 ■ **Invasive Pilzinfektionen – die unterschätzte Gefahr**
Dr. med. Jakob Schröder
- 37 ■ **Fertilitätserhalt nach onkologischer Therapie**
Prof. Dr. med. Nicole Sängler
- 40 ■ **Systemtherapie des kolorektalen Karzinoms**
Prof. Dr. med. Christoph Roderburg
Dr. med. Steven Grewe
- 43 ■ **Residuale Tagesschläfrigkeit bei therapierter obstruktiver Schlafapnoe**
Dr. med. Alexander Blau
Prof. Dr. med. Yaroslav Winter
- 46 ■ **Diagnostik und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie**
Prof. Dr. med. Franziska Rüeff
- 49 ■ **Behandlung von Spastizität**
Dr. med. Anatol Kivi



Liebe Leser,

die Sekretion der inneren Drüsen und das funktionierende Zusammenspiel der endokrinen Regelkreise sind von großer Bedeutung für die körperliche und seelische Gesundheit des Menschen. Das endokrine System besteht aus unterschiedlichen spezialisierten Geweben und Zellgruppen. Dazu zählen beispielsweise die übergeordnete Hypophyse, die Nebennieren, Keimdrüsen, Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen. Aus einem Defizit oder einem Überschuss an spezifischen Botenstoffen resultieren schwere Krankheitsbilder.

Der Hypoparathyreoidismus ist eine durch Unterfunktion der Nebenschilddrüsen mit verminderter Sekretion des Parathormons gekennzeichnete Erkrankung, die sich mit Hypokalziämie und Hyperphosphatämie präsentiert. Ursächlich sind in den meisten Fällen vorausgegangene operative Eingriffe an der Schilddrüse. Die Nebenschilddrüsen werden nicht selten bei einer Thyroidektomie ohne Indikation (mit)entfernt oder irreversibel zerstört. Auch therapeutische Bestrahlungen im Halsbereich können die wichtige Hormondrüse schädigen. Ein erniedrigter Kalziumwert im Serum sollte immer Anlass zur Bestimmung des Parathormonspiegels sein.

Bei Verdacht auf eine Nebenschilddrüseninsuffizienz muss der Patient umgehend einem spezialisierten Zentrum zugeführt werden, denn die Endokrinologie ist eine komplexe und diffizile Wissenschaft. Eine adäquate Diagnostik ist die Basis einer jeden Therapie.

Die schon lange etablierte Kalzium- und Vitamin D-Supplementierung kann unter Umständen mit möglicher Hyperphosphatämie einhergehen. Mit Palopegteriparatid steht seit November 2023 eine Hormonersatztherapie für betroffene Patienten zur Verfügung.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

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

Impressum

Forum Sanitas
erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.

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

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien
www.forum-sanitas.com
info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Dr. J. Becker-Gotot, Prof. Dr. med. M. Böhm
Dr. med. K. C. Borgardt, Dr. med. A. Denk
Prof. Dr. med. M. Engelhardt, Dr. med. M. Fante
Dr. med. G. Goldmann, Dr. med. S. Gottstein
Prof. Dr. med. L. C. Hofbauer, Dr. med. A. Kivi
Prof. Dr. med. M. Knuf, Dr. med. P. Mertsch
Prof. Dr. med. C. Roderburg, Prof. Dr. med. F. Rüeff
Prof. Dr. med. N. Sängler, Dr. med. J. Schröder
PD Dr. R. Sommer, Dr. med. A. Strzalkowska
Prof. Dr. med. M. Strupp, Dr. med. X. Tonnar
Prof. Dr. med. Y. Winter, Prof. Dr. med. D. Wolff

Layout

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

Bildredaktion | Bildbearbeitung

Michael Meermeyer

Webmaster | Internetservice

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

Bezug | Verteilung

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

Titelbild

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der
Technischen Universität Dresden
© Weitere Bilder:
LABCON-OWL GmbH
BioMarin Deutschland GmbH
ALK-Abelló Arzneimittel 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.



Therapie des chronischen Hypoparathyreoidismus am Beispiel Palopegteriparatid

Einleitung

Hypoparathyreoidismus ist eine seltene Erkrankung, die durch eine eingeschränkte oder fehlende Sekretion der Nebenschilddrüsen verursacht wird. Ein chronischer Hypoparathyreoidismus ist in den meisten Fällen Folge einer Schilddrüsenoperation und führt aufgrund des Mangels von Parathormon (PTH) und von aktivem Vitamin D zu einer kombinierten Hypokalziämie und Hyperphosphatämie. Diese Stoffwechselstörung kann unbehandelt u. a. zu krisenhaften Episoden von neuromuskulärer Übererregbarkeit mit Tetanie, Krampfanfällen und kardialen Arrhythmien führen. Die bisherige konventionelle Therapie mittels Kalzium- und aktiver Vitamin D-Supplementierung zielte auf die Normalisierung der Kalziumspiegel ab, wobei jedoch die Hyperphosphatämie meist unzureichend kontrolliert wurde. Die Langzeitfolgen waren neben einer Nephrolithiasis auch eine Kalzifizierung von Niere, Augenlinse und Gehirn. Neue Parathormonpräparate wie Palopegteriparatid mit verzögerter Wirkstofffreisetzung versprechen eine bessere Kontrolle dieser Erkrankung mit positiven Auswirkungen auf die Lebensqualität von Betroffenen.

Epidemiologie und Pathogenese

Ein chronischer Hypoparathyreoidismus ist in etwa 75% aller Fälle eine unmittelbare Folge eines operativen Eingriffs an der Schilddrüse, bei der die Nebenschilddrüsen ohne Indikation entfernt oder irreversibel zerstört wurden. Diese Prozedur-spezifische Komplikation (2 - 10%) tritt häufiger bei bilateraler Thyreoidektomie, Rezidiveingriffen und ausgedehnten Tumorsektionen auf (1). Auch eine geringe Erfahrung des Operators spielen in diesem Zusammenhang eine relevante Rolle. Entsprechend der höheren Prävalenz von Schilddrüsenerkrankungen wird ein chronischer Hypoparathyreoidismus zu 76% bei Frauen diagnostiziert (1).

Ein chronischer postoperativer Hypoparathyreoidismus liegt vor, wenn 6-12 Monate nach einem chirurgischen Eingriff die Plasmakonzentration von Parathormon erniedrigt ist (2-4). Neben der postoperativen Pathogenese sind noch weitere seltene Ursachen (1,2) bekannt (z. B. autoimmunologische, lokal-destruierende, infektiöse oder genetische), die häufiger einen schwereren Verlauf nehmen können (Tabelle).

Die physiologische Sekretion von Parathormon wird durch den Kalzium-sensing Rezeptor (CaSR)

auf der Oberfläche der Nebenschilddrüse über einen klassischen negativen Feedback Loop gesteuert. Ein Abfall des freien Serumkalziums führt zu einer Freisetzung des präformierten PTH und zu einer PTH-Nachproduktion. Bei Zielerreichung oder -überschreitung sistiert dieser Prozess. PTH wirkt vorrangig über den PTH-Rezeptor 1, ein G-Proteingekoppelter Rezeptor, der weit verbreitet exprimiert wird. Für die Kalziumhomöostase sind vor allem die Rezeptoren im Dünndarm, der Niere und auf den Osteoblasten des Knochens relevant. PTH erhöht die Serumkalziumwerte über eine vermehrte Kalziumabsorption aus dem Darm und eine vermehrte Rückresorption von Kalzium an der Niere über eine Aktivierung der 1α -Hydroxylase, welches 25-Hydroxy-Vitamin D₃ in das aktive 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ umwandelt. Im Knochen kann durch Kommunikation zwischen Osteoblasten und Osteoklasten über das Zytokin Receptor activator of NK- κ B ligand die Knochenresorption rasch gesteigert werden, wodurch große Mengen von Kalzium (und Phosphat) aus dem Knochen mobilisiert und in die Zirkulation gelangen können. Das Fehlen von PTH führt zu niedrigen Kalziumspiegeln und hohen Phosphatspiegeln im Serum, einer hohen Ausscheidung von Kalzium über die Niere sowie einem niedrigen Knochenumsatz mit Akkumulation von Kalzium und Phosphat in der Knochenmatrix (1). Dadurch erscheint die mittels DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) bestimmte Knochendichte in den meisten Fällen leicht erhöht.

Klinisches Spektrum

Die Auswirkungen eines Hypoparathyreoidismus machen sich mechanistisch durch eine dauerhafte Störung der Kalzium- und Phosphathomöostase mit kombinierter Hypokalziämie und Hyperphosphatämie bemerkbar, was verschiedene klinische Auswirkungen auf das muskuloskeletale, nephrologische, kardiovaskuläre und zentralnervöse System hat (3-5). Die Symptomatik des Hypoparathyreoidismus wird im Wesentlichen durch intermittierende (sub)-akute Episoden einer Hypokalziämie und die dadurch gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit bestimmt. Neben den klassischen Tetaniezeichen (bei 40 - 60%) mit positivem Chvostek-Zeichen (Kontraktion der Gesichtsmuskulatur beim Beklopfen des N. facialis 1-2 cm ventral des Ohrläppchens) und Trousseau-Zeichen (Pfötchenstellung nach Aufpumpen einer Blutdruckmanschette über den systolischen Blut-



Prof. Dr. med.
Lorenz C. Hofbauer



PD Dr. med. Elena Tzourdi

Tabelle: Ursachen des chronischen Hypoparathyreoidismus

Postoperativ (75% aller Fälle)
Autoimmunologisch (beim autoimmun-polyglandulären Syndrom Typ 1)
Lokal-destruierend (Sarkoidose, Amyloidose, Metastasen)
Infektiös (HIV, Tuberkulose)
Radiogen (z. B. bei Lymphomen)
Metallablagerungen (Eisen bei Hämochromatose, Kupfer bei Morbus Wilson)
Genetisch (diGeorge-Syndrom; Mutationen von PTH, CaSR, GNA11 oder GCM2)
Idiopathisch

Tabelle modifiziert nach Pasiaka JL et al.

druck) treten etwas seltener auch Herzrhythmusstörungen (7%), Krampfanfälle (11%, v.a. junge Patienten mit nicht-postoperativer Genese) und muskuläre Symptome mit Steifigkeit auf. Auch eine Reihe neuropsychiatrischer Symptome (Depression, Gedächtnisstörungen, Angststörungen, u. a.) wurden beschrieben. In der Summe werden dadurch häufig Hospitalisierungen nötig, es entstehen Arbeitsausfälle mit erheblichen Folgekosten, und die Lebensqualität der Betroffenen leidet darunter (6).

Der unbehandelte oder konventionell therapierte Hypoparathyreoidismus macht sich langfristig vor allem durch die chronischen Auswirkungen der Hyperphosphatämie und Hyperphosphaturie auf das Nieren- und Gefäßsystem bemerkbar. Ein trotz niedriger oder niedrig-normaler Serumkalziumwerte erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt überschreitet im Gefäßsystem und im Nierensystem die Löslichkeitsschwelle und führt zu Kalziumphosphatpräzipitationen mit den Folgen einer Nephroli-

thiasis/Nephrokalzinose (bis 38%), Niereninsuffizienz (bei 12%) und ektopen Kalzifizierung der Augenlinse mit Kataraktbildung (bei 17%) sowie der Basalganglien des Gehirns (1).

Therapeutische Ansätze

Bis vor kurzem war die Therapie des Hypoparathyreoidismus eine der letzten endokrinen Erkrankungen, bei der nicht das fehlende Hormon (Parathormon) ersetzt wurde, sondern eine Korrektur der Elektrolytstörungen durch Gabe von Vitamin D, Vitamin D-Analoga und Kalziumpräparaten sowie eine Phosphatrestriction erfolgte (4,5). Diese relativ unphysiologische Therapie wies eine eingeschränkte Therapiecompliance aufgrund gastrointestinaler Unverträglichkeit mit einer Vielzahl an Tabletten auf und förderte zudem langfristig durch ein gesteigertes Kalzium-Phosphat-Produkt ektople Kalzifizierungen in Niere, Gefäßen und Gehirn.

Beim therapeutischen Ersatz von Peptidhormonen wie Parathormon ist üblicherweise eine parenterale Gabe erforderlich, weil andernfalls, beispielsweise bei oraler Therapie das Peptidhormon durch die Magensäure und die Enzyme des Verdauungstraktes inaktiviert werden würde. Ein häufiges Dilemma bei parenteralem Ersatz von Hormonen liegt in der Diskrepanz zwischen physiologischem Bedarf und pharmakokinetischem Profil, insbesondere bei einer Patienten-freundlichen Applikation einmal pro Tag.

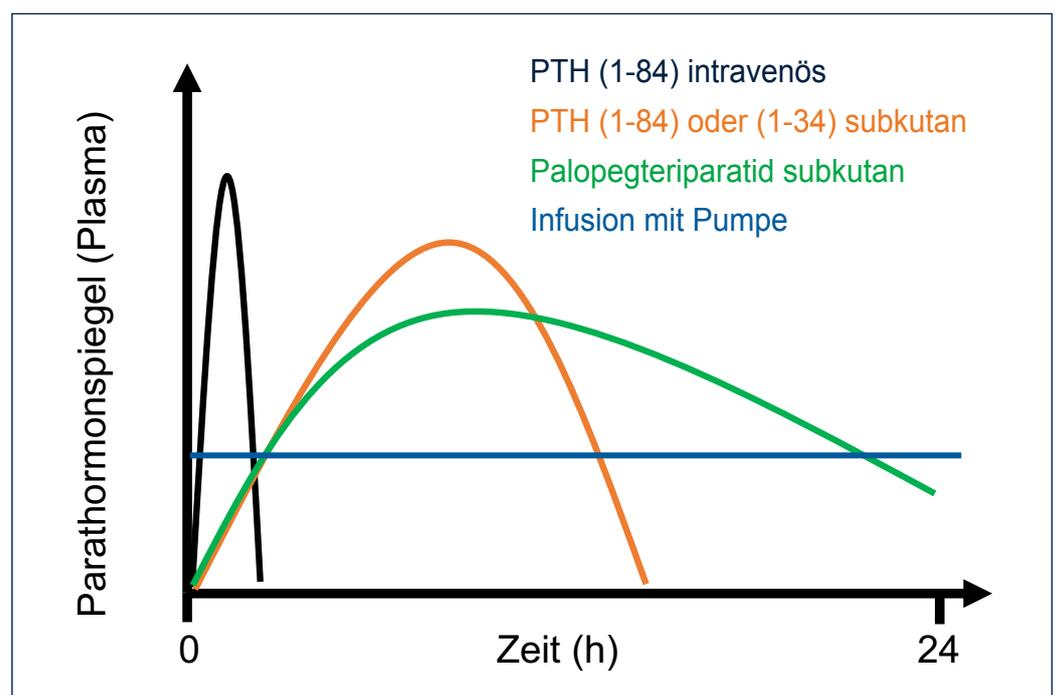
Neue Therapieansätze

Bei pharmakologischer Gabe von PTH-Analoga und der darauffolgenden Aktivierung des Typ 1 PTH-Rezeptors kommt es zu einem Anstieg des zykli-

Abbildung

Beispielhafte Plasma-PTH-Spiegel nach therapeutischer Gabe bei Erwachsenen mit chronischem Hypoparathyreoidismus. Ziel sind möglichst gleichmäßige PTH-Konzentrationen, um normale Serum- und Urinkalziumspiegel aufrechtzuerhalten. Die blaue Linie beschreibt den Spiegel, wie er mit Infusionspumpen erzeugt werden kann. Nach intravenöser Gabe von PTH (1-84) kommt es zu einem kurzen Peak mit raschem Abfall. Bei der subkutanen Gabe von PTH (1-34) oder PTH (1-84) steigen die PTH-Spiegel langsamer an, fallen aber in der 2. Tageshälfte sukzessive ab. Die Gabe von Palopegteriparatid führt zu einer länger anhaltenden Wirkung, die bei täglicher Injektion einen physiologischen PTH-Spiegel über 24h erzeugen kann.

Abbildung modifiziert nach Zavatta G et al.



schen Adenosinmonophosphats (cAMP) als second messenger. Hier zeigte sich abhängig vom jeweiligen Präparat ein bemerkenswertes Wirkspektrum, was auf der unterschiedlichen Kinetik der PTH-R-Aktivierung beruht. Während die beiden für die Osteoporosetherapie zugelassenen Wirkstoffe Teriparatid (PTH 1-34) und Abaloparatid (PTH-related Peptid, PTHrP 1-34) als N-terminale Fragmente der ersten 34 Aminosäuren lediglich einen kurzen und passageren cAMP-Anstieg zeigten, worauf ihre starke osteoanabole Wirkung beruht, kommt es beim kompletten PTH (1-84) zu einem etwas breiteren Wirkspiegelmaximum. Dies führt zu einer abgeschwächten osteoanabolen Wirkung, gleichzeitig aber zu einer häufigeren hyperkalziämischen (Neben-)Wirkung. Nachdem PTH (1-84) zwischen 2006-2012 für die Therapie der Osteoporose zugelassen war, erfolgte 2017 eine Zulassung für die Therapie des Hypoparathyreoidismus. 2024 wurde die Herstellung weltweit eingestellt und das Produkt vom Markt genommen.

Entwicklung von Palopegteriparatid und klinische Daten

Aufgrund der klinisch-wissenschaftlichen Erfahrungen war es naheliegend, das „Konzept des breiten PTH-Gipfels“ therapeutisch zu evaluieren. Hierfür eigneten sich Strategien, die zu einer retardierten Freisetzung des PTH verbunden mit einer lange anhaltenden Kalzium-normalisierenden Wirkung führten (7). Auf diese Weise sollte eine einmalige Applikation pro Tag eine dauerhafte Korrektur des Serumkalziumwertes bewirken (Abb.). Die Umsetzung dieses Prinzips führte zur Entwicklung von Palopegteriparatid mithilfe der sog. „TransCon®“-Technologie“. TransCon steht für transiente Konjugation. Hierbei wird das PTH-Peptid mit einem TransCon-Linker an einen TransCon-Träger reversibel gebunden, welches sich nach Injektion langsam von seinem Träger löst (8, 9).

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Palopegteriparatid bei Erwachsenen mit Hypoparathyreoidismus wurde in der PaTHway-Studie untersucht (Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial).

PaTHway ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, 26-wöchige Phase-3-Studie mit anschließender 156-wöchiger offener Verlängerungsphase. Palopegteriparatid ermöglichte den Patienten eine dauerhafte Unabhängigkeit von der konventionellen Therapie (hochdosiert Kalzium und Vitamin D) und hielt gleichzeitig den mittleren Serumkalziumwert im Normbereich. Studienteilnehmer, die mit Palopegteriparatid behandelt wurden, berichteten über eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität und krankheitsspezifische Symptome, Funktionsfähigkeit und Wohlbefinden. Durch die Palopegteriparatid-Therapie konnte auch die Kalzium-Rückresorption wiederhergestellt werden, wodurch die mittlere Kalziumausscheidung im

24-Stunden-Urin normalisiert wurde (8). Eine Post-hoc-Analyse der PaTHway-Studie nach 52 Wochen zeigte, dass es unter Palopegteriparatid nicht nur zu einer anhaltenden Verbesserung der Kalzium-Rückresorption kam, sondern auch die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate im Mittel um 9,3 mL/min/1,73 m² anstieg (9). Die Therapie mit Palopegteriparatid wurde gut vertragen, die meisten unerwünschten Nebenwirkungen unter Therapie waren leicht bis mittelschwer, und kein Teilnehmer brach die Behandlung aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen ab. Langzeituntersuchungen zum Knochenstoffwechsel, einschließlich Knochenfrakturen sowie zur Lebensqualität laufen derzeit und lassen weitere positive Ergebnisse erwarten.

Literatur

Pasieka JL, Wentworth K, Yeo CT, Cremers S, Dempster D, Fukumoto S, Goswami R, Houillier P, Levine MA, Pasternak JD, Perrier ND, Sitges-Serra A, Shoback DM. Etiology and pathophysiology of hypoparathyroidism: a narrative review. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2586-2601.

Mannstadt M, Cianferotti L, Gafni RI, Giusti F, Kemp EH, Koch CA, Roszko KL, Yao L, Guyatt GH, Thakker RV, Xia W, Brandi ML. Hypoparathyroidism: genetics and diagnosis. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2615-2629.

Yao L, Hui X, Li M, Li J, Ahmed MM, Lin C, Kandhi M, Sreekanta A, Makhdami N, Tamilselvan D, Ali DS, Dandurand K, Yang K, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Mannstadt M, Rejnmark L, Khan AA, Guyatt G. Complications, symptoms, presurgical predictors in patients with chronic hypoparathyroidism: a systematic review. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2642-2653.

Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, Rejnmark L, Shoback DM, Potts JT, Guyatt GH, Mannstadt M. Evaluation and management of hypoparathyroidism summary statement and guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2568-2585.

Khan AA, Guyatt G, Ali DS, Bilezikian JP, Collins MT, Dandurand K, Mannstadt M, Murphy D, M'Hiri I, Rubin MR, Sanders R, Shrayyef M, Siggelkow H, Tabacco G, Tay YD, Van Uum S, Vokes T, Winer KK, Yao L, Rejnmark L. Management of hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2663-2677.

Bjornsdottir S, Ing S, Mitchell DM, Sikjaer T, Underbjerg L, Hassan-Smith Z, Sfeir J, Gittoes NJ, Clarke L BL. Epidemiology and financial burden of adult chronic hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37:2602-2614.

Zavatta G, Clarke BL. Challenges in the management of chronic hypoparathyroidism. *Endocr Connect.* 2020;9:R229-240.

Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, Palermo A, Marocchi C, Clarke BL, Abbott LG, Hofbauer LC, Kohlmeier L, Pihl S, An X, Eng WF, Smith AR, Ukena J, Sibley CT, Shu AD, Rejnmark L. Efficacy and safety of parathyroid hormone replacement with TransCon PTH in hypoparathyroidism: 26-week results from the phase 3 PaTHway trial. *J Bone Miner Res.* 2023;38:14-25.

Rejnmark L, Gosmanova EO, Khan AA, Makita N, Imanishi Y, Takeuchi Y, Sprague S, Shoback DM, Kohlmeier L, Rubin MR, Palermo A, Schwarz P, Gagnon C, Tsourdi E, Zhao C, Makara MA, Ominsky MS, Lai B, Ukena J, Sibley CT, Shu AD. Palopegteriparatid treatment improves renal function in adults with chronic hypoparathyroidism: 1-year results from the phase 3 PaTHway trial. *Adv Ther.* 2024;41:2500-2518.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Lorenz C. Hofbauer
PD Dr. med. Elena Tsourdi
Universitätsklinikum Dresden
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Bereich Endokrinologie,
Diabetes & Osteologie
Fetscherstr. 74
D-01307 Dresden
www.uniklinikum-dresden.de

■ Weitere Informationen:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10099823/>

<https://ascendispharma.com/pipeline/endocrinology/transcon-ptb/>

Überblick: Bronchiektasen-Erkrankung

Als Bronchiektasen werden irreversible Ausweitungen bzw. Aussackungen der Bronchien bezeichnet. Bronchiektasen sind hinsichtlich ihrer Genese und der Verteilung in der Lunge heterogen. Betroffene Patienten sind durch zähe Atemwegssekrete, Husten und häufige Infekte beeinträchtigt. Bronchiektasen können erblich bedingt oder erworben sein. Pathophysiologisch sind inflammatorische Prozesse von großer Bedeutung. Insbesondere die neutrophile Inflammation ist zu einem wichtigen Ziel aktueller Forschungsansätze geworden.

Bronchiektasen: Klinische Manifestation



Bronchiektasen sind dauerhafte Dilatationen der Bronchien und Bronchiolen, deren Ursache in der Zerstörung von Muskelgewebe und elastischem Bindegewebe liegt¹



Typische Symptome sind:²

- chronischer Husten
- tägliche Sputumproduktion
- wiederkehrende Infektionen der Atemwege
- Erschöpfung
- Thoraxschmerzen
- Dyspnoe

Weitere Symptome sind:²

- Hämoptyse

1. Rademacher J, Welte T. Dtsch Arztebl Int 2011; 108:809-15. doi: 2. Polverino E, et al. Eur Respir J 2017; 50:1700629.



Abb. 1

In den letzten beiden Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass Bronchiektasen keine seltene Erkrankung sind. Die geschätzte Prävalenz in Deutschland liegt bei 94,8/100 000 Einwohner. Frauen und ältere Menschen sind häufiger von Bronchiektasen betroffen. Epidemiologische Studien zeigen eine etwa 2-fach erhöhte Mortalität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung.

Bei der Betrachtung von Bronchiektasen muss zwischen dem radiologischen Befund, der insbesondere bei älteren Menschen ohne Krankheitswert vorkommen kann, und dem Krankheitsbild mit entsprechender Symptomatik unterschieden werden. Nur wenn radiologische Veränderungen und eine entsprechende klinische Symptomatik (Abb. 1) gemeinsam auftreten, spricht man von einer Bronchiektasen-Erkrankung bzw. von klinisch relevanten Bronchiektasen.

Radiologische und klinische Definitionen

Radiologisch stellen sich Bronchiektasen als permanente Erweiterungen der Bronchien dar. Der Goldstandard zur Beurteilung ist die (hochauflösende) Computertomographie des Thorax (CT-Thorax). Das Röntgenbild des Thorax besitzt eine geringe Sensitivität und hat daher für die Diagnosestellung eine untergeordnete Bedeutung. Zur radiologischen Beurteilung wird der Bronchus mit dem Durchmesser der begleitenden Bronchialarterie ins Verhältnis gesetzt.

Dem CT-Thorax kommt auch eine wichtige Rolle bei der ätiologischen Einordnung der Bronchiektasen zu, denn Lokalisation und Ausprägung können

Anhaltspunkte auf die zugrundeliegende Ätiologie liefern. Finden sich beispielsweise Oberlappenbetonte, zystische Bronchiektasen oder ein begleitendes Emphysem, kann dies auf das Vorliegen einer Mukoviszidose (CF) bzw. einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) hindeuten. Zudem sollte bei fehlender Kontrolle einer chronischen Lungenerkrankung wie Asthma oder COPD differentialdiagnostisch an Bronchiektasen als relevante Komorbidität gedacht und eine entsprechende Bildgebung veranlasst werden.

Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie von Bronchiektasen ist heterogen. Abbildung 2 zeigt die häufigsten Ursachen in Europa.

Neben dem strukturellen Schaden der Bronchien, welcher Auslöser und Folge der Erkrankung sein kann, stellen eine gestörte mukoziliäre Clearance, Inflammation und Infektion die entscheidenden Komponenten für Entstehung und Aufrechterhaltung der Bronchiektasen dar.

Von besonderer Relevanz ist in diesem Zusammenhang die neutrophile Inflammation, welche mit der chronischen Infektion korreliert (Abb.3). Aufgrund der Unfähigkeit des Organismus den Auslöser der Bronchiektasenentstehung aufzulösen und damit aus dem „Strudel“ der Bronchiektasenentstehung auszurechnen, führt das zu einer Chronifizierung der primär neutrophilen Inflammation. Durch die neutrophilen Granulozyten kommt es zu einer vermehrten Freisetzung der neutrophilen Serinproteasen (NSP) und Neutrophilen Elastasen (NE) - Cathepsin G (CatG) und Proteinase 3 (PR3) - welche, aufgrund des chronischen Überschusses in den Bronchien, diese auf vielfältige Weise schädigen. Neben der direkten strukturellen Schädigung der Bronchien führen sie zu einem Ungleichgewicht zwischen Proteasen und Protease-Inhibitoren (z. B. Alpha-1-Antitrypsin), zu einer Aktivierung inflammatorischer Prozesse und einer Beeinträchtigung der mukoziliären Clearance. Aktuelle therapeutische Entwicklungen untersuchen eine Hemmung der NSP im Rahmen der Reifung der neutrophilen Granulozyten im Knochenmark. In Studien konnte hierdurch eine Reduktion der Raten an pulmonalen Exazerbationen bei Patienten mit Bronchiektasen gezeigt werden.

Neben der neutrophilen Inflammation scheint in etwa 20 % der Patienten mit Bronchiektasen die



Dr. med. Pontus Mertsch

eosinophile Inflammation von Bedeutung zu sein, die mit einem erhöhten Risiko für Exazerbationen assoziiert ist. Dabei stellt die eosinophile Inflammation durch die fortschreitende Entwicklung von Biologika zur Behandlung von Asthma und anderen TH2-getriebenen Erkrankungen auch einen interessanten therapeutischen Ansatzpunkt zur Behandlung von Bronchiectasen dar.

Infektionen

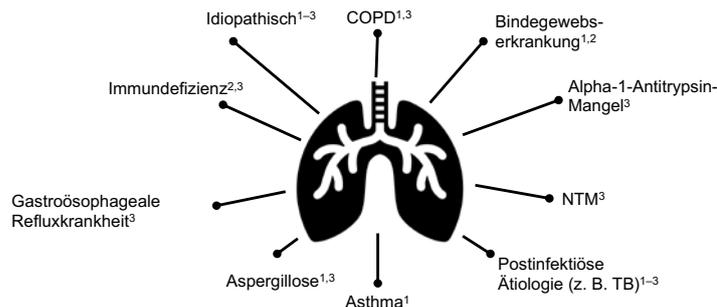
Akute und chronische bakterielle Infektionen sind ein zentrales Merkmal bei Bronchiectasen. Virale und Pilzinfektionen spielen ebenfalls eine relevante, wenn auch weniger verstandene Rolle. Studien zeigen klare Zusammenhänge zwischen bakterieller Infektion, bakterieller Sputumlast und einem erhöhten Exazerbationsrisiko, wobei neuere Arbeiten zeigen, dass insbesondere die Interaktionen zwischen den verschiedenen Mikroorganismen und weniger deren absolutes Vorkommen von zentraler Bedeutung in der Pathogenese sind. In Europa lassen sich mittels kultureller Methoden am häufigsten *P. aeruginosa* (25,1%), *H. influenzae* (23,6%), *Enterobacteriales* (15,9%), *S. aureus* (8,6%), *S. pneumoniae* (8,5%) und *M. catarrhalis* (5,4%) nachweisen, wobei teilweise deutliche geographische Unterschiede bestehen.

Das gramnegative Bakterium *P. aeruginosa* ist aufgrund der negativen Auswirkungen auf den weiteren Krankheitsverlauf bei Bronchiectasen von großer klinischer Relevanz. Patienten mit chronischer *P. aeruginosa*-Infektion haben häufiger Exazerbationen, eine schlechtere Lebensqualität, eine höhergradig eingeschränkte Lungenfunktion und eine erhöhte Mortalität. Aufgrund der negativen Auswirkungen auf den weiteren Krankheitsverlauf empfehlen internationale Leitlinien einen Eradikationsversuch bei Erstnachweis.

Diagnostik

Bei Verdacht auf eine Bronchiectasen-Erkrankung und der Bestätigung durch eine CT-Thorax, ist eine umfassende standardisierte Basisdiagnostik entscheidend. Diese zielt darauf ab, mögliche behandelbare (Teil-)Ursachen („treatable traits“) zu identifizieren, Komorbiditäten und bereits eingetretene Schädigungen zu erfassen und, insofern möglich, das Risiko für einen ungünstigen Verlauf zu bestimmen. Zur initialen Diagnostik gehören eine detaillierte Anamnese, eine gründliche klinische Untersuchung sowie die Auswertung der CT-Thorax auf typische Veränderungen bestimmter zugrundeliegender Ätiologien (z. B. Primäre Ciliäre Dyskinesie (PCD), nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM)). Neben einer Lungenfunktionsprüfung, möglichst mit Blutgasanalyse oder Pulsoxymetrie, sollten eine Labordiagnostik (Blutbild, Leber-/Nierenwerte, Immunglobuline, C-reaktives Protein (CRP)) und eine mikrobiologische Aufarbeitung des Sputums (allgemeine Bakteriologie und Mykobakterien) erfolgen. Besonders bei jungen Patien-

Bronchiectasen sind mit verschiedenen Ätiologien assoziiert



An der Entwicklung von Bronchiectasen sind verschiedene Faktoren beteiligt¹⁻³

COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung; NTM: nicht-tuberkulöse Mykobakterien; TB: Tuberkulose
 1. Chalmers JD et al. Am J Respir CritCare Med. 2018;197(11):1410-20; 2. Huang H-Y et al. BMC PulmMed. 2020;20(1):45;
 3. Dhar R et al. Lancet Glob Health. 2019;7(9):e1269-e79.

Abb. 2

ten, langjährigen Krankheitsverläufen, schweren radiologischen Ausprägungen oder dem Verdacht auf eine genetische Ursache (z. B. CF, PCD oder primärer Immundefekt) ist eine weiterführende Abklärung in einem in der Behandlung von Bronchiectasen-Erkrankungen erfahrenem Zentrum sinnvoll.

Therapie

Das auch für andere Erkrankungen vorgeschlagene Konzept der behandelbaren Teil-Ursachen („treatable traits“), welche messbare therapeutische Ziele, die durch spezifische, charakteristische Erscheinungsformen oder gemeinsame pathophysiologische Mechanismen (Phäno- bzw. Endotypen) definiert werden, hat aufgrund der Heterogenität von Bronchiectasen zuletzt an Bedeutung gewonnen. Behandelbare Ursachen sollten daher konsequent therapiert werden, fehlt ein solcher Therapieansatz, sollten allgemeine, unspezifische Maßnahmen eingeleitet werden.

Atemwegsreinigung

Regelmäßige Atemwegsreinigung kann Exazerbationen reduzieren und die Lebensqualität verbessern. Aufgrund verschiedener atemtherapeutischer Ansätze und Techniken, welche die Sekretmobilisation verbessern können, ist eine enge Zusammenarbeit zwischen Atemphysiotherapeuten und Patienten erforderlich, um individuell passende Konzepte zu entwickeln, welche sich möglichst gut in den Alltag integrieren lassen. Vor der Atemphysiotherapie können mukoaktive Substanzen verwendet werden, um die rheologischen Eigenschaften der teilweise zähen Atemwegsekrete zu verbessern. Inhalative iso- oder hypertone Kochsalzlösungen haben in kleineren Studien eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduzierung von Exazerbationen gezeigt.

Chirurgische Therapie

In bestimmten Situationen, insbesondere bei lokalisierten Befunden oder konservativ nicht ausrei-

Rolle der Neutrophilen beim Entzündungsgeschehen



CatG: Cathelain G; NE: neutrophile Elastase; NET: neutrophil extracellular trap (neutrophile extrazelluläre Falle); NSP: neutrophile Serineprotease; Pr3: Proteinase 3.
1. Chalmers JD et al. N Engl J Med. 2020 Nov 26;383(22):2127-2137; 2. Mayadas TN, et al. Annu Rev Pathol 2014;9:181-218

chend beherrschbaren Komplikationen wie schweren Blutungen, kann eine operative Versorgung eine therapeutische Option darstellen. Die Entscheidung für ein solches Vorgehen sollte in enger interdisziplinärer Abstimmung zwischen einer in septischer Chirurgie erfahrenen Thoraxchirurgie und einem in der Behandlung von Bronchiektasen erfahrenem pneumologischen Zentrum erfolgen. Voraussetzung ist eine abgeschlossene Abklärung der Genese der Bronchiektasen sowie die Ausschöpfung konservativer therapeutischer Maßnahmen.

Pneumologische Rehabilitation

Häufig erfolgt die Diagnose von Bronchiektasen im mittleren bis höheren Lebensalter. Aufgrund der multimodalen therapeutischen Ansätze, insbesondere der intensiven Vermittlung atemtherapeutischer Techniken, dem entgegenwirken von körperlicher Dekonditionierung sowie der Wissensvermittlung über die Erkrankung und therapeutische Strategien, ist die pneumologische Rehabilitation von besonderer Bedeutung. In Studien konnte ein positiver Effekt für bis zu 12 Monaten gezeigt werden.

Medikamentöse Therapie

In der Indikation Bronchiektasen gibt es aktuell keine zugelassenen medikamentösen Therapien, weshalb die Behandlungen stets zulassungsüberschreitend („off-label“) erfolgen. Mit den Patienten muss über diese Situation vorab gesprochen werden. Zudem sollte die Kostenübernahme mit dem Kostenträger geklärt sein. Die Domäne der medikamentösen Therapie sind Krankheitsverläufe, bei denen es trotz einer optimalen Basistherapie häufig zu pulmonalen Exazerbationen kommt (≥2-3/Jahr). In solchen Fällen wird die Einleitung einer medikamentösen Therapie über mindestens 6-12 Monate, mit dem Ziel, die Rate an Exazerbationen zu senken, empfohlen. Untersucht sind oral einzunehmende Makrolid-Antibiotika – bei chronischer Infektion mit *P. aeruginosa* inhalative Antibiotika.

Antibiotika

Makrolid-Antibiotika weisen sowohl antimikrobielle als auch entzündungshemmende Eigenschaften auf. Eine Metaanalyse von drei randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien zeigt, dass die Rate an Exazerbationen in der Makrolidgruppe um 51% verringert wird (IRR 0,49 [CI 0,36-0,66]). Die Verträglichkeit ist insgesamt gut, neben gastrointestinalen Symptomen, welche unter Umständen therapielimitierend sein können, sollten potentielle Risiken wie Herzrhythmusstörungen (QTc-Zeit), Hörverlust und die Entwicklung von Resistenzen beachtet werden. Angesichts der möglicherweise ungünstigen Prognose bei Makrolidresistenz ist eine Abklärung auf eine Infektion mit nichttuberkulösen Mykobakterien (NTM) vor Beginn und regelmäßig während einer Makrolidtherapie nötig.

Im Vergleich zu Makrolid-Antibiotika ist die Datenlage zu inhalativen Antibiotika weniger eindeutig. Obwohl verschiedene hochwertige Studien bei Patienten mit chronischer *P. aeruginosa*-Infektion keinen klaren Vorteil von inhalativen Antibiotika gegenüber Placebo zeigen konnten, werden in der klinischen Praxis oft positive Ergebnisse nach deren Anwendung beobachtet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Bronchiektasen-Erkrankungen in den letzten Jahren eine zunehmende Aufmerksamkeit erfahren haben, zum einen, da Bronchiektasen häufiger vorkommen als anfänglich angenommen, zum anderen, da sie zunehmend als primäre Erkrankung oder klinisch relevante Komorbidität erkannt werden. Die Diagnose wird bei passender klinischer Symptomatik und entsprechenden radiologischen Auffälligkeiten im CT-Thorax gestellt. Die Abklärung der Ursache der Bronchiektasen ist häufig aufwendig und teilweise komplex, stellt aber einen zentralen wichtigen Baustein für die Planung einer individuellen Therapie dar. Pathophysiologisch sind neben dem strukturellen Lungenschaden eine gestörte mukoziliäre Clearance, inflammatorische Prozesse und bakterielle Infektionen von zentraler Bedeutung. Mikrobiologisch ist *P. aeruginosa* der wichtigste Erreger, da er mit negativen Auswirkungen auf den weiteren Krankheitsverlauf verbunden ist. Therapeutisch stehen die Behandlung möglicher auslösender Ursachen, die Verbesserung der mukoziliären Clearance und, bei häufigen Exazerbationen, Langzeittherapien mit Makrolid- und inhalativen Antibiotika zur Verfügung. Aktuelle Forschungsansätze fokussieren die Hemmung überschießender inflammatorischer Prozesse. Weitere Forschung ist erforderlich, um das Management von Bronchiektasen zu verbessern und die Wirksamkeit verschiedener Therapien zu klären.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Dr. med. Pontus Mertsch
Medizinische Klinik und Poliklinik V
Klinikum der Universität München
Comprehensive Pneumology Center
Mitglied des Deutschen Zentrums für
Lungenforschung (DZL)
Ziemssenstr. 5
80336 München
www.lmu-klinikum.de/innere-
medizin-5

Hemmkörper in der Hämophilietherapie

Eine gefürchtete Komplikation in der Behandlung von Hämophilie-Patienten mit intravenösen Faktorkonzentraten ist die Bildung von Inhibitoren (neutralisierenden Alloantikörpern) gegen den eingesetzten Gerinnungsfaktor. Diese Bildung von Alloantikörpern tritt bei etwa jedem dritten Patienten mit schwerer Hämophilie A (gegen Faktor VIII) und bei 2 bis 5 Prozent der Patienten mit Hämophilie B (gegen Faktor IX) auf, was dazu führt, dass der Gerinnungsfaktor (FVIII, FIX) nicht mehr wirkt und die Therapie deutlich komplexer wird. Nach wie vor gilt es, die Hemmkörperentwicklung zu vermeiden und die immunologischen Mechanismen besser zu verstehen.

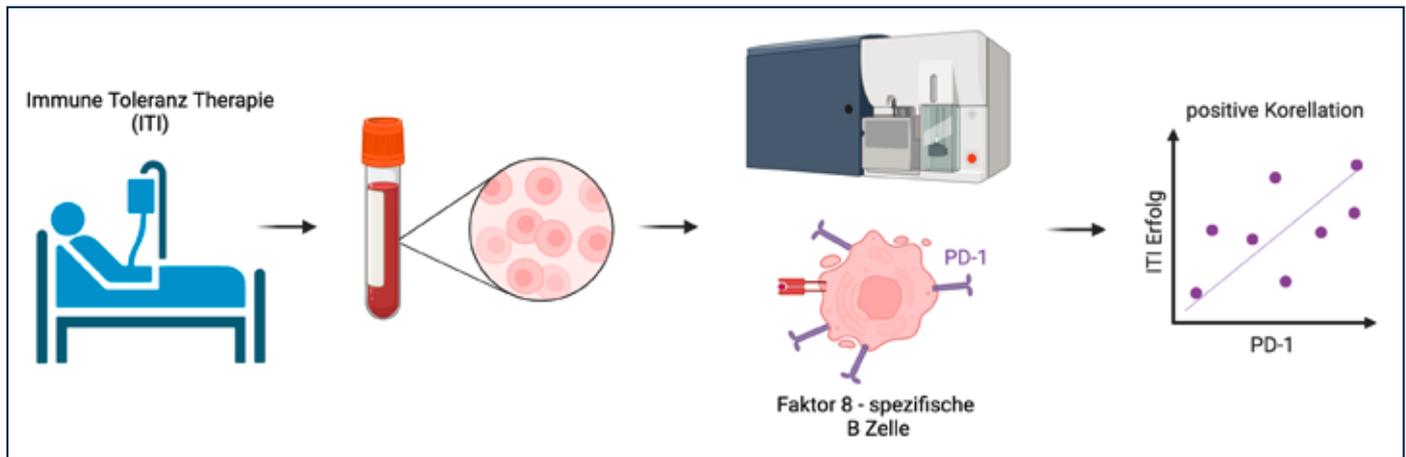


Abb. 1

Einleitung

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die bereits im Talmud erwähnte Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar. Sie wird auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin der Hämophilie B eine Verbreitung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte. Bei der klassischen Hämophilie unterscheidet man zwei Formen: Die Hämophilie A, bei der der (Gerinnungs-)Faktor VIII und die Hämophilie B, bei der der Faktor IX fehlt. Noch bis in die 1960er-Jahre war ein unbeschwertes Leben für Menschen, die an der schweren Verlaufsform der Hämophilie litten, kaum möglich. Einblutungen in Gelenke und Muskulatur führten zu Fehlzeiten und zu regelhafter Hospitalisierung. Erst zum Ende der 1960er-Jahre gab es erste aus Plasma hergestellte Gerinnungsfaktorkonzentrate, die ab den 1970er-Jahren nicht mehr im Krankenhaus infundiert werden mussten, sondern im Rahmen der „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter“ eigenständig verabreicht werden konnten. In den 1990er-Jahren kamen erstmals gentechnisch hergestellte Faktorkonzentrate auf den Markt. Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten und den sogenannten „Faktor-Non-Replacement-Therapien“, die subcutan appliziert werden können, zunehmend in der Wirkungsdauer verlängerte EHL- (Extended-

Half-Life) Faktorprodukte angewendet. Durch den Einsatz von diesen Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann durch höhere Faktor-Through-Level (Faktor-Talspiegel) noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden. Daneben wird intensiv an neuen Medikamenten geforscht, die die Gerinnungssituation der Patienten noch stabiler halten sollen wie z. B. die Hemmung von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) oder Antithrombin, die Gentherapie, die seit 2022 für die Hämophilie A und seit 2023 auch für die Hämophilie B in Deutschland zur Verfügung steht und die Entwicklung der 2. Generation der EHL-Faktorprodukte mit Halbwertszeiten von zum Teil über 80 Stunden. Viele Patienten erhoffen sich durch diese neuen Therapieoptionen eine noch bessere Kontrolle ihrer Erkrankung und die Möglichkeit einer normalen Teilhabe am sozialen und beruflichen Leben.

Bildung neutralisierender Antikörper

Trotz der derzeitig verfügbaren verbesserten Blutgerinnungsprodukte konnte die Hemmkörperbildung nicht signifikant reduziert werden, wodurch eine Immuntherapie weiterhin unumgänglich ist, speziell für Patienten mit schweren Verlaufsformen und hohen Hemmkörperspiegeln (≥ 5 BE/ml). Die Bildung der neutralisierenden Antikörper, die hauptsächlich als hochaffine IgG1- und IgG4-Im-

munoglobuline existieren, ist ein mehrstufiger, hochkomplexer immunologischer Prozess, an dem verschiedene Immunzellen beteiligt sind. Der substituierte Gerinnungsfaktor, der ein fremdes Protein im Patienten darstellt, wird innerhalb dieses Prozesses von sogenannten „Antigen-präsentierenden Zellen“ wie Dendritischen Zellen oder Makrophagen aufgenommen und verarbeitet. Nach der Aufnahme, die Rezeptor-abhängig oder -unabhängig erfolgen kann, werden Teile des Proteins anschließend auf MHC-II- (major histocompatibility complex class II) Molekülen geladen und T-Helferzellen mit dem passenden T-Zellrezeptor präsentiert (entsprechend dem Schlüssel-Schloss-Prinzip), wodurch die Aktivierung der T-Zelle induziert wird. Diese stimulierte T-Helferzelle produziert daraufhin sogenannte Kostimulatoren und Zytokine wodurch die FVIII- bzw. FIX-spezifischen B-Zellen zur Hemmkörperproduktion angeregt werden. Das Ausmaß der Hemmkörperproduktion variiert zwischen den Patienten und ist von verschiedenen Faktoren wie z. B. der zugrundeliegenden Mutation des FVIII-Gens und der Dosis bzw. des Tages der ersten Exposition abhängig.

Mit der Internationalen Immun-Toleranz-Studie (I-ITI, <https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-369132>) konnte gezeigt werden, dass eine Hochdosis-Therapie tendenziell eine schnellere Hemmkörpereradizierung und subsequent eine Normalisierung des aktiven FVIII ermöglicht als eine Therapie mit niedrigen Dosen.

Zudem legen neuere Erkenntnisse nahe, dass bestimmte allelische MHC-II-Isotypen humane Leukozytenantigene (HLA) wie das HLA-DR, DRB1* 15:01 mit einer erhöhten Immunogenität assoziiert sind. HLAs sind in der Zellmembran verankerte Glykoproteine, die zu den Immunglobulinen gezählt werden. Sie bilden die individuelle „Signatur“ der Zellen und spielen eine Schlüsselrolle bei der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen durch das Immunsystem.

Unabhängig von der Ursache der gesteigerten Hemmkörpergeneration reduziert sich dadurch die Effektivität der Faktorerersatztherapie dramatisch. Um dieser Komplikation entgegenzuwirken, wurde in den 1980er-Jahren in Bonn das Konzept der Immuntoleranztherapie (ITI) entwickelt.

Das primäre Therapieziel ist die dauerhafte Eradikation des Hemmkörpers durch eine Immuntoleranzinduktion. Diese soll dazu führen, dass sich das körpereigene Immunsystem an die Therapie mit Gerinnungsfaktoren so stark gewöhnt, dass keine Hemmkörper mehr gebildet werden, so dass eine Therapie mit Faktorkonzentraten wieder möglich ist. Die Erfolgsrate liegt dabei bei Patienten mit schwerer Hämophilie A bei ca. 70 bis 80 % und bei Hämophilie B bei ca. 15 bis 30 %.

Zur Blutungsprophylaxe im Alltag insbesondere bei Hämophilie A-Patienten mit hochtitrigen Hemmkörpern (≥ 5 BE/ml) unter der ITI wird oft zusätzlich Emicizumab (ein bispezifischer, humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Funktion von FVIII nachahmt) verwendet.

Das konstant unter Emicizumab erzeugte Gerinnungspotential entspricht in etwa der FVIII-Konzentration einer leichten Hämophilie (um 15 %). Deshalb ist zusätzlich für operative Eingriffe und Durchbruchblutungen bei Patienten die unter der ITI keine suffiziente Faktoraktivität haben oder keine ITI durchführen eine Behandlung mit Bypass-Produkten indiziert (rFVIIa, aPCC). Bypass-Produkte können die Gerinnungskaskade unabhängig von FVIII oder FIX aktivieren und werden durch die Anwesenheit von Hemmkörpern nicht beeinflusst.

Bisher waren in Deutschland nur zwei Bypass-Produkte verfügbar. Ein aus Plasma gewonnener aktivierter Prothrombinkomplex (aPCC, Feiba) und Eptacog alfa (rFVIIa), ein rekombinant hergestellter aktivierter Faktor VII.

Im November 2022 wurde mit Eptacog beta (Cevenfacta®) ein neuer rekombinanter Gerinnungsfaktor VIIa für die Behandlung und zur Vorbeugung von Blutungen bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern auf dem deutschen Markt zugelassen.

Die Zulassung von Eptacog beta basierte auf den Daten der klinischen Studien PERSEPT 1 und PERSEPT 3. Die multizentrische, randomisierte, offene Crossover-Studie PERSEPT 1 Phase III mit zwei anfänglichen Dosierungsschemata (75 µg/kg und 225 µg/kg) untersuchte 468 Blutungs-episoden aller Schweregrade (leicht, mittelschwer und schwer) bei 27 jugendlichen und erwachsenen Hämophilie-A- und -B-Patienten mit Inhibitoren (im Alter von 12 bis 54 Jahren). Die multizentrische, offene, einarmige Studie PERSEPT 3 Phase III untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von Eptacog beta bei Hämophilie-A- oder -B-Patienten mit Inhibitoren, bei denen ein elektiver chirurgischer oder anderer invasiver Eingriff geplant war. In diesen beiden klinischen Studien wurden keine thromboembolischen Ereignisse gemeldet. Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit der Behandlung festgestellt.

Pathophysiologische Mechanismen der Immuntoleranztherapie

Trotz der erfolgreichen Anwendung der ITI blieben die zugrundeliegenden Mechanismen lange Zeit unerforscht. Mehrere wissenschaftliche Forschergruppen postulierten die Involvierung von sogenannten „regulatorischen T- Zellen“, die im Gegensatz zu den T-Helferzellen, andere Immunzellen supprimieren. Durch die Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und Ärzten am Universitätsklinikum Bonn konnte vor kurzem der molekulare Mechanismus dechiffriert werden. Durch die repetitiven Gaben von FVIII im Fall der Hämophilie A, werden Protein-spezifische regulatorische T-Zellen (Tregs) erzeugt, die



Dr. med. Georg Goldmann



Dr. Janine Becker-Gotot

mittels eines Liganden für den programmierten Zelltod (PD-L1) B-Zellen in den Selbstmord treiben können. Dieser Prozess erfolgt hoch selektioniert nur in B-Zellen, die für das substituierte Protein (FVIII) spezifisch sind und den entsprechenden Zelltod-induzierenden Rezeptor (PD-1) tragen. Im Verlauf der ITI steigt die Expression des Zelltod-induzierenden Rezeptors auf den B-Zellen, wodurch die Wahrscheinlichkeit der Elimination der Antikörper-produzierenden B-Zellen zunimmt, was die Senkung bzw. Eliminierung der Hemmkörperspiegel induziert. Die Menge an PD-1 auf der Oberfläche der spezifischen B-Zellen ist im Menschen sehr variabel und es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die keine Hemmkörper bilden, eine große Menge des Zelltod-induzierenden Rezeptors aufweisen (Immune tolerance against infused FVIII in hemophilia A is mediated by PD-L1+ Tregs, J. Becker-Gotot et al. 2022 Nov 15;132(22):e159925, doi: 10.1172/JCI159925). Zur klinisch translationalen Anwendung dieser Befunde wird im Moment ein Bluttest entwickelt, der die Expression von PD-1 auf den spezifischen B-Zellen im Verlauf der individuellen Immuntoleranztherapie analysiert, um den Therapieerfolg zu prognostizieren bzw. frühzeitige Interventionen zu ermöglichen (Abbildung 1).

Neben den genetischen Faktoren, die eine Hemmkörperproduktion begünstigen, existieren auch noch Behandlungs- und Umweltbedingte Faktoren, die die Toleranzinduktion bzw. -stabilität negativ beeinflussen können, wie z. B. das Auftreten von akuten Blutungen oder von Infektionen zur Zeit der Proteinsubstitution. Durch eine Infektion des zentralen Zugangs können zusätzliche virale oder bakterielle Gefahrensignale im Körper sezerniert werden, die zur vermehrten Aktivierung von B-Zellen führen können, wodurch die Hemmkörperproduktion wieder gesteigert werden könnte. Dieses Szenario wird aktuell kontrovers diskutiert. In den Studien von Valentino und Ewenstein et al. (Central venous access devices in haemophilia, First published: 12 February 2004, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.2003.00840.x>) wurde eine hohe Prävalenz des Auftretens von Katheter-Infektionen dokumentiert, die einen negativen Einfluss auf das Endresultat der ITI nahelegen. Dagegen stehen die Untersuchungen der I-ITI Studie, die keinen signifikanten Einfluss auf das Zeitintervall der Tolerisierung bzw. die Effektivität der Inhibitoreradikation beobachten konnten.

Noch unveröffentlichte wissenschaftliche Befunde der Grundlagenforschung des Bonner Universitätsklinikums deuten allerdings darauf hin, dass im Verlauf einer viralen Infektion die PD-1 Expression auf den FVIII-spezifischen B-Zellen sinkt, wodurch die Toleranz destabilisiert wird. Diese Unterschiede implizieren, dass sowohl der Zeit-

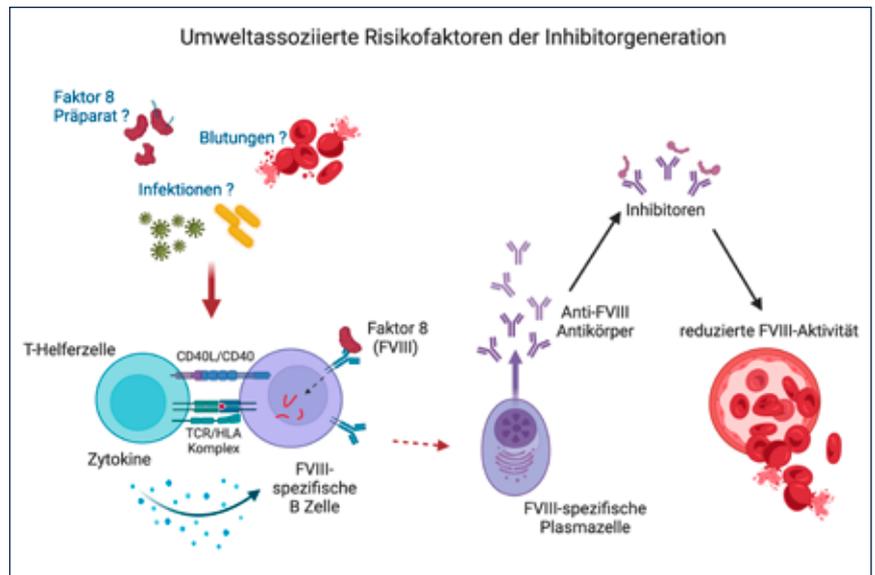


Abb. 2

punkt, die infektiöse Dosis als auch die Art des Pathogens Parameter sind, die einer detaillierteren Analyse bedürfen, um die beobachteten Differenzen zu erklären und Therapiestrategien zu optimieren.

Produkt-spezifischer Einfluss

Ähnlich verhält es sich mit der Effektivität von verschiedenen Produkttypen zur erfolgreichen Toleranzinduktion. In verschiedenen Studien (IITR, NAITR, PROFIT) konnte kein Produkt-spezifischer Einfluss nachgewiesen werden, nichtsdestotrotz wird die Verwendung von rekombinanten Präparaten auf Grundlage des minimierten Risikos der Transmission von Pathogenen meistens favorisiert. Dahingegen regt eine retrospektive Studie von Escoba et al. (Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: recombinant is better, Blood Transfus. 2010 Oct; 8(4): 292–296, doi: 10.2450/2010.0067-10) den Einsatz von humanen Plasmaprodukten zur ITI-Therapie an, speziell, wenn es sich um den ersten Zyklus oder bereits ältere Patienten (>7 Jahre) handelt. Darüber hinaus wurde im Zuge der verTI-8 Studie, einer prospektiven Studie zur Bestimmung der Effizienz von Fc-Fusionsproteinen (Recombinant factor VIII Fc fusion protein for first-time immune tolerance induction: final results of the verTI-8 study) beobachtet, dass mit Hilfe dieser Produktgruppe im Median innerhalb von 7,4 Wochen negative Hemmkörpertiter erreicht werden können. Das würde eine Reduzierung des Zeitintervalls in Bezug auf konventionelle, nicht Halbwertszeit verlängerte Produkte bedeuten. Ob die gebildete Toleranz allerdings auch stabiler gegenüber äußeren Einflussfaktoren ist, muss zukünftig adressiert werden (Abbildung 2).

Informationen

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

■ Dr. Janine Becker-Gotot
Institut für Molekulare Medizin und
Experimentelle Immunologie
(IMMEI)
Universität Bonn –
Medizinische Fakultät
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
<https://www.immei.de/research/janine-becker-gotot-laboratory>

Schwindel und Gleichgewichtsstörungen: Diagnose und Therapie

Schwindel ist ein multisensorisches und transdiagnostisches Leitsymptom, dem unterschiedliche Ursachen und Erkrankungen zugrunde liegen können. Mindestens jeder Dritte leidet einmal in seinem Leben unter einer Störung des Gleichgewichts [1].

Die Diagnose der verschiedenen peripheren, zentralen und sogenannten funktionellen Schwindelsyndrome beruht auf der Kombination aus einer systematischen Anamnese und klinischen Untersuchung der vestibulären, okulomotorischen sowie zerebellären und extrapyramidalen Systeme. Die Diagnosestellung ist durch die neuen klinisch orientierten Diagnosekriterien der Bárány Society weiter vereinfacht worden.

Einleitung

Schwindel kann die Lebensqualität von betroffenen Patienten stark beeinträchtigen. Charakteristisch sind Dreh- oder Schwankschwindel oder eine Stand- oder Gangunsicherheit, die mit verschiedenen Begleitsymptomen einhergehen können, wie Seh- oder Hörstörungen. Schwindel ist ein Leitsymptom von unterschiedlichen Erkrankungen, im engeren Sinne des Gleichgewichtssystems im Innenohr oder verschiedener Strukturen im Gehirn. Das Gleichgewicht wird von mehreren Sinnessystemen gesteuert. Vermitteln diese widersprüchliche Informationen, so kann das Gehirn kein geordnetes Raum- und Bewegungsbild zusammenfügen. Die jeweilige Symptomatik präsentiert sich bei den einzelnen Erkrankungen meist ähnlich. Schwindel und Gleichgewichtsstörungen können auch ein Alarmsignal sein, z. B. für einen Schlaganfall.

Die Ursachen für Schwindel und Gleichgewichtsstörungen sind vielfältig und müssen differentialdiagnostisch erarbeitet werden. Manchmal ist kein einzelner Auslöser auszumachen, sondern es wird ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren als ursächlich für die Beschwerden identifiziert. Die Diagnose der verschiedenen Schwindelsyndrome basiert auf der systematischen Erhebung der Anamnese (wobei hier viele Parallelitäten zum Leitsymptom Kopfschmerz bestehen) und der kombinierten klinischen Untersuchung der vestibulären, okulomotorischen, zerebellären und extrapyramidalen Systeme. Die wichtigsten apparativen Untersuchungen sind der sogenannte Video-Kopfpulstest und die kalorische Prüfung. Bei Verdacht auf einen

Schlaganfall sind Computer- und Kernspintomographie mit Angiographie indiziert.

Die Behandlung ist abhängig von der Art der Schwindelerkrankung und orientiert sich an der Diagnosestellung und basiert auf fünf Prinzipien: 1. Sorgfältige Aufklärung des Patienten über Art und Ursache der Beschwerden und die Therapieeffekte; dies ist auch wichtig für die Compliance des Patienten. 2. Physikalisch-medizinische Behandlung. A) Bogengangsspezifische Befreiungsmanöver für den Lagerungsschwindel. B) Balance-training bei sensorischen Defiziten; 3. Symptomatische oder kausale medikamentöse Behandlung. Hier

mangelt es aber weiterhin an Placebo-kontrollierten Pharmakotherapie-Studien, so dass die Evidenzlage niedrig ist und hoher klinischer Forschungsbedarf besteht. Auch Medikamente auf pflanzlicher Basis können eine therapeutische Option sein. 4) Operative Maßnahmen, z. B. bei dem Syndrom der dritten mobilen Fenster. 5) Bei funktionellem Schwindel psychotherapeutische Verfahren.

Die häufigsten Schwindelformen

Im Folgenden werden die diagnostischen Kriterien und die Therapie der häufigsten peripheren, zentralen und funktionellen Schwindelsyndrome beschrieben.

Periphere vestibuläre Syndrome

Anatomisch, pathophysiologisch und funktionell lassen sich drei Formen peripherer vestibulärer Störungen mit typischen Symptomen und klinischen Zeichen differenzieren:

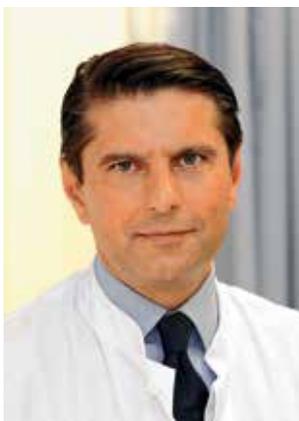
1. Paroxysmale pathologische Erregung des Nervus vestibularis und/oder der Vestibularorgane. Z. B. benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel (BPPV) oder Morbus Menière (MM). Leitsymptom: rezidivierende Schwindelattacken/-episoden.
2. Das „Akute Periphere Vestibuläre Syndrom“ meist durch eine Akute unilaterale Vestibulopathie (AUVP), die sich als akuter länger anhaltender Drehschwindel mit peripherem vestibulärem Spontannystagmus, Fallneigung und oft Übelkeit/Erbrechen manifestiert.
3. Die beidseitige Funktionsminderung oder -ausfall des Nervus vestibularis und/oder der Vestibularorgane (bilaterale Vestibulopathie (BVP)).

Akute unilaterale Vestibulopathie/Neuritis vestibularis

Diese ist gekennzeichnet durch akut einsetzenden, ohne Therapie länger als 24 Stunden anhaltenden Drehschwindel, mit visuellen Scheinbewegungen der Umgebung (Oszillopsien), Fallneigung und Übelkeit. Bei der körperlichen Untersuchung findet sich ein horizontal rotierender Spontannystagmus (zur nicht betroffenen Seite, der durch Fixation unterdrückbar ist und unter der Frenzel-Brille oder M-Brille (Untersuchungsbrille für Nystagmus, Abb. 1) sichtbar wird, sowie eine einseitige peripher vestibuläre Funktionsstörung des vestibulo-okulären Reflexes (VOR) (Abb. 2) [3]. Ursache ist meist die Reaktivierung einer latenten Herpes-simplex-Typ 1-Infektion. Die Therapie basiert auf drei Prinzipien: 1. vorübergehend Cortison in absteigender Dosierung zur Reduktion der Schwellung des Nervens, 2. Betahistin (mindestens 3 x 96 mg/d, besser noch in Kombination mit einem Monoaminoxidase-B-(MAO-B)-Hemmer [4]; höhere Dosierung und Kombinationstherapie sind off-label) zur Verbesserung der Symptome und zentralen Kompensation und 3. tägliches Gleichgewichtstraining für vier Wochen.

Benigner peripherer paroxysmaler Lageschwindel

Das Leitsymptom des BPPV sind rezidivierende durch Lageänderungen des Kopfes relativ zur Schwerkraft ausgelöste Sekunden anhaltende



Prof. Dr. med. Dr. h.c.
Michael Strupp, FRCP, FANA,
FEAN, FAAN

Tabelle 1:

Die vier wichtigen Unterscheidungskriterien der verschiedenen Schwindelsyndrome

(a) Die Dauer der Symptome

1. Schwindelattacken/-episoden über
 - Sekunden bis wenige Minuten: z. B. benigner paroxysmaler Lagerungsschwindel, Vestibularisparoxysmie, orthostatischer Schwindel, transitorische ischämische Attacke
 - viele Minuten bis Stunden: z. B. Morbus Menière, vestibuläre Migräne
2. Akut einsetzende über Tage bis wenige Wochen anhaltende Symptome (akutes vestibuläres Syndrom): Akute unilaterale Vestibulopathie oder Hirnstamm-/oder Kleinhirnfarkt
3. >3 Monate anhaltende Symptome: z. B. bilaterale Vestibulopathie, funktioneller Schwindel, neurodegenerative Erkrankungen

(b) Die Art der Beschwerden

1. Drehschwindel, z. B. benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel, akute unilaterale Vestibulopathie
2. Schwankschwindel, z. B. bilaterale Vestibulopathie, funktioneller Schwindel
3. Gangunsicherheit, z. B. bilaterale Vestibulopathie, zerebellärer oder extrapyramidalen Schwindel

(c) Auslösbarkeit/Modulierung

1. Symptome spontan auftretend, z. B. Morbus Menière, vestibuläre Migräne, Vestibularisparoxysmie
2. Beschwerden
 - beim Gehen, z. B. bilaterale Vestibulopathie, funktioneller Schwindel
 - bei Kopfänderung relativ zur Schwerkraft, z. B. benigner peripherer paroxysmaler Lagerungsschwindel
 - in bestimmten sozialen Situationen wie Menschenmengen, z. B. funktioneller Schwindel

(d) Mögliche Begleitsymptome

1. Otogene Symptome: z. B. Morbus Menière
2. Potentielle Hirnstamm-/Kleinhirnsymptome
3. Episodischer Kopfschmerz und/oder Licht- oder Lärmempfindlichkeit, typisch für vestibuläre Migräne
4. Übelkeit/Erbrechen

Drehschwindelattacken. Ursache sind frei bewegliche Otokonien im meist posterioren, seltener im horizontalen Bogengang. In der klinischen Untersuchung findet sich ein Lagenystagmus. Therapie der Wahl bei BPPV des posterioren Bogengangs ist das Semont-Plus Manöver [5]. Bei korrekter Durchführung lassen sich praktisch alle Patienten mittels Befreiungsmanövern behandeln; das kumulative Rezidivrisiko liegt bei 50 %.

Morbus Menière

Die aktuellen diagnostischen Kriterien sind wie folgt: Zwei oder mehr Schwindelepisoden von 20 Min – 12 Stunden Dauer, nachgewiesene Hörminderung (< 2000 Hz, mindestens – 30 dB), assoziiert mit den Schwindelepisoden und fluktuierender Tinnitus oder Ohrdruck im betroffenen Ohr [6]. Zur Therapie liegen sechs aktuelle Cochrane-Analysen vor, die die Wirksamkeit der diversen bisherigen Behandlungsmaßnahmen als unsicher oder sehr unsicher bewerten. Haben Patienten mehr als zwei Schwindelepisoden pro Monat ist eine prophylaktische Langzeitbehandlung mit mindestens 3x96 mg/d Betahis-

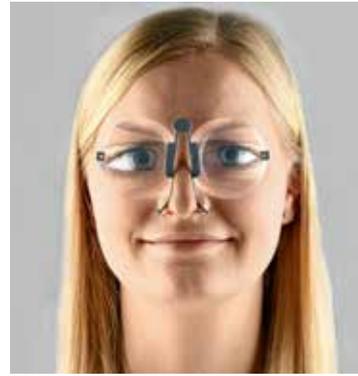


Abbildung 1. Klinische Untersuchung mittels der M-Brille

Leichtes (8 g) Untersuchungs-instrument mit vergrößernden Fresnel-Linsen (+20 dpt.). Diese verhindern die visuelle Fixation. Lässt sich ein Nystagmus nicht durch visuelle Fixation unterdrücken, so ist es kein peripherer vestibulärer Spontannystagmus.

Tabelle 2:

Untersuchung des vestibulären Systems

1. Untersuchung auf einen Spontannystagmus mit Fixation und mittels der M-Brille (Abb. 1).
2. Kopfpulstest nach Halmagyi zur Diagnose eines ein- oder beidseitigen Funktionsdefizit des vestibulo-okulären Reflexes (Abb. 2).
3. Lagerungsmanöver mit der Frage nach einem BPPV, die bei jedem Patienten unabhängig von der Anamnese durchgeführt werden müssen (Abb. 3).
4. Untersuchung des Stand- (Romberg-Test) und Gehvermögens mit offenen/geschlossenen Augen und verschiedenen Schwierigkeitsgraden (Füße nebeneinander, Tandem-Romberg, Stehen auf einem Bein), insbesondere mit der Frage nach sensorischen Defiziten der vestibulären und/oder somatosensorischen Systeme.



Abbildung 2. Kopfpulstest

Um ein Defizit des vestibulo-okulären Reflexes festzustellen, werden rasche Kopfbewegungen nach rechts und links durchgeführt und gleichzeitig die kompensatorischen Augenbewegungen beobachtet.

tin oder besser noch in Kombination mit einem MAO-B-Hemmer [4] (beides off-label) indiziert.

Bilaterale Vestibulopathie

Leitsymptome sind bewegungsabhängiger Schwankschwindel mit Gang- und Standunsicherheit verstärkt in Dunkelheit und auf unebenem Grund sowie Oszillopsien beim Gehen sowie bei Kopfbewegungen. Typischerweise sind die Patienten im Sitzen und Liegen beschwerdefrei [7]. Die Diagnose lässt sich mit dem Kopfpulstest stellen, der bei der BVP ein beidseitiges Defizit des vestibulo-okulären Reflexes zeigt. Die Ätiologie ist mehr als 50 % der Fälle neurodegenerativ. Therapie der Wahl ist tägliches lebensbegleitendes aktives Gleichgewichtstraining von mindestens 20 min.

Vestibularisparoxysmie

Die Diagnose lässt sich stellen, wenn Patienten mindestens 10 bis zu einer Minute dauernde spontan auftretende relativ gleichförmig ablaufende Schwindelattacken beschreiben [8] und auf eine Behand-



Abb. 3. Diagnostisches Manöver für einen benignen peripheren paroxysmalen Lagerungsschwindel

Am Beispiel des Lagerungsmanövers für den rechten posterioren Bogengang. Zunächst wird der Kopf des Patienten um 45° nach links gedreht und dann der Patient auf die rechte Seite bewegt. Die Manöver für die linke Seite ist spiegelbildlich. Jeder Patient mit Schwindel sollte auf diese Weise untersucht werden, unabhängig von der Anamnese.

lung mit Oxcarbazepin oder, was wir heutzutage empfehlen, Lacosamid in adäquater Dosis ansprechen, also ex juvantibus.

Zentrale vestibuläre Syndrome

Zentrale vestibuläre Syndrome können sich manifestieren als: a) „Akutes Zentrales Vestibuläres Syndrom (AZVS), Schwank- oder Drehschwindel, meist durch eine Ischämie in Hirnstamm oder Zerebellum; b) rezidivierende Episoden, wie bei der vestibulären Migräne oder c) persistierendes Syndrom wie der „zerebelläre Schwindel“. Bei Verdacht auf ein AZVS sollte eine sofortige Einweisung in eine neurologische Klinik erfolgen.

Vestibuläre Migräne

Die vestibuläre Migräne ist die häufigste Ursache für rezidivierende spontan auftretende Schwindelepisoden. Nach den aktuellen diagnostischen Kriterien ist diese wie folgt definiert [19]: Mindestens 5 Episoden mit vestibulären Symptomen mittlerer oder starker Intensität und einer Dauer von 5 min – 72 h, aktive oder frühere Migräne mit oder ohne Aura sowie ein/mehrere Migränesymptome während mindestens 50 % der vestibulären Episoden. Die Behandlung entspricht der Behandlung anderer Migräneformen. Bisher fehlen Hinweise für die Wirksamkeit von spezifischen Behandlungsmaßnahmen (drei Cochrane-Reviews).

Zerebellärer Schwindel

Persistierende Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen infolge zerebellärer Erkrankungen sind eine besondere Herausforderung. Der Schlüssel zu dieser Diagnose ist die Untersuchung der Augenbewegungen, da praktisch alle Patienten mindestens eine zerebelläre Okulomotorikstörung aufweisen, wie eine sakkadierte Blickfolge, allseitigen Blickrichtungsnystagmus und insbesondere Downbeat-Nystagmus [9]. Die Diagnose „zerebellärer Schwindel“ ist wichtig, da sich viele Formen medikamentös behandeln lassen, z. B. mit 4-Aminopyridin

[10] oder bei bestimmten Formen, insbesondere lysosomalen Erkrankungen mit Acetyl-Leucin [11].

Funktioneller Schwindel

Der funktionelle Schwindel ist die häufigste Schwindelform, insbesondere beim jungen Erwachsenen. Dazu gehören der phobische Schwankschwindel und „persistent postural-perceptual dizziness“ [12]. Leitsymptom ist persistierender Schwank- und Benommenheitsschwindel, der sich häufig in bestimmten Situationen wie Menschenansammlungen oder Kaufhäusern verstärkt und oft beim Sport und nach leichtem Alkoholgenuss geringer ausgeprägt ist und zu Vermeidungsverhalten führen kann. Betroffen sind meist Menschen mit einer perfektionistischen Primärpersönlichkeit.

Zur Behandlung des funktionellen Schwindels wird meist eine individualisierte Kombination verschiedener Therapieverfahren (Psychoedukation, medikamentöse Behandlung, insbesondere SSRI/SNRI und/oder kognitive Verhaltenstherapie) empfohlen.

Eine Anwendungsbeobachtung mit Vertigoheel®, einem Medikament mit natürlichen Inhaltsstoffen (Anamirta cocculus, Conium maculatum, Ambra grisea und Petroleum rectificatum) zeigte einen positiven Effekt [13], was noch in kontrollierten Studien weitergehend analysiert werden muss. Das Kombipräparat reduzierte in der Beobachtungsstudie Anzahl, Dauer und Intensität der Schwindelbeschwerden, gemessen mit dem sog. Dizziness Handicap Inventory. Das Medikament kann längerfristig und auch als Begleitmedikation eingenommen werden.

Fazit

Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen sind ein Symptom, dem unterschiedliche Erkrankungen zugrunde liegen können. Die jeweilige Ursache kann durch Anamnese und körperliche Untersuchung meist geklärt werden. Eine zuverlässige Differentialdiagnostik ist die Voraussetzung für eine individuell wirksame Therapie.

Literaturhinweise

1. Neuhauser, H.K., The epidemiology of dizziness and vertigo. Handb. Clin. Neurol, 2016. 137: p. 67–82.
2. Strupp, M., T. Brandt, and M. Dieterich, Vertigo – Leit-symptom Schwindel. 3rd ed. 2022, Heidelberg: Springer.
3. Strupp, M., et al., Acute unilateral vestibulopathy/vestibular neuritis: Diagnostic criteria. J. Vestib. Res, 2022. 32(5): p. 389–406.
4. Strupp, M., et al., Examination of betahistine bioavailability in combination with the monoamine oxidase B inhibitor, selegiline, in humans—a non-randomized, single-sequence, two-period titration, open label single-center phase 1 study (PK-BeSt). Front Neurol, 2023. 14: p. 1271640.
5. Strupp, M., et al., The Semont-Plus Maneuver or the Epley Maneuver in Posterior Canal Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Randomized Clinical Study. JAMA Neurol, 2023. 80(8): p. 798–804.
6. Lopez-Escamez, J.A., et al., Diagnostic criteria for Meniere's disease. J. Vestib. Res, 2015. 25(1): p. 1–7.
7. Strupp, M., et al., Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Com-mittee of the Barany Society. J. Vestib. Res, 2017. 27(4): p. 177–189.
8. Strupp, M., et al., Vestibular paroxysmia: Diagnostic criteria. J. Vestib. Res, 2016. 26(5–6): p. 409–415.
9. Feil, K., et al., What Is Behind Cerebellar Vertigo and Dizziness? Cerebellum, 2019. 18(3): p. 320–332.
10. Gandini, J., et al., The neurological update: therapies for cerebellar ataxias in 2020. J Neurol, 2020. 267(4): p. 1211–1220.
11. Bremova-Ertl, T., et al., Trial of N-Acetyl-L-Leucine in Niemann-Pick Disease Type C. N. Engl. J. Med, 2024. 390(5): p. 421–431.
12. Staab, J.P., et al., Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society. J. Vestib. Res, 2017. 27(4): p. 191–208.
13. Ganeva, D., et al., Improvement of vertigo symptoms after 2 months of Vertigoheel treatment: a case series in patients with bilateral vestibulopathy and functional dizziness. Front Neurol, 2023. 14: p. 1264884.

Informationen

■ Univ. Prof. Dr. med. Dr. h.c. Michael Strupp, FRCP, FANA, FEAN, FAAN
Neurologische Klinik und Poliklinik, LMU Klinikum, LMU München
Marchioninistraße 15,
81377 München
<https://www.lmu-klinikum.de/neurologie/uber-uns/team/prof-dr-med-dr-h-c-michael-strupp-frcp-faan-fana-fean/97c9cd6f2d646680>

Therapiemanagement bei Glaukom

Konservierte vs. unkonservierte Therapie

Das Glaukom ist eine chronisch progrediente Sehnervenerkrankung, die zu einem korrespondierenden Gesichtsfelddefekt führt. Circa 1 – 2 % der deutschen Bevölkerung leidet an einem Glaukom. In Industrie- und Entwicklungsländern ist das Glaukom die häufigste Ursache für einen irreversiblen Sehverlust. Als Risikofaktoren gelten ein fortgeschrittenes Lebensalter, eine positive Familienanamnese, ein erhöhter Augeninnendruck und eine Myopie. Ohne Behandlung nehmen die Gesichtsfelddefekte zu und können letztendlich zu einer Erblindung führen. Die Glaukomtherapie reduziert ein Fortschreiten der Erkrankung.

Einleitung

Gesichtsfelddefekte werden in frühen Stadien der Erkrankung häufig noch nicht von den Patienten erkannt, weshalb ein Glaukom oft erst im Spätstadium symptomatisch ist.

Meistens wird die Therapie mit drucksenkenden Augentropfen begonnen. Bei der Therapietreue und dem daraus resultierenden Therapieerfolg spielen viele Faktoren eine wichtige Rolle. Dazu gehören neben einer ausreichenden Wirksamkeit des Therapeutikums auch die Mitarbeit der Patienten. Eine mangelnde Therapieadhärenz kann bei 30 – 80% der Patienten beobachtet werden. Ursächlich ist häufig die Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen. Ein Therapie-assoziiertes trockenes Auge kann zu einer deutlich reduzierten Lebensqualität und Unzufriedenheit der Patienten führen.

Für die normale Funktion des Auges sind die Produktion des Kammerwassers im Bereich des Ziliarkörpers und die Regulierung des Kammerwasserabflusses essentiell. In einem gesunden Auge hält der Kammerwasserabfluss gegen einen Widerstand den durchschnittlichen Augeninnendruck aufrecht. Dieser Widerstand entsteht durch das Trabekelmaschenwerk, eine siebartige Struktur im Kammerwinkel, durch die etwa 90 % des Kammerwassers abfließt und das Augeninnere verlässt (konventioneller Weg). Die restlichen 10 % des Kammerwassers fließen über Gefäße der Aderhaut ab (uveoskleraler Weg) (Abb. 1).

Hindernisse im Bereich des Trabekelmaschenwerkes führen zu einem Augendruckanstieg über einen individuellen Toleranzbereich und können somit zu irreversiblen Sehnervenschädigungen mit folglichem Gesichtsfeldausfällen und Visusminderung führen.

Trockenes Auge bei Glaukom

Neben einem erhöhten Glaukomrisiko nehmen auch die Augenoberflächenerkrankungen mit steigendem Patientenalter zu. Die Prävalenz eines trockenen Auges bei Glaukom liegt zwischen 48 – 59 % (basierend auf Symptomen) bzw. 22 – 78 % (basierend auf klinischen Zeichen). Für die Entwicklung von Symptomen und klinischen Zeichen eines trockenen Auges wurden mehrere Risikofaktoren beobachtet, darunter weibliches Geschlecht, höhe-

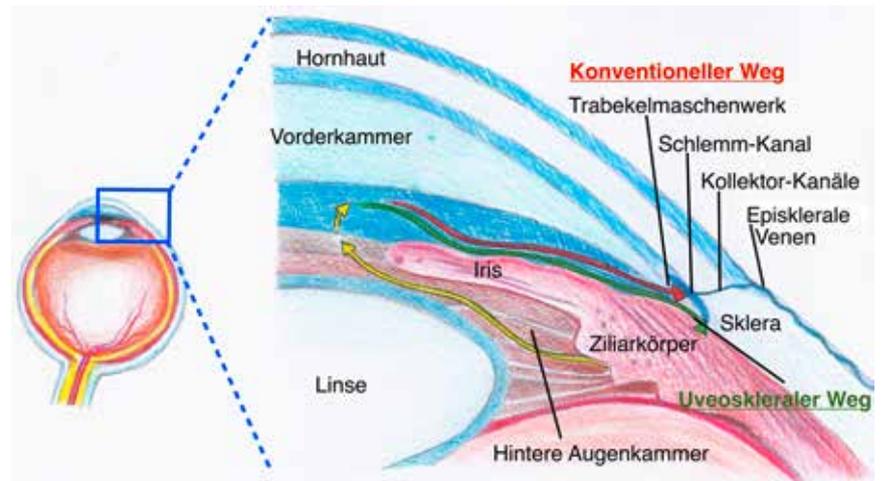


Abbildung 1:
Der Weg des Kammerwassers
Im Ziliarkörper wird das Kammerwasser produziert. Es durchläuft die Hinterkammer und gelangt durch die Pupille in die Vorderkammer (gelbe Pfeile). Der Kammerwasserabfluss erfolgt zu etwa 90 % über den konventionellen Weg (roter Pfeil) und zu etwa 10 % über den uveoskleralen Weg (grüner Pfeil).

res Alter, ein vorbestehendes trockenes Auge, Dauer des Glaukoms sowie Anzahl der Glaukom-Medikamente und Konservierungsstoffe, insbesondere Benzalkoniumchlorid (BAC).

Topische Glaukom-Medikamente können den Augeninnendruck durch Veränderung der Kammerwasserdynamik senken, indem sie entweder die Produktion verringern und/oder den Abfluss verstärken. Aktuelle pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten umfassen folgende Medikamentenklassen: Alpha2-Rezeptor-Agonisten, Betablocker, cholinerge Agonisten, Carboanhydrasehemmer, Prostaglandinanaloga und Rho-Kinase-Inhibitoren (ROCK-Inhibitoren).

Ein reduzierter Kammerwasserzufluss wird durch Betablocker, Alpha2-Rezeptor-Agonisten, Carboanhydrasehemmer und ROCK-Inhibitoren bewirkt. ROCK-Inhibitoren und das Cholinergicum Pilocarpin führen zu einem gesteigerten Abfluss durch das Trabekelmaschenwerk. ROCK-Inhibitoren reduzieren zudem den episkleralen Venendruck. Ein gesteigerter uveoskleraler Abfluss wird durch Prostaglandinanaloga und Alpha2-Rezeptor-Agonisten hervorgerufen (Abb. 1).

Konservierungsmittel

Die Sterilität von Augentropfen wird unter anderem durch Zugabe von Konservierungsmitteln gewährleistet. Die Verwendung von Konservierungsmitteln verlängert die Haltbarkeit von Medikamenten er-

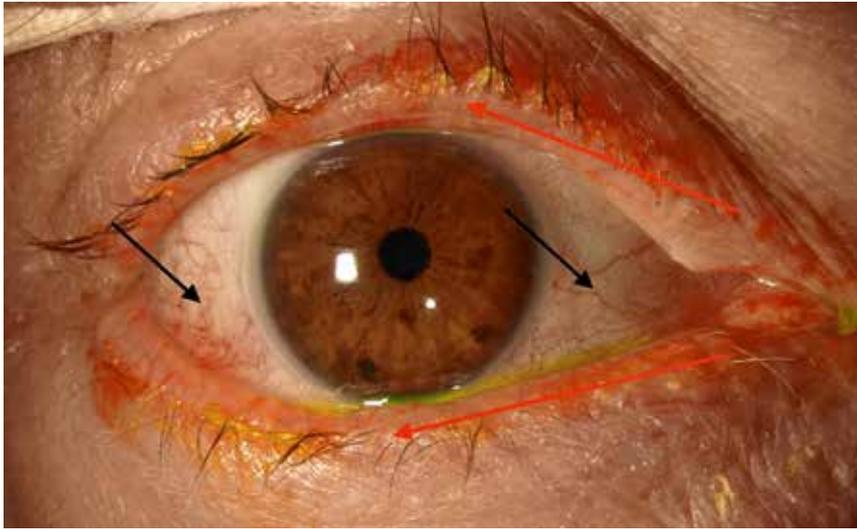


Abbildung 2:
Spaltlampenfotografie
Am rechten Auge zeigt sich eine Blepharitis mit verkrusteten Lidkanten (rote Pfeile) sowie eine Bindehauthyperämie (Schwarze Pfeile) bei Konservierungsmittel-unverträglichkeit. (Copyright Universitätsklinikum Düsseldorf)



Dr. med. Klara Charlotte Borgardt



Dr. med. Alicja Strzalkowska

hebt. Konservierungsstoffe, die in der Ophthalmologie eingesetzt werden, sind unter anderem BAC, Cetrimid, Polyquaternium-1, Thiomersal, Phenylmercuriat, Chlorbutanol, Sorbinsäure, Parabene und Chlorhexidin. Diese Zusätze unterstützen zwar eine Keimfreiheit, allerdings kann es durch Kontakt der Spitze des Tropffläschchens mit der Bindehaut dennoch zu einer Kontamination kommen.

Augentropfen, die Konservierungsmittel enthalten und in Flaschen zur Verfügung stehen, können aufgrund der bakteriziden Wirkung der bemessenen Konservierungsmittelkonzentration für eine Behandlungsdauer von einem Monat eingesetzt werden. Allerdings kann auch unter BAC-Konservierung keine 100%ige Sicherheit vor einer Keimbildung garantiert werden.

BAC ist das am häufigsten verwendete Konservierungsmittel in der Augenheilkunde und wird seit etwa 1940 eingesetzt. Durch seine Funktion, Zellmembranen aufzulösen, können Mikroorganismen wie Bakterien, Pilze, Hefen, Algen und in geringem Ausmaß auch Viren abgetötet werden. Die Aktivität von BAC ist maßgeblich gegen grampositive Bakterien (Staphylokokken) und Pilze (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*) gerichtet, wobei seine Wirkung auf gramnegative Keime wie *Pseudomonas aeruginosa* durch die Kombination mit Ethylendiamintetraacetat erhöht wird.

Die Verträglichkeit von Konservierungsstoffen in Augentropfen hängt von verschiedenen Faktoren ab. Dazu zählen die Konservierungsmittelkonzentration, die chemische Reinheit, der pathophysiologische Zustand der Hornhaut, die Ergänzung viskositäts erhöhender Stoffe, welche die Verweildauer auf der Augen-

oberfläche verlängern, sowie die Dauer und Häufigkeit der Anwendung. Die antimikrobielle Aktivität des Konservierungsmittels ist in der Regel umgekehrt proportional zu seiner Kompatibilität mit der Augenoberfläche. Zusätzlich können freie Radikale und der pH-Wert negative Auswirkungen auf die Augenoberfläche haben.

BAC kann sich schädlich auf Augenstrukturen wie die Bindehaut, das Hornhautepithel, das Trabekelwerk und das Linsenepithel auswirken. Entzündliche Veränderungen in der oberflächlichen Bindehaut zeigten sich nach verlängerter Exposition mit konservierten antiglaukomatösen Augentropfen durch eine chronische bzw. kumulative BAC-Toxizität im Gewebe, sie waren nach Beendigung der Medikation jedoch meistens reversibel.

Entzündliche Veränderungen konnten zudem in oberflächlichen Hornhautschichten beobachtet werden, welche einhergingen mit zellulären Schwellungen und oberflächlicher Loslösung von Zellen, wobei diese am stärksten durch BAC enthaltene Augentropfen hervorgerufen wurden.

BAC kann im Bereich des Trabekelwerks zu einer verringerten Zellzahl, einem verringerten Wachstum und einer veränderten Zellmorphologie führen. Eine BAC-Anreicherung konnte im Trabekelwerk von Patienten festgestellt werden, die 5-10 Jahre lang mit BAC-haltigen Medikamenten behandelt wurden. Die Halbwertszeit von BAC im Hornhaut- und Bindehautepithel ist 20 Stunden, wobei es im tieferen Bindehautstroma mit einer Halbwertszeit von 11 Stunden verbleiben kann.



Abbildung 3:
Untersuchung mit der Spaltlampe

Insgesamt wird von Ärzten und Zulassungsbehörden zunehmend besonders die Toxizität von Konservierungsstoffen mit erhöhter Aufmerksamkeit bedacht, wobei eine generelle Empfehlung zur Augentropfentherapie ohne Konservierungsstoffe bisher noch nicht ausgesprochen wurde.

Mögliche klinische Nebenwirkungen von Konservierungsstoffen

Klinisch können sich unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Konservierungsmitteln wie BAC unter anderem als trockenes Auge, Liderkrankungen, eine Bindehaut- oder Hornhautentzündung sowie allergische Reaktionen mit Jucken und Rötung manifestieren (Abb. 2 und 4).

Konservierungsstoffe, vor allem BAC, können die Lipidschicht des Tränenfilms mit einhergehender, verkürzter Tränenaufrisszeit sowie die Anzahl der schleimproduzierenden Becherzellen in der Bindehaut beeinträchtigen. Die somit gestörte, wässrige Tränenfilmphase, die Lipidphase und Tränenstabilität können zu einem trockenen Auge führen, welches mit Fremdkörpergefühl, Trockenheit, Stechen, Brennen, Tränenfluss und juckenden Lidern einhergehen kann. Der Schweregrad eines trockenen Auges kann nicht zuverlässig anhand der Symptome überprüft werden und bei reduzierter Hornhautsensibilität muss keine zwingende Korrelation von Symptomen und Befunden vorliegen.

Mögliche Zeichen im Bereich der Bindehaut sind Rötungen, lidkantenparallele, konjunktivale Falten (Abb. 2 und 4), bis hin zu überschießend fibrotischen, inflammationsbedingten Veränderungen und in weit fortgeschrittenen Fällen das klinische Bild einer toxisch vernarbenden Konjunktivitis.

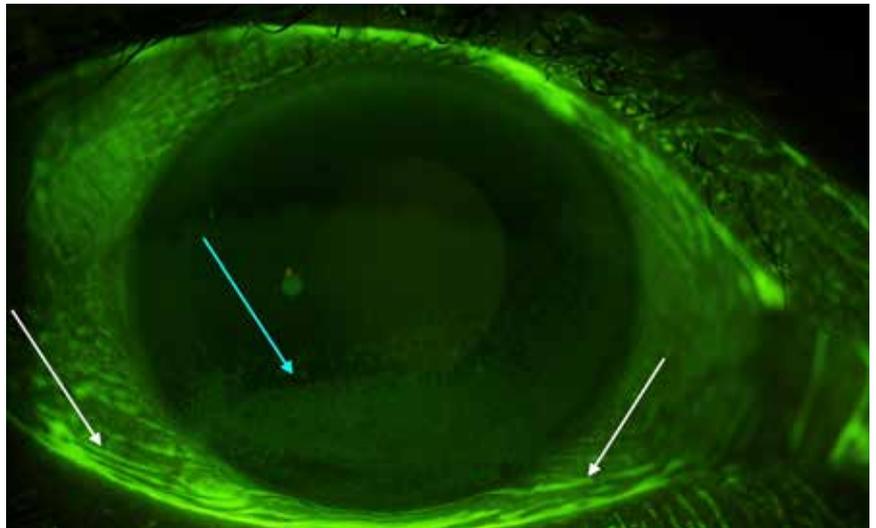
Im Bereich der Hornhaut kann sich eine Keratitis superficialis punctata (eine punktförmige Aufrauung der oberflächlichen Hornhautschicht) darstellen, meist im unteren Drittel des Auges (Abb. 4). Neben einer gestörten Augenoberfläche können sich zudem Hornhautsensibilitätsstörungen und allergische Symptome manifestieren.

Es ist dennoch wichtig zu betonen, dass sich BAC-haltige Augentropfen bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten nicht toxisch auf die Hornhautoberfläche auswirken und es keine Belege gibt, dass BAC allein bei Patienten mit gesunder Augenoberfläche zu signifikanten Erkrankungen der Augenoberfläche führt.

Alternativen zu konservierten antiglaukomatösen Augentropfen

Konservierungsmittelfreie Augentropfen stehen in Einzeldosen oder in speziellen Applikationssystemen zur Verfügung, die es unter anderem ermöglichen, die Tropfen steril aufzubewahren.

Bei Kindern bzw. langer Lebenserwartung, vor geplanter fistulierender Operation, wenn Patienten regelmäßig Kontaktlinsen tragen, bei Sjögren-Syndrom, Atopie, Rosazea, ausgeprägter Meibomdrüsendysfunktion, Blepharitis und Polypharmazie



sollten konservierungsmittelfreie Augentropfen verwendet werden.

Symptome und Anzeichen für eine Konservierungsmittel-bedingte Toxizität auf die Augenoberfläche könnten sich durch den Einsatz von konservierungsmittelfreien Augentropfen verbessern. Eine Therapieoptimierung kann neben der Umstellung auf konservierungsmittelfreie Augentropfen unter anderem auch eine Wirkstoffumstellung, eine zusätzliche antiinflammatorische Therapie, befeuchtende Augentropfen und eine Lidrandhygiene beinhalten.

Bei Konservierungsmittel-bedingter Toxizität können konservierungsmittelfreie Augentropfen zu einer verbesserten Compliance sowie höheren Lebensqualität beitragen und somit den Therapieerfolg unterstützen.

Fazit

Da ein Glaukom und eine mit lokaler Glaukomtherapie zusammenhängende, trockene Augenoberfläche eine herabgesetzte Lebensqualität bedingen können, sollte die Augenoberfläche bei Glaukompatienten regelmäßig untersucht werden. Somit können therapie- oder operationsbedingte Augenoberflächenerkrankungen rechtzeitig erkannt und eine adäquate Therapie eingeleitet werden.

Auch wenn Konservierungsmittel in der lokalen Glaukomtherapie zu Erkrankungen der Augenoberfläche führen können, sollten unkonservierte Augentropfen individuell und je nach Bedarf verschrieben werden. Um einen anhaltenden Therapieerfolg zu gewährleisten, müssen subjektive Beschwerden und klinische Befunde, die auf deutliche Konservierungsmittel-Unverträglichkeiten hinweisen, ernstgenommen werden. Betroffene Patienten können in diesem Fall von einer konservierungsmittelfreien Glaukomtherapie profitieren.

Dies kann neben einer verbesserten Compliance mit höherer Lebensqualität vor allem auch den Therapieerfolg unterstützen und das Risiko einer fortschreitenden, glaukomatösen Optikusschädigung mit potentieller Visusbeeinträchtigung bis hin zur Erblindung herabsetzen.

Literatur beim Verfasser

Abbildung 4:
Spaltlampenphotografie nach Fluoreszeinfärbung
Am rechten Auge sind lidkantenparallele, konjunktivale Falten (weiße Pfeile) sowie eine Keratitis superficialis punctata besonders im unteren Hornhautdrittel erkennbar (hellblauer Pfeil).
(Copyright Universitätsklinikum Düsseldorf)

Informationen

■ Dr. med. Klara Charlotte Borgardts, FEBO
Fachärztin für Augenheilkunde
Dr. med. Alicja Strzalkowska, FEBO
Leitung Glaukomerkrankungen
Universitätsaugenklinik Düsseldorf
Moorenstr. 5
40225 Düsseldorf
www.uniklinik-duesseldorf.de/
patienten-besucher/
klinikeninstitutezentren/
klinik-fuer-augenheilkunde

■ Weitere Informationen:



www.omnivision.de/augengesundheit/
empfindlichkeit-gegen-konservierungsmittel

Ein Spezialist für konservierungsmittelfreie Präparate in der Glaukomtherapie ist das Familienunternehmen OmniVision aus Puchheim bei München. OmniVision bietet für viele Wirkstoffklassen unkonservierte Augentropfen und erweitert das Sortiment dahingehend stetig.

Tuberöse Sklerose Complex (TSC)

Aktuelles zur Therapie

Die Tuberöse Sklerose ist eine komplexe genetische Erkrankung, die durch Mutationen in zwei verschiedenen Genen (TSC1 und TSC2) verursacht wird: Bei ca. 70 % der Fälle durch spontane Neumutationen, bei ca. 30 % der Erkrankten über die leiblichen Eltern. TSC wird autosomal-dominant vererbt. Die zu den Phakomatosen zählende Erkrankung ist durch die Entwicklung multipler benigner Tumoren ektodermalen Ursprungs gekennzeichnet und manifestiert sich in unterschiedlichen Organsystemen. Neben dem Zentralnervensystem und der Haut präsentiert sich die Multisystemerkrankung u. a. mit einer kardialen und renalen Symptomatik. Das breite Spektrum klinischer Manifestationen stellt in Hinblick auf Diagnostik und Therapie eine interdisziplinäre Herausforderung dar.

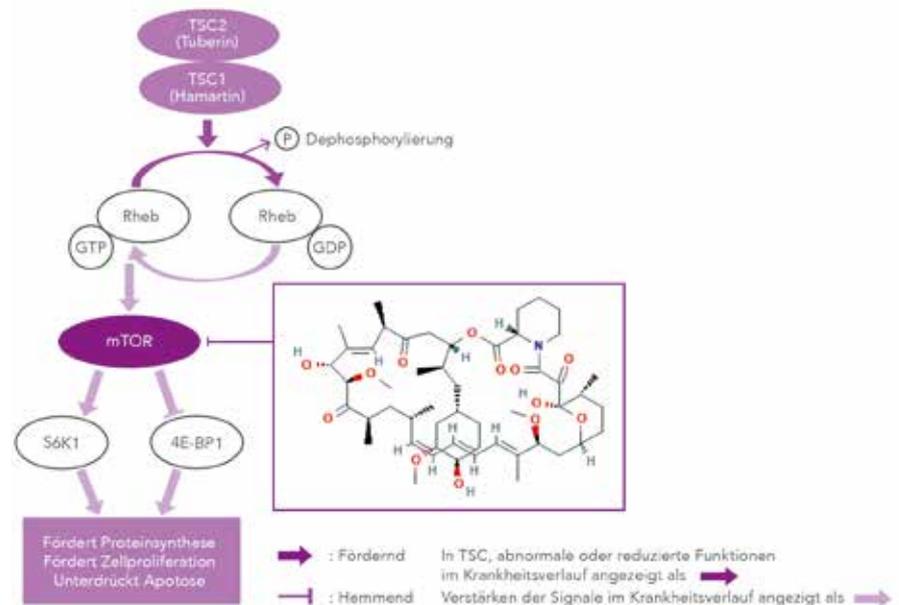


Abbildung 1: Signalweg TSC1 und TSC2 über mTOR

Einleitung

Einen ersten Hinweis auf TSC liefert nicht selten die Pränataldiagnostik. Mit vorgeburtlichen Ultraschalluntersuchungen können z. B. Tumore am Herzen sichtbar werden. Weit häufiger wird die Verdachtsdiagnose „Tuberöse Sklerose“ jedoch aufgrund epileptischer Anfälle gestellt, die bereits in den ersten Lebensmonaten auftreten können. Ursächlich für die Multisystemerkrankung ist ein Gendefekt in zwei unterschiedlichen TSC-Genen (TSC1 und TSC2) auf den Chromosomen 9 und 17. TSC-Gene gehören zu den Tumor-Suppressor-Genen, zu deren Aufgaben u. a. die Kontrolle der Teilungs- und Regulationsaktivität von Zellen gehört. Von entscheidender Bedeutung ist in diesem Zusammenhang das sogenannte mTOR-Molekül (mammalian target of Rapamycin), ein zelluläres Protein, welches bei der Steuerung der Zellteilung und -differenzierung eine wesentliche Rolle spielt (Abb. 1).

Klinik

Das klinische Bild ist ausgesprochen heterogen. TSC manifestiert sich in verschiedenen Organsystemen: Im zentralen Nervensystem mit strukturellen Anomalien (z. B. kortikale Tubera, subependymaler Knoten (SEN), Veränderungen der weißen Substanz, Riesenzellastrozytome (SEGA)) mit der Folge von Anfallsleiden und psychiatrischen Erkrankungen (Abb. 2).

90 - 95 % der TSC-Patienten zeigen charakteristische Hautsymptome (Abb. 3). Auf der Haut

präsentiert sich die Phakomatose mit Hypomelanotischen Flecken („white spots“), fazialen Angiofibromen, „Forehead Plaques“, „Shagreen“-Flecken, ungleichen Fibromen (Koenen-Tumore) und Molluscum fibrosum pendulum sowie miliaren Fibromen.

Weiterhin werden kardiale und renale Symptome beobachtet (u. a. kardiale Rhabdomyome, Angiomyolipome, epitheloide und maligne Angiomyolipome, Nierenzysten, Nierenzellkarzinom). Aber auch die Lungen (Lymphangioliomyomatose), Augen (z. B. retinale Läsionen, Hamartome, chorioretinale Hypopigmentierung, Papillenödem, Strabismus, Amblyopie) und andere Organe wie Schilddrüsen, Magen-Darm-Trakt (inkl. Leber, Pankreas) und Geschlechtsorgane können von dem Gendefekt betroffen sein.

Die klinische Expression ist unterschiedlich. Patienten mit einer TSC2-Mutation sind in der Regel schwerwiegender betroffen als solche mit einer TSC1-Mutation. Folge der neurologischen Manifestationen (insbesondere von „epileptogenen Tubera“) sind häufig schwer therapierbare Anfallsleiden. Patienten mit TSC entwickeln zu mehr als 65 % eine Epilepsie, die in der Regel bereits im Säuglings- oder Kleinkindesalter beginnt. Dabei handelt es sich meistens um epileptische Spasmen (West-Syndrom, BNS-Epilepsie) mit dem typischen EEG-Befund einer „Hypsarrhythmie“. Neuere Untersuchungen gehen davon aus, dass etwa 40 - 70 % der Kinder und Jugendlichen Probleme im sozial-kommunikativen Bereich, 40 - 50 % eine hyperaktiv-impulsive Störung und 20 - 50 % depressive Erkrankungen aufweisen.



Prof. Dr. med. Markus Knuf

Tabelle: Hauptsymptome („major criteria“) TSC

- Faziale Angiofibrome
- Nicht traumatische, ungle oder periungale Fibrome (Koenen-Tumor)
- Hypermelanotische Flecken (drei oder mehr)
- Shagreen-Flecken (Bindegewebsnävus)
- Multiple retinale, noduläre Hamartome
- Kortikale Tubera
- Subependymale Knötchen (SEN)
- Riesenzellastrozytome (SEGA)
- Einzelne oder multiple kardiale Rhabdomyome
- Lymphangiomatosis (LAM)
- Renale Angiomyolipome (AML)

Nebenkriterien („minor criteria“)

- Mehrere, zufällig verteilte Zahnschmelzdefekte
- Hamartomatöse Rektumpolypen
- Knochenzysten
- Zerebrale, radiale Migrationslinien der weißen Substanz
- Gingivale Fibrome
- Hamartome außerhalb der Nieren
- Unpigmentierte Flecken der Netzhaut
- „Konfettiartige“ Flecken der Haut
- Mehrere Nierenzysten

Nach Roach ES, Gomez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624 – 628

Inzidenz und Diagnostik von TSC

Die Inzidenz der TSC liegt in Deutschland bei etwa 1 auf 5.000 – 10.000 Geburten. Die Dunkelziffer aufgrund einer nicht gestellten Diagnose bei mildem Verlauf ist nicht bekannt. Es wird geschätzt, dass in Deutschland mehr als 8.000 TSC-Betroffene leben, weltweit geht man von etwa 1 Million TSC-Patienten aus. Die Diagnosestellung erfolgt klinisch auf der Basis verschiedener typischer Organbeteiligungen (Tab.).

Ein TSC gilt als gesichert, wenn zwei Hauptmerkmale oder ein Hauptmerkmal und zwei Nebenmerkmale vorliegen. Ein TSC ist wahrscheinlich bei Vorhandensein eines Hauptmerkmals und eines Nebenmerkmals. Ein Verdacht besteht, wenn jeweils ein Hauptmerkmal oder zwei Nebenkriterien vorliegen.

In unklaren Fällen ist eine genetische Diagnostik möglich. Die Tuberöse Sklerose wird autosomal-dominant (ca. 30 %) oder durch sporadische Mutation während der Embryogenese (Mosaik, „first hit“) vererbt.

Symptomatische Therapie und mTOR-Inhibition

Behandlungsstrategien bestanden bis vor wenigen Jahren aus einer symptomatischen Behandlung von einzelnen Organmanifestationen, einer frühen und aggressiven Epilepsiebehandlung (medikamentös, ketogene Diät, Epilepsiechirurgie), ggf. der neurochirurgischen Behandlung von SEGA-assoziierten Komplikationen (z. B. Hydrozephalus internus), der medikamentösen und psychotherapeutischen Versorgung der psychiatrischen Komorbidität. Faziale Angiofibrome der Haut wurden chirurgisch entfernt oder mit einer Lasertherapie behandelt. Bei Angiomyolipomen der Nieren stand die operative Entfernung bis hin zur Nephrektomie oder Chemoembolisation im Vordergrund.

Ein wegweisender, mittlerweile etablierter Therapieansatz ist die Regulierung der unkontrollierten mTOR-Aktivität bei TSC durch einen mTOR-Inhibitor (z. B. Sirolimus (Rapamycin) oder Everolimus).

1964/1965 besuchte ein internationales Team von Wissenschaftlern unter der Leitung von Stanley Skoryna (McGill University, Montreal) die Osterinsel Rapa Nui, um eine Untersuchung der Biosphäre dieser isolierten Insel durchzuführen. Die Analyse von Bodenproben der sogenannten M.E.T.E.I.-Expedition (Medical Expedition to Easter Island; 13-Dez-1964 bis 11-Feb-1965) führte zur Entdeckung von Rapamycin (Sirolimus). Aus diesen Bodenproben wurde ein Wirkstoff mit antibiotischen Eigenschaften gefunden. Der Wirkstoff wurde aus dem Myzel eines Streptomyceten isoliert (makrozyklisches Lakton), seine physikalisch-chemischen Eigenschaften wurden charakterisiert und als Rapamycin (Rapa Nui = Osterinsel, -mycin) bezeichnet.

Everolimus ist ein synthetischer mTOR-Inhibitor, der ursprünglich zur prophylaktischen Immunsuppression nach Organtransplantation entwickelt worden ist. Everolimus wurde in den letzten Jahren hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei TSC-Patienten untersucht. Mit Everolimus wurden Studien in den Indikationen SEGA, AML sowie therapierschwierige Epilepsie durchgeführt. Für diese 3 Indikationen liegen mittlerweile

Abbildung 2: TSC: Tubera, SEGA und AML

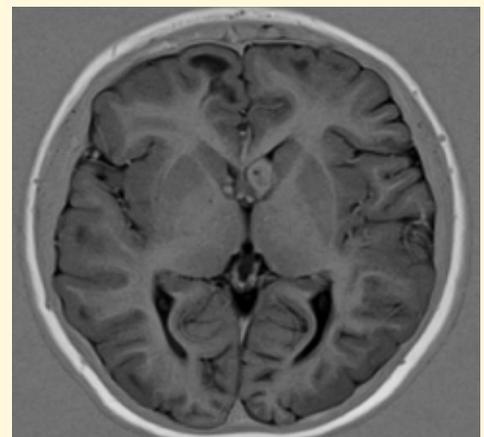
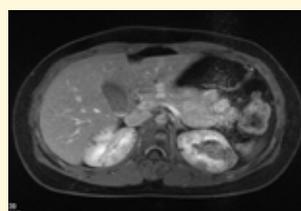
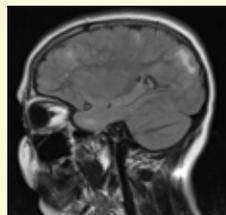


Abbildung 3: Hautmanifestationen



auch Zulassungen vor. Everolimus hat die systemischen Behandlungsmöglichkeiten bei TSC enorm verbessert und Einzug in die Standardtherapie gefunden.

Von Epilepsien sind die Mehrzahl aller Patienten mit TSC betroffen. Oft sind diese therapieschwierig. Hier steht seit einiger Zeit mit der Einführung von Cannabidiol (CBD) ein wirksames Medikament zur Anfallsreduktion für die TSC-assoziierten Anfälle zur Verfügung. Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Somnolenz und Appetitminderung treten meist in den ersten 4 Therapiewochen während der Titrationphase auf.

Literatur:

Updated International Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria and Surveillance and Management Recommendations, Northrup H. et al., *Pediatric Neurology* 123 (2021) 50e66

A systematic review on the burden of illness in individuals with tuberous sclerosis complex (TSC), Zöllner J. P. et al., *Orphanet Journal of Rare Diseases*, <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1258-3>

Nat Rev Dis Primers. 2016 May 26;2:16035.

doi: 10.1038/nrdp.2016.35. Tuberous sclerosis complex Elizabeth P Henske, Sergiusz Józwiak, J Christopher Kingswood, Julian R Sampson, Elizabeth A Thiele

Topische Behandlung von fazialen Fibromen mit Sirolimus

Faziale Angiofibrome (Abb. 3) gehören zu den Hauptsymptomen bei TSC und stellen für Betroffene wie Angehörige eine erhebliche Belastung und Minderung der Lebensqualität dar.

Topisches Sirolimus wurde zur Behandlung von Angiofibromen mittels Magistralrezepturen eingesetzt, nachdem schon früh über Verbesserungen der Angiofibrome als „Nebenwirkung“ der oralen Everolimus- oder Sirolimus-Behandlung berichtet wurde. Erste klinisch kontrollierte Untersuchungen mit variablen Konzentrationen an Patienten (topische Anwendung) bestätigten den positiven Effekt von Sirolimus.

Kürzlich wurde ein Gel mit dem Wirkstoff Sirolimus (Hyftor® 2 mg/g) zur topischen Therapie fazialer Angiofibrome bei TSC zugelassen. Durch die lokale Anwendung von Sirolimus auf den betroffenen Hautläsionen wird der Behandlungseffekt lokal exprimiert; systemische Nebenwirkungen in anderen Organsystemen sind nicht zu erwarten.

Mit der topischen Sirolimus-Therapie steht ein klinisch entwickeltes, zugelassenes, wirksames und verträgliches Produkt für die Behandlung von Angiofibromen im Gesicht bei Erwachsenen und pä-

diatrischen Patienten ab 6 Jahren zur Verfügung. Hyftor® erhielt den Orphan Drug Status.

In kontrollierten, verblindeten Studien wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Sirolimus als Gelformulierung bestätigt und auf dieser Basis zugelassen.

Wesentliche Charakteristika von topischem Sirolimus:

- Wirksamkeit und Verträglichkeit bei pädiatrischen (≥ 6 Jahre) und erwachsenen Patienten in kontrollierten klinischen Studien belegt.
- Testung von drei verschiedenen Dosierungen in einer Dosisfindungsstudie: Sirolimus 0,05 %, 0,1 % und 0,2 %. Die 0,2 % Dosis (Sirolimus 2mg/g Gel) wurde für die weitere klinische Entwicklung als am geeignetsten erachtet.
- Nachweis statistisch signifikanter Unterschiede gegenüber Placebo nach 12 Wochen in einer kontrollierten Phase-III-Studie.
- 52-wöchige Verlängerungsstudie der Phase-III-Studie mit fortbestehendem, positivem Effekt gegenüber Placebo.
- Post-Marketing-Überwachung (52 Wochen) an mehr als 600 Patienten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit.

Seit der Zulassung am 15. Mai 2023 durch die EMA ist topisches Sirolimus-Gel in der zugelassenen Indikation grundsätzlich verordnungs- und erstattungsfähig.

Empfehlungen zur Hautpflege nach Einziehen von Sirolimus-Gel sowie zum Sonnenschutz sind zu beachten.

Fazit für die Praxis

TSC ist eine komplexe Erbkrankheit mit vielfältigen Organmanifestationen. TSC beruht auf Mutationen der Tumor-Suppressor-Gene TSC1 und TSC2, was zu einer unkontrollierten Aktivierung von mTOR führt. mTOR-Inhibitoren weisen eine anti-proliferative und anti-angiogenetische Wirkung auf und haben sich als Therapieoptionen zur systemischen und topischen Therapie bei TSC etabliert. Zu Everolimus liegen kontrollierte Studien vor, die die Wirksamkeit bei TSC-Patienten mit SEGA AML und zerebralen Krampfanfällen dokumentieren. Epilepsien bei TSC-Erkrankten können neben traditionellen anfallsunterdrückenden Medikamenten mit Everolimus und auch mit CBD behandelt werden. 2023 wurde ein Sirolimus-Gel zur Behandlung von fazialen Angiofibromen zugelassen. Das rezeptierfähige Gel stellt eine weitere, erhebliche Verbesserung in der Behandlung von TSC-Patienten dar. Die Betreuung von TSC-Erkrankten erfolgt interdisziplinär im Zusammenwirken von niedergelassenen Ärzten und zertifizierten TSC-Zentren und/oder Fachambulanzen. Die Selbsthilfeorganisation „Tuberöse Sklerose Deutschland e. V.“ hat ein Netz von TSC-Zentren zertifiziert, die unter <https://www.tsdev.org> abrufbar sind.

Informationen

■ Univ.-Prof. Dr. med. Markus Knuf
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tuberöse Sklerose-Zentrum
Klinikum Worms
Gabriel-von-Seidl-Str. 81
67550 Worms
paediatric@klinikum-worms.de

Elranatamab als neue Therapieoption bei Multiplem Myelom

Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine hämatologische Erkrankung, die von einer Vermehrung von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Diese Proliferation von Plasmazellen führt zu einer deutlich vermehrten Synthese von kompletten und inkompletten Antikörpern, sogenannten Paraproteinen (Schwerketten: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE; Leichtketten: kappa [κ] oder lambda [λ]). Klinisch manifestiert sich das MM mit den SLiM-CRAB-Kriterien (C=Hyperkalzämie, R=Niereninsuffizienz, A=Anämie, B=Knochenbefall/Osteolysen) und typischerweise mit einer Immunschwäche bzw. gehäuften Infektneigung.¹⁻³ Für die betroffenen Patienten kann die Diagnose MM somit zur deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen.^{4,5} Zur Optimierung der Behandlung soll eine individuelle Therapieempfehlung im Rahmen eines interdisziplinären, spezialisierten Tumorboards konzipiert werden, welches im Idealfall neben Hämatologen und Onkologen auch Pathologen, Orthopäden, Strahlentherapeuten, Radiologen und je nach Fragestellung neben dem behandelnden Arzt weitere Disziplinen einschließt.^{6,7} Mittlerweile stehen viele MM-Medikamente mit verschiedenen Wirkmechanismen zur Verfügung. Neben der Berücksichtigung aktueller MM-Leitlinien⁸⁻¹⁰ sollen mögliche Nebenwirkungen und Komorbiditäten der Patienten im Zentrum der Entscheidungsfindung stehen.¹¹⁻¹⁵

Das mediane Alter bei Erstdiagnose liegt bei 69 Jahren, ungefähr 30% sind >75 Jahre alt und bei circa 10% wird die Diagnose im noch höheren Alter (>85 Jahre) gestellt.¹⁶ Aus dieser statistischen Altersverteilung resultiert, dass nicht allen Patienten eine potentiell sehr effektive (aber nebenwirkungsreiche) Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASZT) empfohlen wird, sondern eine Induktionstherapie ohne ASZT. Kombinationen von drei oder vier verschiedenen Medikamenten mit diversen Wirkmechanismen stellen in diesen Fällen gute Alternativen dar. Kommt es unter einer solchen Kombinationstherapie zu Nebenwirkungen oder zu einem Progress des MM, können alternative Kombinationspartner mit anderen Wirkansätzen gewählt werden. Zu den wichtigsten Substanzklassen der Erst- und Nachfolge-(Rezidiv-)Therapien gehören Immunmodulatoren (IMiDs), Proteasominhibitoren (PI), anti-CD38-Antikörper (CD38-Ab), Steroide, klassische Zytostatika und neue Immuntherapeutika wie konjugierte Antikörper (ADC), bispezifische Antikörper (BiTE) und chimäre Antigenrezeptor T (CAR-T)-Zellen.¹⁷

Vor circa 10 Jahren wurden erste Immuntherapeutika entwickelt, die sich gegen das B-cell maturation antigen (BCMA) richten. BCMA ist ein Rezeptor der Tumor Nekrose Faktor (TNF)-Familie, welcher auf reifen B-Zellen und beim MM auf nahezu allen Plasmazellen überexprimiert ist.¹⁸ Aus dieser Entwicklung resultieren heutige Meilensteine der Myelomtherapie (ADCs, BiTEs und CAR-T-Zellen), die sowohl das gleiche Zielprotein (BCMA) als auch andere (GPRC5D, etc.) nutzen.^{17,19,20}

Elranatamab ist ein humanisierter BiTE, der mit einem Rezeptor hochaffin an das BCMA von Plasmazellen und mit dem zweiten Rezeptor spezifisch an CD3-positive T-Zellen bindet und so die gezielte Eliminierung von BCMA-tragenden Zellen durch das zelluläre Immunsystem induziert.²¹ Abbildung 1 zeigt schematisch die Wirkungsweise von Elranatamab. Insbesondere bei Nichtansprechen auf unterschiedliche Vortherapien, stellt die Behandlung mit Elranatamab, was im Gegensatz zu CAR-T-Zellen sofort (off-the-shelf=aus der Apotheke)



Dr. med. Xavier Tonnar



Prof. Dr. med. Monika Engelhardt

verfügbar ist, eine moderne Therapiealternative dar. Gegenstand laufender Studien ist herauszufinden, wie früh Elranatamab beim MM eingesetzt werden sollte und mit welchen Medikamenten es idealerweise – neben der effektiven Monotherapie – kombiniert werden kann.

Zusammenfassung der Zulassungsstudie

Seit Dezember 2023 ist Elranatamab in der 4. Linie für die Therapie des rezidivierten und refraktären MM (RRMM) zugelassen (FDA/EMA). Mit Elranatamab, Teclistamab (BCMA-CD3-BiTE) und Talquetamab (GPRC5D-CD3-BiTE) stehen aktuell 3 zugelassene BiTEs für die 4. Linietherapie zur Verfügung. Zur Zulassung von Elranatamab führten die Daten der Phase-2-Studie „MagnetisMM-3“.²¹ In dieser wurden 123 Patienten behandelt, die bereits mindestens drei Vortherapien erhalten hatten (im Median 5 Vortherapielinien) und refraktär auf mindestens einen PI, ein IMiD und einen CD38-Ab waren (96,7% waren „Triple-class-refractory [TCR]“). Trotzdem konnte in dieser Gruppe ein sehr gutes Ansprechen (ORR) von 61% (CR: >35%) und eine Wahrscheinlichkeit der Dauer des Ansprechens (DoR) von 72% über einen Zeitraum von 14,7 Monaten gezeigt werden.²¹ Diese langanhaltenden

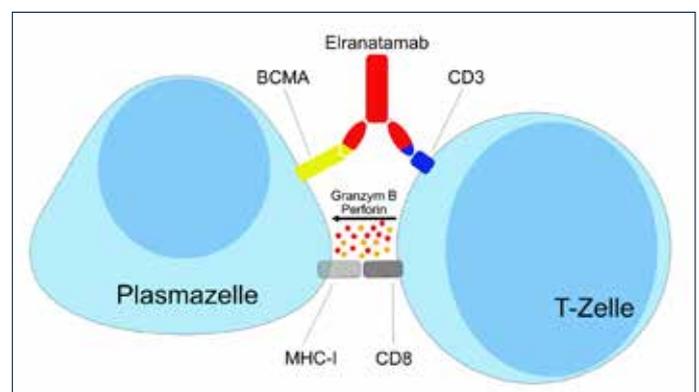


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Elranatamab
BiTE bindet an BCMA der Plasmazelle und an den CD3-Rezeptor der T-Zelle und vermittelt somit die Eliminierung der Plasmazelle.

Remissionen führten zu einem medianen Progressions-freien-(PFS) und Gesamt-Überleben (OS) von „nicht erreicht“; das mediane PFS und OS lagen bei 17,2 und 24,6 Monaten.^{21,22} Die „MagnetisMM-3“-Studie ist somit eine multizentrische einarmige Phase-2-Studie, in der die Sicherheit und die Effektivität von Elranatamab untersucht wird (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649359). Insgesamt wurden 237 Patienten gescreent, von denen 123 die Einschlusskriterien der MagnetisMM-3-Studie für Arm A erfüllten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Zytopenien, Leber- und Nierenversagen (Kreatinin Clearance <30mL/min), schlechtem Allgemeinzustand (ECOG >1), Herzinsuffizienz (EF <40%), aktiven Infektionen, aktiven anderen Krebserkrankungen, Plasmazellleukämie, AL-Amyloidose oder POEMS und einer vorherigen Therapie mit BCMA-BiTE. Insgesamt wurden Patienten aus 10 Ländern eingeschlossen, die vom Alter und der Zytogenetik der klassischen Verteilung von RRMM-Kohorten entsprachen. Den Patienten wurde an Tag 1 (d1) 12mg, d4 32mg und ab d8 76mg Elranatamab als „step-up-dosing“ verabreicht. Ein Zyklus dauerte 28 Tage. In den ersten 6 Zyklen wurde Elranatamab wöchentlich verabreicht, in den folgenden Zyklen wurde bei gutem Ansprechen die Therapie alle 2 Wochen gegeben und nach weiteren 6 Zyklen nur noch 1x/monatlich. Anders als bei Teclistamab und Talquetamab mit gewichtsadaptierter Dosis, handelt es sich bei Elranatamab um eine Absolutdosis, was sich günstig auf Infektraten und Komplikationen auswirkt und in der Verabreichung ohne BiTE-„Verwürfe“ auskommt.²¹

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) und Infekte als häufigste Nebenwirkungen

Die Ergebnisse der „MagnetisMM-3“ zeigten, dass das Nebenwirkungsprofil dem von anderen BiTE-Therapien entspricht: Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 57,7%, Infekte bei 69,9%, hämatologische Toxizität mit Neutropenie bzw. Anämie bei 49,6% bzw. 48,8%, periphere Neuropathie bei 17,1% und Immuneffektorzell-vermittelte Neurotoxizität (ICANS) bei 4,9% der Patienten auf. Die häufigsten höhergradigen (CTCAE III°/IV°) Nebenwirkungen waren Neutropenie (49,6%), Anämie (37,4%) und Infektionen (40,7%). Während der Phase-2-Studie verstarben 11,4% an behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (SAEs), wobei es sich überwiegend um Infektionen handelte (6,5%). Da alle ersten BiTE-Studien in der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurden, ist die erhöhte Infektionsrate nachvollziehbar.²¹ Auch in weiteren Studien zeigten sich Infekte als wesentliches SAE-Hauptaugenmerk.²³ Sowohl in der „MagnetisMM-3“-Studie als auch in anderen BiTE-Studien ist das Risiko für Infekte – insbesondere durch den resultierenden Immunglobulinmangel – erhöht. Somit sind primär prophylaktische Immunglobulinsubstitutionen obligat.^{21,24,25}

Erfahrungsgemäß stellt Fieber in den ersten Tagen nach der Elranatamabinjektion eine gewisse Herausforderung für das Behandlungsteam dar. Die Differenzierung zwischen Infektion und CRS mit potentiell letalen Folgen, kann sich besonders in einem häufig neutro-

penen Patientenkollektiv diffizil gestalten. Laborchemische Parameter für Infekt vs. CRS (oder beides) können bestenfalls Indizien sein, da die hämatologischen Veränderungen (Leukopenie/Leukozytose/Anämie, Thrombopenie) und serologischen Marker (erhöhtes C-reaktives Protein (CRP), erhöhte inflammatorische Zytokine) sowohl bei schweren Infekten als auch beim CRS gemessen werden, da beide Nebenwirkungen über ähnliche Zytokinwege induziert werden.^{26,27} Einzig das Procalcitonin (PCT) scheint ein valider Laborwert, um CRS von bakteriellen Infekten ggf. abzugrenzen. CRS-CTC-AE-Stärken 0-4 empfehlen ab Grad >1 beides, Antibiose und Tocilizumab, zu erwägen.²⁸

Pathomechanismus von CRS

Durch die hochaffine bispezifische Bindung von Elranatamab, einerseits an die BCMA tragende Plasmazelle und andererseits an die CD3-tragende T-Zelle, kommt es zur Freisetzung von Zytokinen, allen voran von Interferon- γ und TNF- α .²⁹ Hierdurch werden weitere Immunzellen, wie zum Beispiel Makrophagen aktiviert, und es kommt zu steigenden Zytokinpiegeln. Die prominentesten Vertreter sind Interleukin-2 (IL-2), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-10 (IL-10), Interleukin-18 (IL-18) sowie die oben genannten Interferon- γ und TNF- α .²⁹ Eine besondere Rolle spielt dabei das IL-6, da es zur peripheren Vasodilatation mit Kapillarleck und konsekutiv zur Volumendepletion mit Hypotonie führt.³⁰

In der „MagnetisMM-3“-Studie entwickelten 79/183 (43%) Patienten nach der 1. Gabe ein CRS und 35/180 (19%) Patienten nach der 2. Gabe, so dass es sich in den meisten Fällen um eine frühe Nebenwirkung handelt.

Praktisches Vorgehen bei Fieber zu Therapiebeginn mit BiTE

Über die vergangenen Monate wurde durch die Zulassung mehrerer BiTEs, sowohl beim MM als auch beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL), viel Expertise im Nebenwirkungsmanagement gewonnen. Um das Auftreten von CRS zu reduzieren, beinhalten alle beim MM zugelassenen BiTEs ein Aufdosierungsschema (step-up-dosing) zur bestmöglichen Verträglichkeit.²¹ Im Rahmen dieser Aufdosierung wird für die ersten drei Gaben eine Prämedikation mit Paracetamol, Steroiden und Antihistaminikum empfohlen.^{1,31} Zudem verwenden einzelne Zentren als präventiven Ansatz die prophylaktische Gabe vom IL-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab (8mg/kg KG, max. 800mg) 44h nach der ersten Aufdosierungsstufe des BiTE. Hierdurch konnte sowohl das Auftreten als auch die Schwere des CRS reduziert werden, ohne die BiTE-Effektivität zu beeinträchtigen. Ein Einfluss auf die Infektrate oder die hämatologischen Nebenwirkungen konnte nicht gezeigt werden.³² Die meisten Zentren geben allerdings Tocilizumab nach CRS-CTC-AE-Definition.

Für das step-up-dosing werden die Patienten meist stationär engmaschig überwacht: Ab der Erstgabe werden die Vitalparameter

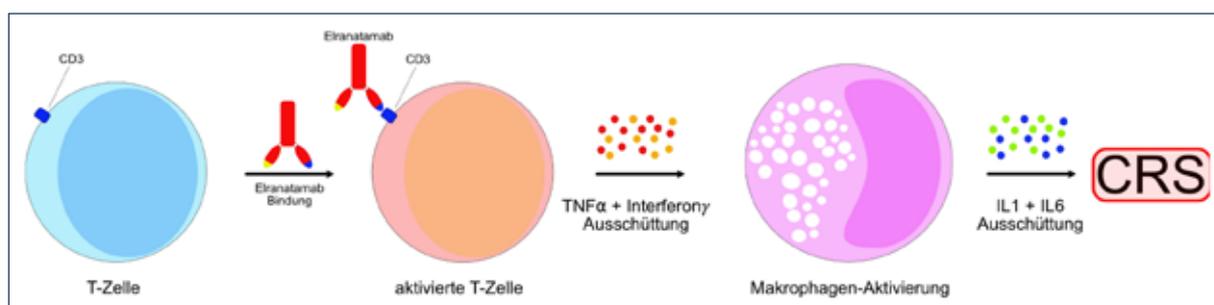


Abbildung 2: Pathophysiologie von CRS

Abbildung modifiziert nach www.onkopedia.com

(<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen.html>)

(Blutdruck, Puls und Körpertemperatur) 2x/Schicht (6x/Tag) und der *immune effector cell score* (ICE-Score) zur Detektion von ICANS 3x/Tag erhoben und dokumentiert. Das CRS wird in 4 Grade unterteilt. Bei Grad I° handelt es sich um einen Temperaturanstieg >38,0°C ohne begleitende Symptome (wie Hypotonie oder sauerstoffpflichtiger Dyspnoe). Eine Indikation zur spezifischen Therapie des CRS I° besteht in der Regel nicht. Da differentialdiagnostisch keine sichere Unterscheidung zu einer systemischen Infektion möglich ist, ist die Asservierung von Blutkulturen, die weitere Fokussuche und der Beginn einer (meist intravenös applizierten) antiinfektiven Therapie notwendig, insbesondere bei neutropenen Patienten. Bei Auftreten von den oben beschriebenen Begleitsymptomen (Hypotonie, die auf Volumentherapie anspricht, Sauerstoffpflichtigkeit) handelt es sich um ein CRS II°. Hier kann die Gabe von einer spezifischen Therapie mit Tocilizumab (8mg/kg KG, max. 800mg) in Betracht gezogen werden, insbesondere bei längerer Dauer der Symptome. Bei zunehmender Schwere der Begleitsymptome (Vasopressor bedürftige Hypotonie, Hypoxie mit highflow Sauerstoffbedarf = III°; Hypotonie mit mehr als einem Vasopressor, beatmeter Patient = IV°) wird zusätzlich zum Tocilizumab die Steroid-Gabe empfohlen. In therapierefraktären Situationen (insuffiziente Kontrolle der Vitalparameter unter Tocilizumab und Steroiden) können ergänzend Anakinra und im nächsten Schritt anti-TNF Antikörper erfolgen. Ab CRS III° soll eine Verlegung auf eine Überwachungsstation mit Intubationsbereitschaft evaluiert werden. Günstig bei den BiTEs ist, dass Grad III°/IV°-Nebenwirkungen praktisch nie vorkommen. BiTEs sind mit geringen Graden des CRS und äußerst seltenen ICANs (auch in der Aufdosierung) assoziiert.

Protrahierte Infekte als schwere Nebenwirkungen und deren Behandlung

In den Zulassungsstudien von MM-BiTE wurde neben dem Auftreten von CRS im Rahmen der Aufdosierung auch ein vermehrtes Auftreten von zum Teil schweren Infektionen beobachtet. Weitere Untersuchungen zeigten, dass diese Infektionen (CTCAE III°/IV°) protrahiert auftreten, im Mittel 4,2 Monate nach Beginn der BiTE-Therapie. Obwohl die meisten Infektionen in den ersten 2 Monaten auftreten, bleiben Infektionen im Verlauf der Therapie und auch nach Absetzen der Therapie relevant.³³ Es wird deshalb empfohlen, bereits vor Therapiebeginn erste Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe durchzuführen. Patienten sollten gemäß den Empfehlungen der IMWG-, EMN-, NCCN- und anderen Leitlinien geimpft und aktive Infektionen unmittelbar behandelt werden. Auch durchgemachte virale Infektionen sollten abgeklärt und bei durchgemachter Hepatitis B eine Therapie zur Reaktivierungsprophylaxe eingeleitet werden. Während der Therapie wird auch die regelmäßige Untersuchung auf Reaktivierung des Cytomegalovirus (CMV) mittels PCR empfohlen. Da sich herausgestellt hat, dass die Infektionen vor allem mit einem Immunglobulinmangel assoziiert sind, wird empfohlen, diese monatlich zu substituieren, um die Infektionsrate (insbesondere von höhergradigen Infektionen) effektiv zu reduzieren.^{24,34} Auch eine PJP- und antivirale Antibiotika-Prophylaxe wird empfohlen. Zudem kann die Verlängerung der Behandlungsintervalle bei gutem Ansprechen (>VGPR) zur Senkung der Infektionsrate beitragen.³⁵ Das für den jeweiligen Patienten beste Therapieintervall bleibt eine Einzelfallentscheidung, die sich grundsätzlich an den empfohlenen Intervallen orientieren sollten.

Fazit

Das MM ist eine Krebserkrankung des Blutes, die (SLIM-)CRAB-Kriterien induziert, welches eine symptomatische Erkrankung darstellt und damit eine Therapieinitiierung erfordert. Elranatamab bindet an das BCMA-Protein auf Plasmazellen und mittels CD3 an T-Zellen, um die

monoklonalen Myelomzellen gezielt zu eliminieren. Elranatamab wurde basierend auf den Daten der „MagnetisMM-3“-Studie von der FDA und der EMA für RRMM-Patienten zugelassen, und zeigte bei schwer zu behandelnden, intensiv vorbehandelten RRMM-Patienten eine Ansprechrate von 61%. Das Management des CRS, einer typischen Nebenwirkung der BiTEs (meist nur in geringem Grad auftretend), ist entscheidend für den großflächigen Einsatz. Wir empfehlen das strikt leitliniengerechte Vorgehen bezüglich der Einteilung und Behandlung des CRS und step-up-dosing unter stationären Bedingungen, bis die ambulante Gabe wöchentlich und später 2-wöchentlich bzw. monatlich erfolgen kann. Laufende Studien prüfen den früheren Einsatz von BiTEs vor der 4. Therapielinie, von längeren Therapieintervallen, Kombinationsregime und den Einsatz als Erstlinien- bzw. Erhaltungs-Therapie mit oder ohne ASZT (siehe Clinical-trials.gov).

Referenzen

- Berger, D., Engelhardt, M. & Duyster, J. Das Rote Buch. (Ecomed, 2023).
- Grazianni, G. et al. Time from first symptom onset to the final diagnosis of multiple myeloma (MM) - possible risks and future solutions: retrospective and prospective 'Deutsche Studiengruppe MM' (DSMM) and 'European Myeloma Network' (EMN) analysis. *Leuk. Lymphoma* 61, 875-886 (2020).
- Herget, G. W. et al. Interdisciplinary approach to multiple myeloma - time to diagnosis and warning signs. *Leuk. Lymphoma* 62, 891-898 (2021).
- Engelhardt, M. et al. Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 21, e160-e175 (2021).
- Greil, C. et al. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life. *Haematologica* 104, 370-379 (2019).
- Engelhardt, M. et al. [Multidisciplinary Tumor Boards: Facts and Satisfaction Analysis of an Indispensable Comprehensive Cancer Center Instrument]. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1946 142, e51-e60 (2017).
- Frank, B. et al. Multidisciplinary tumor board analysis: validation study of a central tool in tumor centers. *Ann. Hematol.* 102, 603-611 (2023).
- Piechotta, V. et al. Patients With Multiple Myeloma or Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. *Dtsch. Arzteblatt Int.* 119, 253-260 (2022).
- Engelhardt, M. et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. *Haematologica* 99, 232-242 (2014).
- Dimopoulos, M. A. et al. An overview of treatment options for patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment. *Ther. Adv. Hematol.* 13, 20406207211088456 (2022).
- Engelhardt, M. et al. Geriatric assessment in multiple myeloma patients: validation of the International Myeloma Working Group (IMWG) score and comparison with other common comorbidity scores. *Haematologica* 101, 1110-1119 (2016).
- Engelhardt, M. et al. A concise revised Myeloma Comorbidity Index as a valid prognostic instrument in a large cohort of 801 multiple myeloma patients. *Haematologica* 102, 910-921 (2017).
- Scheubeck, S. et al. Comparison of the prognostic significance of 5 comorbidity scores and 12 functional tests in a prospective multiple myeloma patient cohort. *Cancer* 127, 3422-3436 (2021).
- Holler, M. et al. An objective assessment in newly diagnosed multiple myeloma to avoid treatment complications and strengthen therapy adherence. *Haematologica* 108, 1115-1126 (2023).
- Schoeller, K. et al. Comorbidity indices for prognostic evaluation in multiple myeloma: a comprehensive evaluation of the Revised Myeloma Comorbidity Index and other comorbidity indices with pro- and retrospective applications. *Haematologica* 109, 1279-1284 (2024).
- SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018. SEER https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/index.html.
- Rasche, L., Wäsch, R., Munder, M., Goldschmidt, H. & Raab, M. S. Novel immunotherapies in multiple myeloma - chances and challenges. *Haematologica* 106, 2555-2565 (2021).
- Sherbenou, D. W. et al. The development of potential antibody-based therapies for myeloma. *Blood Rev.* 29, 81-91 (2015).
- Sammartano, V. et al. Anti-BCMA novel therapies for multiple myeloma. *Cancer Drug Resist.* 6, 169-181 (2023).
- Engelhardt, M., Kortüm, K. M., Goldschmidt, H. & Merz, M. Functional cure and long-term survival in multiple myeloma: how to challenge the previously impossible. *Haematologica* (2024) doi:10.3324/haematol.2023.283058.
- Lesokhin, A. M. et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat. Med.* 29, 2259-2267 (2023).
- Mohty, M. et al. Long-term survival after elranatamab monotherapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: MagnetisMM-3. *EHA* (2024).
- Cellerin, E. et al. Cumulative Incidence and Characteristics of Infections Requiring Treatment, Delay in Treatment Administration or Hospitalisation in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma Treated with Anti BCMA or Anti GPRC5D Bispecific Antibodies. *Blood* 142, 1005 (2023).
- Lancman, G. et al. Infections and Severe Hypogammaglobulinemia in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. *Blood* 140, 10073-10074 (2022).
- Moreau, P. et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N. Engl. J. Med.* 387, 495-505 (2022).
- Shimabukuro-Vornhagen, A. et al. Cytokine release syndrome. *J. Immunother. Cancer* 6, 56 (2018).
- Fajgenbaum, D. C. & June, C. H. Cytokine Storm. *N. Engl. J. Med.* 383, 2255-2273 (2020).
- Davila, M. L. et al. Efficacy and Toxicity Management of 19-28z CAR T Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sci. Transl. Med.* 6, 224ra25 (2014).
- Murthy, H., Iqbal, M., Chavez, J. C. & Kharfan-Dabaja, M. A. Cytokine Release Syndrome: Current Perspectives. *ImmunoTargets Ther.* 8, 43-52 (2019).
- Tanaka, T., Narazaki, M. & Kishimoto, T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 8, 959-970 (2016).
- Engelhardt, M., Mertelsmann, R. & Duyster, J. Das Blaue Buch. (Springer, 2023).
- Scott, S. A. et al. Prophylactic tocilizumab to prevent cytokine release syndrome (CRS) with teclistamab: A single-center experience. *Blood Cancer J.* 13, 191 (2023).
- Nooka, A. K. et al. Incidence, timing, and management of infections in patients receiving teclistamab for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the MajesTEC-1 study. *Cancer* 130, 886-900 (2024).
- Freichs, K. A. et al. Teclistamab impairs humoral immunity in patients with heavily pretreated myeloma: importance of immunoglobulin supplementation. *Blood Adv.* 8, 194-206 (2023).
- Usmani, S. Z. et al. Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study. *J. Clin. Oncol.* (2023) doi:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.8034.

Informationen

■ Dr. med. Xavier Tonnar
 Dr. med. Jan Kus
 Dr. med. Marius Niewald
 Prof. Dr. med. Ralph Wäsch
 Prof. Dr. med. Monika Engelhardt
 Klinik für Innere Medizin I
 Hämatologie, Onkologie und
 Stammzelltransplantation
 Interdisziplinäres Tumorzentrum
 (Comprehensive Cancer Center
 Freiburg)
 Universitätsklinikum Freiburg
 Hugstetterstr. 53
 79106 Freiburg
 www.uniklinik-freiburg.de

Die chronische Graft-versus-Host-Erkrankung:

Neue Therapieoptionen und aktuelle Studien

Die chronische Graft-versus-Host-Erkrankung (cGvHD) ist die häufigste Spätkomplikation nach allogener Stammzelltransplantation (alloSCT) und betrifft etwa 50 % der transplantierten Patienten. Neben dem Rezidiv der Grunderkrankung stellt sie die wichtigste Ursache für Morbidität und Mortalität (ca. 25 %) nach Transplantation dar. Die cGvHD manifestiert sich 3 Monate bis 2 Jahre nach alloSCT, es können jedoch auch frühere Verlaufsformen auftreten. In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Inzidenz der cGvHD zugenommen, was u. a. dem steigenden Patientenalter und der zunehmenden Anzahl nicht verwandter Spender zugerechnet wird (Arai et al. 2015, Socie et al. 1999).

Pathophysiologie und Risikofaktoren der cGvHD

Die Pathophysiologie der cGvHD ist gekennzeichnet durch gestörte Immuntoleranzmechanismen der angeborenen und adaptiven Immunität. Eine entscheidende Rolle spielen hierbei insbesondere auto- und alloreaktive T- und B-Zellen des Spenders. Daneben sind antigenpräsentierende Spenderzellen (Monozyten und Makrophagen) an der Initiierung und Aufrechterhaltung der Immunreaktion beteiligt. Im Verlauf chronifiziert die Entzündung und schließlich tritt durch Fibrosierung ein Funktionsverlust betroffener Organe auf (Zeiser und Blazar 2017). Hauptrisikofaktoren für die cGvHD sind der Verzicht auf eine in vivo T-Zell-Reduktion (z. B. Antithymozytenglobulin oder Posttransplantations- Cyclophosphamid), Spender mit differenter Histokompatibilität, periphere Blutstammzellen als Stammzellquelle, ein höheres Alter des Spenders und die Konstellation aus weiblichem Spender und männlichem Empfänger. Daneben sind insbesondere das Auftreten und der Schweregrad einer akuten GvHD (aGvHD) prädiktiv mit der cGvHD assoziiert (Flowers et al. 2011). Zudem unterscheidet sich die Art des Beginns einer cGvHD nach dem Auftreten einer vorherigen aGvHD („quiescent“ nach ausgeheilter aGvHD, „de novo“ ohne vorangegangene aGvHD). Geht die cGvHD aus einer aktiven aGvHD (oder unter deren Therapie) unmittelbar hervor, handelt es sich um ein „progressive onset“. Von einem „Overlap-Syndrom“ als Verlaufsform der cGvHD spricht man hingegen, wenn Symptome der akuten und chronischen GvHD simultan vorliegen (Schoemans et al. 2018).

Auswirkung der cGvHD auf die Prognose



Dr. med. Alexander Denk

Die cGvHD ist ein ambivalentes Phänomen. Einerseits steigt mit zunehmendem Schweregrad die GvHD-assoziierte Mortalität, andererseits reduziert das Auftreten der cGvHD das Rezidivrisiko der zugrundeliegenden Erkrankung. Hierdurch ist bei milder oder moderater Ausprägung das Gesamtüberleben gegenüber Patienten ohne cGvHD bzw. mit schwerer cGvHD insgesamt deutlich verbessert. Neben dem Schweregrad der cGvHD sind insbesondere die Risikofaktoren Thrombopenie bei Diagnose der cGvHD, ein „progressive onset“ und verschiedene Organmanifestationen (Lungen, Magen/Darm und

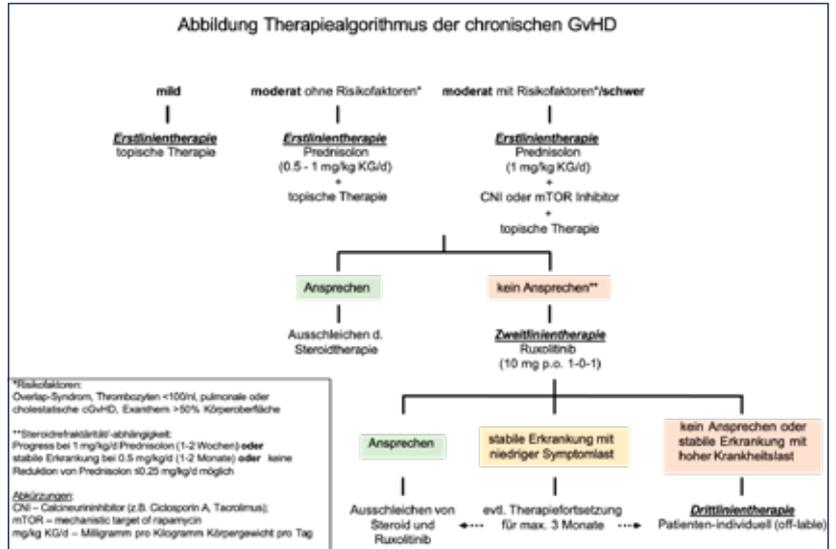
cholestatische Leberbeteiligung) mit einer schlechten Prognose assoziiert (Grube et al. 2016). Ein relevanter Unterschied besteht bei Patienten mit nicht-malignen Grunderkrankungen (z. B. angeborene Immundefekte oder aplastische Anämien): Während der mit der cGvHD vergesellschaftete Graft-versus-Malignom-Effekt bei malignen Erkrankungen angestrebt wird, führt dieser zu keinem Vorteil bei Patienten mit nicht-malignen Erkrankungen. Diese Tatsache beeinflusst Wahl, Intensität und Dauer der GvHD-Prophylaxe in der klinischen Routine.

Diagnostische Kriterien der cGvHD

Die Diagnose der cGvHD wird auf Grundlage definierter Symptome in acht Organsystemen unter Anwendung der National Institutes of Health (NIH) Konsensuskriterien gestellt (Jagasia et al. 2015). Jedes Organ wird mit einem individuellem Schweregrad (Werte 0 bis 3) bewertet und der Gesamtschweregrad (mild, moderat, schwer) aus Anzahl und Schweregrad der betroffenen Organe ermittelt (Tabelle). Die Haut ist das am häufigsten betroffene Organ und diagnostische Merkmale umfassen u. a. Lichen planus- und Lichen sclerosus-artige Veränderungen, Poikilodermie sowie lokalisierte und systemische Sklerosierungen. Beteiligungen tiefer Hautschichten/Faszien (Fasciitis) und Gelenke führen zu eingeschränkter Mobilität, Schmerzen und Rheuma-artigen Beschwerden. Daneben manifestiert sich die okuläre cGvHD als Keratitis sicca mit Sicca-Symptomatik, als Atrophie der Tränenrüden oder Blepharitis. In der Mundschleimhaut weisen lichenoidale Veränderungen, Ulcera und Mukozelen auf die cGvHD hin und können langfristig Parodontitis und sekundäre Malignome verursachen. Ähnliche Lichen planus-artige Veränderungen sowie sekundäre Vernarbungen, Synechien und Ulzerationen treten bei der häufig mit oraler cGvHD-assoziierten genitalen Manifestation auf. Die hepatische GvHD manifestiert sich ähnlich einer primär-biliären Zirrhose mit laborchemischer Cholestase, kann aber auch hepatische Verlaufsformen (erhöhte Transaminasen) annehmen, wohingegen die gastrointestinale cGvHD u. a. mit Dysphagie, chronischer Diarrhoe und Malabsorption einhergeht.

Besondere Aufmerksamkeit fordert die pulmonale cGvHD, die meist als obstruktives Bronchiolitis obliterans Syndrom (BOS) und seltener als restriktive Manifestation mit organisierender Pneumonie (ehemals BOOP; Bronchiolitis obliterans organisierende Pneumonie) und progrediente Lungenfibrose auftritt und mit einer schlechten Prognose vergesellschaftet ist. Auf Grund ihrer Irreversibilität und des initial häufig subklinischen Verlaufs sind hier regelmäßige Lungenfunktionstests und eine frühzeitige Schnittbildgebung indiziert. Neben den genannten klassischen, NIH-definierten Manifestationen der cGvHD können auch

atypische Organe oder atypische Manifestationen in klassischen Organen Ausdruck der cGvHD sein. Hierbei sind beispielsweise immunvermittelte Zytopenien, Polyserositis, Nierenmanifestationen, aber auch eine Beteiligung des peripheren und zentralen Nervensystems und die cGvHD-assoziierte Autoimmunthyreoiditis zu nennen (Cuvelier et al. 2022). Patienten bemerken Veränderungen häufig erst, wenn diese sich auf die alltägliche Belastbarkeit auswirken. Zudem sind bestimmte Manifestationen irreversibel (pulmonale cGvHD) oder können in Folge der chronischen Inflammation maligne entarten (orale und genitale cGvHD). Deshalb ist eine Aufklärung über mögliche Symptome und Warnzeichen sowie die regelmäßige Untersuchung aller potentiellen Zielorgane entscheidend. Zudem erfordert die Nachsorge einen interdisziplinären Ansatz inklusive jährlicher Hauttumorscreenings und Mund-/Kiefer-/Gesichts-chirurgischer Mitbeurteilung bei oraler cGvHD.



Behandlung der cGvHD (Abbildung)

Erstlinientherapie

Die Erstlinientherapie der chronischen GvHD richtet sich nach dem Gesamtschweregrad und der Symptomatik. Die milde cGvHD führt zu keiner Beeinträchtigung von Organfunktionen, sodass eine topische Therapie (Steroide, Calcineurin-Inhibitoren, Phototherapie) als ausreichend erachtet wird. Die Kombination mit systemischen Steroiden in niedriger Dosis (Prednisolon 0.5-1 mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag (d)) muss in Erwägung gezogen werden, wenn Organe betroffen sind, die einer topischen Therapie nicht zugänglich sind (z. B. hepatische oder gastrointestinale cGvHD). Im Gegensatz dazu erfordert das Auftreten einer moderaten oder schweren cGvHD immer den systemischen Einsatz von Steroiden (Prednisolon 1 mg/kg KG/d). Im Falle des Vorliegens von Risikofaktoren wie Overlap-cGvHD (Indikator: gastrointestinale Manifestationen), Thrombopenie (<100/nl) und a priori schwerer cGvHD, kann die Kombination der Steroidtherapie mit Calcineurin-Inhibitoren oder mTOR-Inhibitoren (Sirolimus oder Everolimus) in Erwägung gezogen werden, um im weiteren Verlauf Steroide einzusparen und Toxizität zu reduzieren. Im Falle von Antikörper-vermittelten Manifestationen der cGvHD stellt der Einsatz des anti-CD20 Antikörpers Rituximab eine weitere Therapieoption dar. Der Sonderstatus der pulmonalen cGvHD wird auch in der Therapieempfehlung evident, welche in der Erstlinie zusätzlich zur systemischen Immunsuppression eine Kombination aus inhalatorischem Steroid (Fluticason), antibiotischer Prophylaxe (Azithromycin) und Leukotrienrezeptorantagonist (Montelukast) vorsieht (EBMT Handbook, Kapitel 44).

Zweit- und Folgelinientherapien bei Steroid-Refraktärität

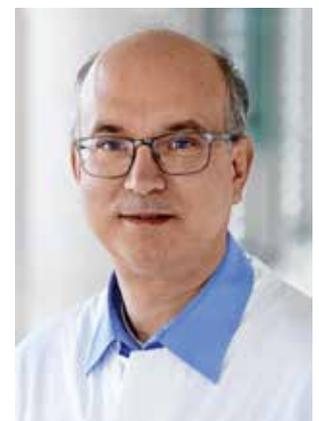
Das erfolgreiche Ansprechen auf die Steroidtherapie in der ersten Therapielinie wird bei circa 50 % der Patienten beobachtet (steroid-sensitive cGvHD). Die andere Hälfte der Patienten zeigt eine **Steroidrefraktärität** (SR-cGvHD), die definiert ist als: I. Progress der Symptome unter einer täglichen systemischen Prednisolon-Dosis von ≥ 1 mg/kg KG/d innerhalb der ersten 1-2 Wochen oder II. fehlendes Ansprechen unter ≥ 0.5 mg/kg KG/d innerhalb der ersten 1-2 Monate. Von der Steroidrefraktärität wird die **Steroidabhängigkeit** unterschieden, die ein Wiederauftreten der zuvor kontrollierten cGvHD Symptome bei Reduktion der Dosis unter eine Konzentration von 0.25 mg/kg KG/d in mindestens zwei separaten Versuchen innerhalb von 8 Wochen bedeutet. Unter einer Steroidintoleranz versteht sich die Notwendigkeit einer Therapieumstellung aufgrund nicht tolerabler Toxizität (z. B. Diabetes mellitus, unkontrollierte Infekte, Steroid-induzierte Psychose, avaskuläre Nekrosen) (Schoemans et al. 2018).

Daneben weisen weitere Faktoren (u. a. neue oberflächliche oder tiefe kutane Sklerosen, Abfall des forcierten expiratorischen Ein-Sekunden-Volumens (FEV1) um ≥ 10 %) auf ein Erstlinientherapieversagen hin. **Das Auftreten o. g. Kriterien sollte immer zu einer Therapieumstellung führen, da sonst sowohl die zunehmende Organschädigung durch die cGvHD als auch die Toxizität der Therapie zu einer Zunahme von Morbidität und Mortalität führen.**

Im Mai 2022 hat die EMA (European Medicines Agency) mit dem Januskinase-Inhibitor Ruxolitinib erstmals ein Medikament für die Zweitlinientherapie bei chronischer GvHD zugelassen. Ruxolitinib ist angezeigt für die Behandlung von Patienten ab 12 Jahren mit akuter Graft-versus-Host-Erkrankung und für Patienten mit chronischer Graft-versus-Host-Erkrankung, die unzureichend auf Kortikosteroide oder andere systemische Therapien ansprechen. Die Zulassung in der cGvHD beruht auf den Ergebnissen der REACH3 Studie (Zeiser et al. 2021), die eine signifikante Überlegenheit von Ruxolitinib in Kombination mit Steroiden gegenüber der Kontrollgruppe aus bester alternativ verfügbarer Therapie hinsichtlich bestem Gesamtansprechen (76.4 vs. 60.4 %) und dem versagensfreien Überleben (FFS >18.6 vs. 5.7 Monate) bei tolerablem Sicherheitsprofil zeigte. Relevante Nebenwirkungen unter Therapie mit Ruxolitinib betreffen die Hämatopoese (Anämie und Thrombopenie), sowie ein erhöhtes Risiko für Infektionen, sodass ein aufmerksames klinisches Monitoring notwendig ist. Darüber hinaus sollte bei vorbestehenden Infektionen oder Zytopenien alternativen Therapieoptionen der Vorzug gegeben werden. Neben Ruxolitinib besteht eine breite Erfahrung hinsichtlich der Behandlung der SR-cGvHD mittels extrakorporaler Photopherese (ECP) (Flowers et al. 2008). Das Prinzip



Dr. med. Matthias Fante



Prof. Dr. med. Daniel Wolff

Tabelle: Gesamtschweregrad der chronischen GvHD

	mild	moderat	schwer
Gesamtschweregrad der cGvHD	1–2 Organe (außer Lunge), max. milde cGvHD (Grad 1)	≥3 Organe (außer Lunge), max. milde cGvHD (Grad 1) ODER	≥1 Organ, schwere cGvHD (Grad 3) ODER
		≥1 Organ (außer Lunge), max. moderate cGvHD (Grad 2) ODER	
		Lungen-cGvHD max. milde cGvHD (Grad 1)	Lungen-cGvHD moderate/schwere cGvHD (Grad 2–3)

dieses Verfahrens beruht auf der Fotoaktivierung von leukapheresierten Zellen mittels 8-Methoxypsoralen und UV-A Licht und der anschließenden Retransfusion. Beste Ergebnisse konnten hierbei für die mukokutane und gastrointestinale cGvHD mit Ansprechraten von 65–75 % erzielt werden. Ein weiterer positiver Aspekt der ECP ist neben einem sehr günstigen Nebenwirkungsprofil die Möglichkeit zur signifikanten Steroidreduktion, wohingegen ein stabiler venöser Zugang (bei insuffizientem peripherem Venenstatus Demers-Katheter) und häufige ambulante Termine (1x/Woche in den ersten 3 Monaten) erforderlich sind. Alle weiteren Zweit- und Folgetherapieoptionen werden außerhalb ihrer Zulassung eingesetzt (off-label-use).

Trotz Fortschritten in Prävention und Behandlung zeigte sich in den letzten Jahren eine zunehmende Inzidenz der cGvHD. Als ursächlich hierfür werden ein steigendes Patientenalter und ein Anstieg an Transplantationen im humanem Leukozytenantigen (HLA)-mismatch Setting und vor allem die Nutzung von peripheren Blutstammzellen angesehen.

Vor diesem Hintergrund ist die Entwicklung weiterer Therapieoptionen und deren Erforschung in klinischen Studien notwendig.

Zuletzt wurde mit Belumosudil (REZUROCK®) ein ROCK2-(rho-associated coiled coil kinase 2) Hemmer in zwei klinischen Phase-II-Studien untersucht.

Hier zeigte sich neben einem Gesamtansprechen von 76 % auch eine Wirksamkeit in den schwer zu therapierenden sklerodermiformen und pulmonalen cGvHD Manifestationen (DeFilipp et al. 2022, Jagasia et al. 2021 und Cutler et al. 2021). Das Therapieansprechen sklerosierender Manifestationen ist dabei auf eine reduzierte inflammatorische und fibrosierende Aktivität zurückzuführen, welche durch die ROCK2-Hemmung vermittelt wird. Zudem gaben Patienten, die mit Belumosudil behandelt wurden, eine verbesserte Lebensqualität an und unter Belumosudiltherapie konnte eine Reduktion der verabreichten Steroiddosis verzeichnet werden.

Diese positiven Ergebnisse haben in den USA zur Zulassung von Belumosudil zur Behandlung der cGvHD ab der dritten Therapielinie geführt und auch in Deutschland ist das Medikament schon im Rahmen eines Härtefallprogramms verfügbar (<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/compUse-tabelle.html>).

Mit dem CSF-1 Rezeptor (koloniestimulierenden Faktor 1 Rezeptor) Antikörper Axatilimab, wurde kürzlich eine weitere Therapieoption im Rahmen einer Phase-II-Studie für den Einsatz bei cGvHD getestet. Dieser wirkt über die Hemmung der durch Makrophagen ausgelösten Fibrosierung und erzielt dabei ein Gesamtansprechen von 74 %. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen umfassen die Erhöhungen der Transaminasen, Amylase und Lipase sowie das Auftreten reversibler, periorbitaler Ödeme.

In Anbetracht der steigenden cGvHD Inzidenz verfolgen aktuelle Ansätze neben Fortschritten in der Behandlung einer bereits bestehenden cGvHD auch präventive Zielsetzungen. In der ABA2-Studie konnte bereits für die akute GvHD (aGvHD) gezeigt werden, dass durch die Hinzunahme des CTLA4-Antikörpers Abatacept zur herkömmlichen Prophylaxe (Calcineurin-Inhibitor und Methotrexat) die Inzidenz der aGvHD gesenkt werden konnte. Basierend auf der guten Effektivität von Abatacept in der Therapie der Steroid-refraktären cGvHD sollen Folgestudien nun untersuchen, ob durch eine prolongierte Gabe von Abatacept auch ein prophylaktischer Effekt für die cGvHD erzielt werden kann. Darüber hinaus wird aufgrund des guten Gesamtansprechens und des positiven Sicherheitsprofils auch der Einsatz von Belumosudil und Axatilimab in der Erstlinie untersucht.

Abseits der zugelassenen Erst- und Zweitlinientherapien ist die beste Behandlungssequenz unter den weiteren verfügbaren Medikamenten noch unklar und muss deshalb anhand Patienten-individueller Faktoren (z. B. Rezidiv-/Infektrisiko, Komorbiditäten, Compliance, Biologie der cGvHD, Verteilungsmuster der cGvHD) gewählt werden. Zu den alternativen Zweitlinientherapien gehört die Medikamentenklasse der mTOR-Inhibitoren, die Ansprechraten bis circa 60 % (20 % CR) erzielen, jedoch zu Hyperlipidämie, Zytopenie und Mikroangiopathien führen können. Daneben haben auch Calcineurin-Inhibitoren einen Stellenwert in der Behandlung der SR-cGvHD, insbesondere in der Intention der Steroideinsparung. Zu den zu berücksichtigenden Nebenwirkungen gehören die renale Toxizität und die Steigerung des arteriellen Blutdrucks. In den USA (jedoch nicht in der EU) ist für die Behandlung der SR-cGvHD der Bruton-Tyrosinkinase Inhibitor (BTK-Inhibitor) Ibrutinib zugelassen, der insbesondere bei mukokutaner SR-cGvHD hohe Remissionsraten erzielt. Besondere Vorsicht gilt hier dem erhöhten Blutungsrisiko, aber auch der hohen Rate an Infektionen (Bakterien, Pilze). Weitere in fortgeschrittener Linie eingesetzte Substanzen umfassen u. a. Mycophenolat-mofetil, Rituximab, Tocilizumab, Bortezomib, Pomalidomid und Cyclophosphamid (EBMT Hand-book, Kapitel 44).

Fazit

Zusammenfassend handelt es sich bei der cGvHD um Fluch und Segen der allogenen Stammzelltransplantation. Während der mit der cGvHD assoziierte Graft-versus-Malignom-Effekt das Risiko für Rezidive signifikant senkt, kann insbesondere die schwere Verlaufsform der cGvHD zu erheblicher Morbidität und Mortalität führen. Bisher steht lediglich ein begrenztes Repertoire an zugelassenen Medikamenten zur Verfügung und die Rate der Therapieversager liegt bereits in der ersten Therapielinie bei 50 %. Allerdings lassen Daten zu aktuell in klinischen Studien erprobten Medikamenten auf verbesserte Behandlungsoptionen hoffen. Umso entscheidender ist die frühzeitige Diagnose einer cGvHD und die zeitgerechte Eskalation der Therapie bei nicht adäquatem Ansprechen. Da nahezu jedes Organsystem des Körpers von einer cGvHD betroffen sein kann, sind interdisziplinär besetzte und gut koordinierte Therapeutenteams für das erfolgreiche Management der cGvHD unerlässlich.

Informationen

■ Dr. med. Alexander Denk
 Dr. med. Matthias Fante
 Prof. Dr. med. Daniel Wolff
 Klinik und Poliklinik für
 Innere Medizin III
 Hämatologie und Internistische
 Onkologie
 Universitätsklinikum Regensburg
 Franz-Josef-Strauß Allee 11
 93053 Regensburg
www.ukr.de/innere-medizin-3

Gentherapie am Beispiel Hämophilie A

Erfahrungen aus der klinischen Praxis

Die Hämophilie A ist eine seltene, genetisch disponierte Erkrankung, die X-chromosomal-rezessiv vererbt wird. Auch spontane Mutationen kommen vor. Da Männer lediglich ein X-Chromosom besitzen (Hemizygotie), ist das männliche Geschlecht wesentlich häufiger betroffen als das weibliche. Die Mutation im Faktor VIII-Gen führt zu einem Mangel an Gerinnungsfaktor VIII, einem relevanten Bestandteil der Blut-Gerinnungskaskade. Hämophilie-Patienten leiden unbehandelt unter Einblutungen, die je nach Schweregrad spontan oder nach Verletzungen auftreten. Die Lebensqualität ist bei unbehauelter schwerer Hämophilie massiv eingeschränkt und auch die Lebenserwartung ist deutlich reduziert. 2022 erhielt die erste Gentherapie für die Hämophilie A eine Zulassung; 2023 wurde in der Europäischen Union das Gentherapeutikum zur Behandlung von Erwachsenen mit Hämophilie B (Mangel an Gerinnungsfaktor IX) zugelassen.

Einleitung

Hämophile-Patienten sind bei der schweren Form der Erkrankung von spontan auftretenden Blutungen betroffen, die mit gesundheitlichen Einschränkungen und irreversiblen Schädigungen eingehen können. Grundsätzlich können Blutungen alle Körperregionen betreffen. Für die Hämophilie A sind jedoch Blutungen in die Gelenke mit nachfolgender Entzündungsreaktion typisch. Diese Blutungen sind akut schmerzhaft und führen in der Folge zu einer Gelenkschädigung bis zur Zerstörung des Gelenks (hämophile Arthropathie). Neben Gelenkblutungen stellen Blutungen in innere Organe – schlimmstenfalls intracerebrale Blutungen – oder Blutungen im Zusammenhang mit Verletzungen oder operativen Eingriffen ein besonderes Risiko dar. Die Therapie besteht bisher darin, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Zufuhr von Faktor VIII wieder herzustellen. Faktor VIII-Konzentrat wird dazu bei schwerer Hämophilie A regelmäßig (2-3 mal pro Woche), bei leichteren Formen bedarfsweise intravenös verabreicht. Diese Substitutionstherapie konnte die Lebenserwartung und die Lebensqualität der betroffenen Patienten in den vergangenen Jahrzehnten verbessern.

Die Hämophilie konnte bis Anfang des letzten Jahrhunderts gar nicht behandelt werden. Die Patienten zeigten oftmals eine leidvolle Krankengeschichte und verstarben früh. Heutzutage stehen unterschiedliche Behandlungsansätze zur Verfügung, wobei die Entwicklung von Therapien in den letzten 20 Jahren deutlich an Dynamik zugelegt hat.

Zu Beginn der Faktorersatztherapie in den 1950er Jahren wurde der fehlende Faktor (zusammen mit anderen Substanzen) aus menschlichem Blut eines Spenders gewonnen. Dieses Eiweißgemisch, die sogenannte „Cohn-Fraktion“, erhielt der Hämophilie-Patient bei einer akuten Blutung als intravenöse Injektion. Cohn-Fraktion und Kryopräzipitat (gemischtes Faktor-Konzentrat) verbesserten die Haltbarkeit und Verfügbarkeit, aber erst mit der Identifizierung des Faktors VIII und der Herstellung von Faktor VIII-Konzentraten aus humanem

Plasma wurde eine hochdosierte Substitution bis zur Normalisierung der Blutgerinnung möglich.

Vor der Einführung von sicheren Virus-Nachweis- und -Inaktivierungsverfahren infizierten sich noch in den 1970er und 1980er Jahren viele Hämophilie-Patienten als Komplikation der Substitutionstherapie mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV). Nach Identifizierung des Faktor VIII-Gens ermöglichte die gentechnische Herstellung der Konzentrate eine hohe Virussicherheit.

Aktuelle Therapieoptionen

Bei modernen Faktor-Konzentraten besteht das Risiko einer Immunreaktion mit der Ausbildung eines Faktor VIII-Hemmkörpers, der zu einem Wirkverlust des substituierten Faktors führt. Mittels der Modifizierung des Faktor VIII-Moleküls wurde schließlich eine Halbwertszeitverlängerung erreicht, die für viele Patienten lückenlosen Blutungsschutz ermöglicht. Eine andere Entwicklungsstrategie zielt auf Prophylaxe-Therapeutika, die subkutan statt intravenös zu applizieren sind. Ein solches Präparat, der Antikörper Emicizumab, steht bereits zur Verfügung, für weitere Produkte wird die Zulassung erwartet. Ein großer Vorteil dieser Therapeutika, die keine Faktor VIII-Konzentrate sind („Non-Factor-Therapie“) besteht darin, dass sie auch bei Patienten wirksam sein können, die bereits Autoantikörper gegen den substituierten Faktor VIII entwickelt haben.

Als neueste Therapieoption steht für die Hämophilie A mit Valoctocogen Roxaparovec und für die Hämophilie B mit Etranacogene Dezaparovec eine erste Gentherapie zur Verfügung.

Bisher bestand die Therapie der Hämophilie darin, den angeborenen Defekt der Blutgerinnung vorübergehend auszugleichen. Dieser Ausgleich erfolgte durch die Gabe von Faktor VIII-Konzentraten oder von einem Antikörper, der die Funktion des Faktors VIII im Körper übernimmt.

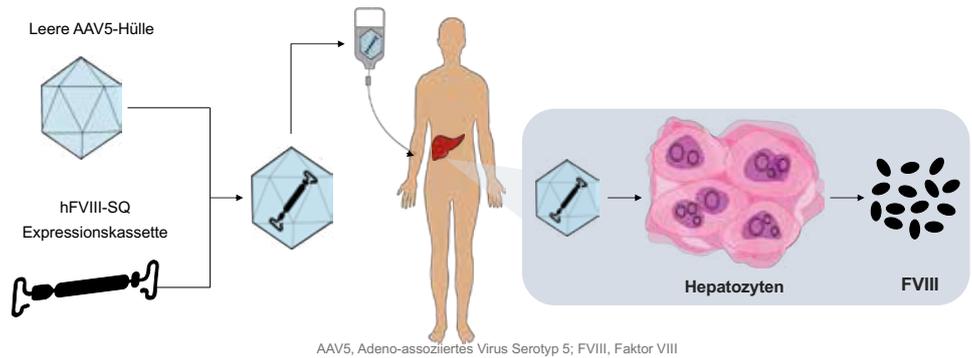
Die Gentherapie folgt einem völlig neuen Ansatz, indem sie den Patienten ermöglicht, den



Dr. med. Saskia Gottstein

Gentherapie- Prinzip (Transduktion)

- rekombinanter AAV5-Vektor mit humanem B-Domänen-deletierten FVIII-Gen (AAV5-hFVIII-SQ)
- ermöglicht endogene hepatische FVIII-Produktion



AAV5, Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5; FVIII, Faktor VIII

Rangarajan S, et al. N Engl J Med. 2017;377(26):2519-2530; Pasi KJ, et al. N Engl J Med. 2020;382(1):29-40; Pasi KJ, et al. Haemophilia. 2022;27(6):947-56

Abb. 1

fehlenden Faktor in der eigenen Leber zu produzieren. Im idealen Fall wird der Patient dadurch unabhängig von der kontinuierlichen Medikamentengabe, die bei den bisherigen Therapien erforderlich ist.

Bei der Gentherapie für die Hämophilie A mit Valoctocogen Roxaparvec handelt es sich um eine In-vivo-Transduktion. Die Produktion des Gerinnungsfaktors in der Leber des Patienten wird dadurch erreicht, dass als Ersatz für die fehlende Erbinformation der genetische Code neu in die Leberzelle übertragen wird (Abb. 1). Bei der Gentherapie werden intakte Gene für die Produktion von defizienten Gerinnungsfaktoren in die Leberzellen des Patienten eingeschleust. Dabei wird in eine Virushülle eines nichtpathogenen Adeno-assoziierten Virus (AAV5-Kapsid) die cDNA des humanen FVIII-Gens ohne dessen B-Domäne (hFVIII-SQ-Expressionskassette) eingebracht.

Voraussetzung für die Therapie sind die Diagnose schwere Hämophilie A, die Abwesenheit von Hemmkörpern gegen Faktor VIII, die Abwesenheit einer Lebererkrankung und von Antikörpern gegen Adeno-assoziierten Virus 5 (AAV5) und die Volljährigkeit des Patienten.

In der Zulassungsstudie wurden 134 Patienten mit Valoctocogen Roxaparvec behandelt. Inzwischen liegen für 130 Patienten die Daten zum Behandlungsergebnis nach 4 Jahren vor:

Mehr als 80% der Patienten hatten in Jahr 1 und 2 nach der Gentherapie keine einzige behandlungsbedürftige Blutung und mehr als 70% in Jahr 3 und 4. Mehr als die Hälfte der Patienten (54,5%) hatten in den gesamten 4 Jahren keine behandlungsbedürftigen Blutungen.

Die praktische Durchführung der Gentherapie unterscheidet sich erheblich von anderen Therapien: Während die Faktor VIII-Substitution überwiegend durch den Patienten selbst in Form der sogenannten Heimselbstbehandlung stattfindet, handelt es sich bei Valoctocogen Roxaparvec und eine einmalige Infusion, die im spezialisierten

Hämophiliezentrum ambulant verabreicht wird. Die Infusion dauert nur wenige Stunden. Deutlich mehr Zeit wird für die Vorbereitung und die Verlaufskontrolle benötigt: Vor der Therapie sind mehrere, ausführliche Aufklärungsgespräche und Blutuntersuchungen sowie ggf. bildgebende Verfahren zum Ausschluss einer Lebererkrankung erforderlich. Um überhaupt für die Gentherapie in Frage zu kommen, darf der Patient keinen Hemmkörper gegen Faktor VIII aufweisen und keine Antikörper gegen den Virusvektor, das AAV5-Virus. Sollte ein AAV5-Antikörper vorliegen, kann die Transduktion und damit die Faktor VIII-Synthese beeinträchtigt sein. Vor der Gentherapie ist eine Untersuchung beim Leberspezialisten obligat. Weiterhin sollte mit der Krankenkasse die Kostenübernahme geklärt werden.

Fallbeispiel

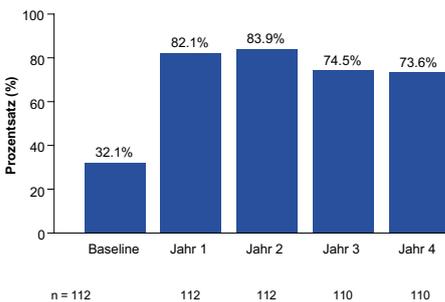
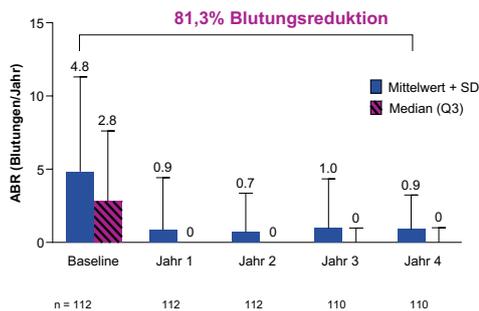
Ich berichte von einem Patienten mit schwerer Hämophilie, der sich nach verschiedenen Therapien schließlich für die Gentherapie entschieden hat und erfolgreich behandelt werden konnte. Der Patient ist aktuell 42 Jahre alt und schon seit dem 21. Lebensjahr in kontinuierlicher Behandlung in unserem Hämophiliezentrum. Die schwere Hämophilie A, also der angeborene komplette Mangel des Gerinnungsfaktors VIII, wurde diagnostiziert als der Patient 2 Jahre alt war und das erste Mal eine Blutung in ein Gelenk zeigte. Diese Art der Blutung ist für die Hämophilie A typisch und gefürchtet, weil sie bleibende Gelenkschäden hinterlassen kann. Unser Patient erhielt ab diesem Zeitpunkt bei Blutungen ein gemischtes Gerinnungsfaktor-Konzentrat, das damals verfügbar war. Seit dem 5. Lebensjahr wurde das Kryopräzipitat regelmäßig als Blutungsprophylaxe verabreicht. Die Mutter erlernte die Injektionstechnik und übernahm die Behandlung in Form der sogenannten „Heimselbsttherapie“. Mit zunehmendem Alter konnte der Junge die Injektionen selbst durchführen. Für die damalige Zeit war dieses Ma-

Reduktion der behandelten Blutungen über 4 Jahre beibehalten

Rollover- Kohorte

ABR für behandelte Blutungen sank >80% bis Jahr 4

Im Jahr 4 hatten >70 % der Teilnehmer keine behandlungsbedürftigen Blutungen



Fehlende Daten wurden nicht imputiert.
ABR, annualisierte Blutungsrate; Q, Quartil; SD, Standardabweichung.

Abb. 2

1. Andrew D Leavitt et al., vorgestellt auf dem Thrombosis & Hemostasis Summit of North America 2024

nagement eine moderne Hämophilie-Therapie, die hohe Anforderungen an die Patienten und die betreuenden Personen stellte. In den folgenden Jahren wurde die Therapie durch die Umstellung zunächst auf ein reines Faktor VIII-Konzentrat, welches weiterhin aus Blutspenden stammte, und schließlich auf ein rekombinant hergestelltes Faktor VIII-Konzentrat weiter verbessert. Diese mussten mehrfach pro Woche infundiert werden. Die Therapie konnte schwere Blutungen verhindern und wurde gut vertragen. Kleinere Blutungen und auch Gelenksbeschwerden traten dennoch auf. 2021 wurde auf die subkutane Prophylaxe mit dem Antikörper Emicizumab umgestellt. Diese war in der Durchführung eine deutliche Erleichterung, aber auch unter Antikörpertherapie war der Patient nicht vollständig frei von Blutungen. Als er sich im Jahr 2022 zu einer Routinekontrolle vorstellte, hatte er von der Zulassung des ersten Gentherapeutikums für die Hämophilie A (Valoctogene Roxaparvovec) erfahren.

Der Patient bekundete Interesse an der Gentherapie. Nach einem ersten Beratungsgespräch wurde zunächst eine Blutuntersuchung auf Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus 5 durchgeführt. Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus 5 sind häufig, weil im Alltag Infektionen mit diesem Virus nicht ungewöhnlich sind und als typische „Erkältungsinfekte“ nicht weiter diagnostiziert oder behandelt werden. Die Patienten, die diese Antikörper bereits vor der Therapie entwickelt haben, können nicht mit Valoctocogen Roxaparvovec behandelt werden. Nach detaillierter Information in mehreren Gesprächen und ausreichender Bedenkzeit entschied sich unser Patient für die Gentherapie.

Der Patient erhielt die Infusion bei uns im Hämophiliezentrum Anfang November 2023. Wenige Tage danach traten kurzzeitig leichte Grippe-ähnliche Beschwerden auf. In den darauffolgenden wöchentlichen Laborkontrollen zeigte sich ein stetiger Anstieg der Faktor VIII-Aktivität im Blut. Seit An-

fang 2024 liegt die Faktor VIII-Aktivität unseres Patienten im Normbereich bzw. sogar darüber. Damit ist zu erwarten, dass die Blutgerinnung nach der Gentherapie normal funktioniert und der Patient keine Medikamente mehr benötigt. Im ersten halben Jahr nach der Behandlung musste der Patient wöchentlich im Hämophiliezentrum vorstellig werden, für die zweite Jahreshälfte sind nur noch monatliche Kontrollen geplant. Neben dem sehr guten Faktor VIII-Anstieg zeigen die Nachsorge-Untersuchungen bisher keine Veränderungen der Leberwerte, so dass keine Steroid-Therapie erforderlich wurde. Die Gentherapie hat bei diesem Patienten in den ersten 8 Monaten eine gute Wirksamkeit gezeigt. Blutungsereignisse sind nicht mehr aufgetreten. Der Patient berichtet, dass er einen Zugewinn an Lebensqualität und insgesamt ein neues Lebensgefühl empfindet.

Ausblick

Bei allem, was wir bisher über die Gentherapie wissen, ist es sehr wahrscheinlich, dass der Patient mindestens einige Jahre lang keine zusätzlichen Faktor VIII-Injektionen benötigen wird. Die Angst vor spontanen und schmerzhaften Blutungen entfällt, ebenso wie das Abhängigkeitsgefühl und die logistischen Einschränkungen, die bisher mit der regelmäßigen Verabreichung der speziellen, kostspieligen und empfindlichen Medikamente einhergingen. Auch in der Zulassungsstudie konnte dieser Benefit an Lebensqualität durch die Gentherapie gezeigt werden. Die Behandlungsgeschichte dieses Patienten spiegelt die Innovation in der Medizin beeindruckend wider. Aus meiner Sicht ist es bedauerlich, dass noch nicht mehr Patienten von der Gentherapie profitieren konnten. Grund dafür ist unter anderem, dass die Kostenfrage zwischen Hersteller und Kostenträgern noch nicht endgültig geklärt ist. Es bleibt abzuwarten, ob die in naher Zukunft zu erwartenden Zulassungen weiterer Gentherapien hier eine Lösung befördern.

Informationen

■ Dr. med. Saskia Gottstein
Klinik für Innere Medizin
Angiologie und Hämostaseologie
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49
10249 Berlin-Friedrichshain
www.vivantes.de

Pressemitteilung

Das Biotechnologieunternehmen BioMarin und der Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-SV) haben sich auf einen Erstattungsbeitrag für die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparovec (ROCTAVIAN®) geeinigt. ROCTAVIAN® ist die erste zugelassene Gentherapie in der Indikation Hämophilie A, die aufgrund einer positiven Bewertung seit Dezember 2023 von allen gesetzlichen Krankenkassen getragen wird.

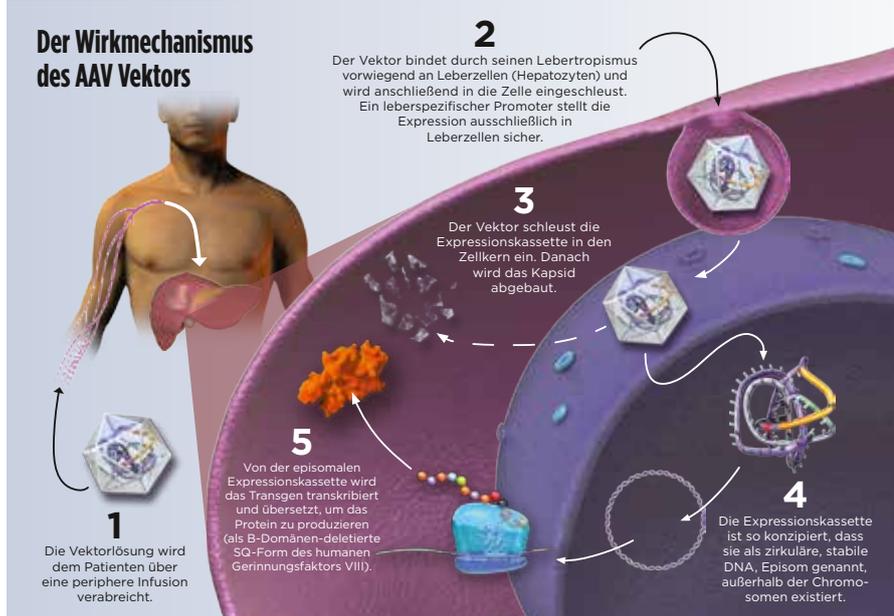
Die Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal vererbte Blutgerinnungsstörung, die von einem Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) gekennzeichnet ist. Betroffene, die an einer schweren Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität < 1 IE/dL) leiden, zeigen Spontanblutungen in Gewebe und Gelenke, was u. a. mit einer eingeschränkten Mobilität einhergeht. Ursächlich sind Mutationen im F8-Gen. Die Blutgerinnungsstörung ist bei den meisten Patienten mit erheblichen Schmerzen, einer insgesamt eingeschränkten Lebensqualität und regelmäßigen Arztterminen und/oder Klinikaufenthalten verbunden. Die konventionelle Behandlung der Hämophilie besteht in einer dauerhaften intravenösen Substitution prophylaktischer FVIII-Präparate. Die Dauerbehandlung wird jedoch von vielen Patienten als belastend und zeitaufwendig beschrieben, was sich negativ auf die Adhärenz auswirken kann.

Zulassung für die erste Gentherapie in der Indikation Hämophilie A

Im August 2022 erfolgte die offizielle Zulassung für Valoctocogen Roxaparovec durch die Europäische Arzneimittel-Agentur für erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel), die in ihrer Vorgeschichte keine Faktor VIII(FVIII)-Inhibitoren aufwiesen und bei denen keine Antikörper gegen das Adeno-assoziierte Virus vom Serotyp 5 (AAV5) nachgewiesen wurden. Die Gentherapie mit Valoctocogen Roxaparovec basiert auf der Verwendung eines Adeno-assoziierten Virus vom Serotyp 5 (AAV5), der ein Transgen der B-Domäne des humanen Blutgerinnungsfaktors VIII (FVIII) enthält (Abb.). Dieses wurde unter einen leberspezifischen Promotor gestellt, so dass die Leber nach Aufnahme des Transgens eigenständig FVIII produzieren kann. Die Gentherapie bedeutet für Hämophilie A-Patienten eine langanhaltende, körpereigene FVIII-Aktivität.

In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten schnell und gut auf die gentherapeutische Behandlung anspricht. In der für die Zulassung von ROCTAVIAN® relevanten Phase-3-Studie GENE8-1 stieg die FVIII-Aktivität innerhalb des ersten Jahres nach der Behandlung signifikant an, womit der primäre Endpunkt erreicht wurde. Aufgrund der Weiterführung der Studie liegen inzwischen Langzeitdaten von bis zu 3 Jahren vor. Diese zeigen, dass die Gentherapie ihre Wirksamkeit über mindestens 3 Jahre beibehält, so dass behandlungsbedürftige Blutungen im dritten Jahr noch um 80 % gegenüber dem Ausgangswert der Prophylaxe-

Der Wirkmechanismus des AAV Vektors



Vergleichsgruppe (annualisierte Blutungsrate 1,0) reduziert waren, 73 % der Patienten auch in Jahr 3 keine behandlungsbedürftigen Blutungen hatten und 92 % der Teilnehmer zum Ende des dritten Jahres noch immer ohne regelmäßige Prophylaxe auskamen. Da die Gentherapie mit einer vorübergehenden Leberreaktion verbunden ist, traten als Nebenwirkung vor allem erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT)-Werte auf, die mit Kortikosteroiden erfolgreich behandelt werden konnten.

Die Gentherapie für Hämophilie A, die als einmalige Infusion verabreicht wird, kann nicht nur eine langanhaltende, körpereigene FVIII-Aktivität ohne regelmäßige Prophylaxe ermöglichen, sondern könnte auch eine kosteneffiziente Alternative zu den herkömmlichen Therapien darstellen.

Ergebnisbasiertes Kohortenmodell

Beim Erstattungsbeitrag wurden der angemessene Zusatznutzen, die Neuartigkeit und die Langzeiteffekte der Therapie berücksichtigt. Geeinigt haben sich BioMarin und der GKV-SV auf ein ergebnisbasiertes prospektives Kohortenmodell. Das Modell sieht eine turnusmäßige Anpassung des Erstattungsbeitrags vor, welche neben den Ergebnissen der Zulassungsstudie auf der Dokumentation des Deutschen Hämophilieregisters im Paul-Ehrlich-Institut basiert. Mit diesem kontrollierten Vorgehen kann ein ergebnisbasierter Erstattungsbeitrag nachvollziehbar und gut umsetzbar berechnet werden. Jeff Ajer, Chief Commercial Officer von BioMarin, sieht das Ergebnis der Verhandlungen positiv und im Sinne betroffener Patienten: „Wir freuen uns, dass wir mit dem GKV-SV, der für die Krankenversicherung von etwa 90 % der deutschen Bevölkerung zuständig ist, eine Einigung über den Erstattungsbeitrag für ROCTAVIAN® erzielt haben. Dieser wichtige Fortschritt wird erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A in Deutschland, die der Indikationsbeschreibung entsprechen, den Zugang zu ROCTAVIAN® erleichtern. Dies ist für die Hämophiliegemeinschaft von großer Bedeutung.“

Chancen auf ein Leben ohne Prophylaxe

Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A bietet die Gentherapie zum gegenwärtigen Zeitpunkt eine große Chance auf ein Leben ohne regelmäßige Prophylaxe und mit einem konsistenteren Schutz bei geringerem Behandlungsaufwand. Bereits im ersten Jahr nach der Behandlung zeigt sich eine signifikante und klinisch bedeutsame Erhöhung der Lebensqualität von betroffenen Patienten, die über mehrere Jahre aufrechterhalten werden kann.

Informationen

■ www.biomarin.eu
www.gkv-spitzenverband.de
www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html

Was sich hinter Vitiligo verbergen kann

Somatische und psychische Komorbidität

Bei der Vitiligo kommt es zur Zerstörung der pigmentbildenden Zellen in der Haut. Mit der Dermatose können relevante somatische und psychische Begleiterkrankungen einhergehen. Kenntnis der mit Vitiligo assoziierten Erkrankungen, deren Screening und frühzeitige Diagnose bilden hierbei Eckpfeiler eines holistischen interdisziplinären Therapiemanagements.

Einleitung

Vitiligo ist eine häufige und erworbene Erkrankung des Pigmentsystems der Haut. Die weitaus häufigste Form der Vitiligo bildet die nicht segmentale Vitiligo (NSV). Die NSV zeigt sich durch symmetrisch verteilte weiße Flecken, vorzugsweise im Gesicht periorifizial an den Streckseiten der Extremitäten, in den Achseln sowie an den Akren. Ein Befall der Schleimhäute (Lippen- und Anogenitalbereich) sowie der Haare (Leukotrichie) kann vorkommen (Böhm et al. 2022). Schon der oftmals generalisierte Befall der Haut (sog. Vitiligo vulgaris), der unvorhersehbare und üblicherweise progressive und rezidivfreudige Verlauf weisen auf eine systemische Entzündungserkrankung der NSV und nicht auf ein zeitlich begrenztes lokales Geschehen wie bei der segmentalen Vitiligo (SV) hin. Unterstützt wird dieses Konzept durch Fortschritte im immunpathologischen Verständnis der NSV. Inzwischen wird die NSV mittlerweile übereinstimmend als CD8+T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung mit einer komplexen genetischen Prädisposition definiert, wobei intrinsische und metabolische Störungen der Pigmentzellen, veränderte Entzündungsreaktionen und exogene Triggerfaktoren eine zusätzliche Rolle bei der Krankheitsentstehung spielen (Frisoli et al. 2020). Diese Erkenntnisse haben zuletzt zur ersten spezifischen Behandlung der NSV - in Form einer topischen Therapie mit dem Januskinase (JAK)1/2-Hemmer Ruxolitinib - beigetragen (Rosmarin et al. 2022). Eine Reihe multizentrischer klinischer Studien überprüft bei ausgedehnter NSV aktuell den Therapieansatz oral verabreichter JAK-Hemmer, um dieser systemischen Entzündungserkrankung gerecht zu werden. Wie bei anderen generalisierten chronischen Dermatosen (z. B. Psoriasis vulgaris oder atopische Dermatitis) zeigen epidemiologische Studien der letzten Jahre übereinstimmend die Assoziation der Vitiligo mit einer Reihe somatischer und psychischer Erkrankungen (siehe Abb. 1 und Abb. 2).

Autoimmunerkrankungen als häufige Komorbiditäten

Mehrere große genomweite Assoziationsstudien haben gezeigt, dass bei der NSV nicht nur die Mehrzahl der Empfänglichkeitsgene Komponenten der Immunregulierung umfasst, sondern, dass diese Gene auch bei anderen Autoimmunerkrankungen

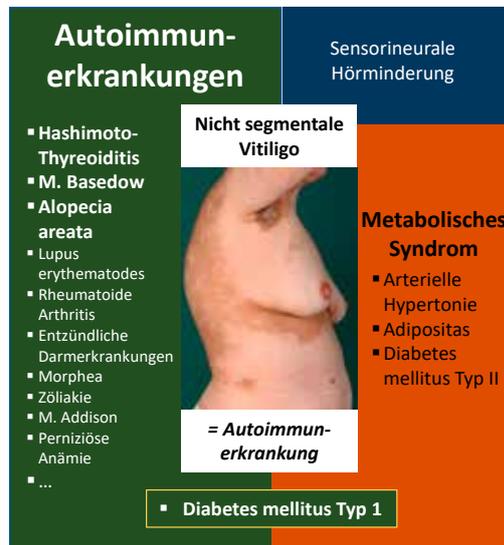


Abbildung 1: Assoziierte somatische Erkrankungen bei Vitiligo

mutiert sind. Hierzu gehören bestimmte HLA Klasse I- und II-Loci, ferner PTPN22, CTLA4 und IL2RA (Seneschal et al. 2019). Diese Loci vermitteln daher nicht nur eine Krankheitsempfänglichkeit für Vitiligo, sondern auch für Diabetes Typ I, Schilddrüsenerkrankungen, rheumatoide Arthritis, Alopecia areata (kreisrunder Haarausfall), den systemischen Lupus erythematoses (Schmetterlingsflechte) und entzündliche Darmerkrankungen. Andere Empfänglichkeitsgene der NSV werden mit der Zöliakie, Psoriasis vulgaris, dem Morbus Addison und der atopischen Dermatitis geteilt. In den weiter unten besprochenen epidemiologischen Studien zur somatischen Komorbidität wurde nicht immer zwischen NSV und SV differenziert. Wie oben erwähnt, macht jedoch der autoimmun vermittelte erste Subtyp der Vitiligo bei all diesen Untersuchungen den überwiegenden Anteil aller Vitiligofälle aus.

Eine Studie aus den USA an 1098 Patienten und 10-jährigem Follow-up zeigte bereits vor einigen Jahren, dass nahezu 20% aller von Vitiligo Betroffenen mindestens eine weitere Autoimmunerkrankung haben oder im Verlauf entwickeln (Gill et al. 2016). Die am häufigsten mit Vitiligo assoziierten Autoimmunerkrankungen waren hierbei Autoimmunthyreopathien (Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow) mit einer Frequenz von 12,3% (und 15-fach erhöhter Prävalenz gegenüber der Allgemeinbevölkerung) sowie Alopecia areata mit 3,8%. Die Ergebnisse bestätigten vorangegangene



Prof. Dr. med. Markus Böhm



PD Dr. Rachel Sommer

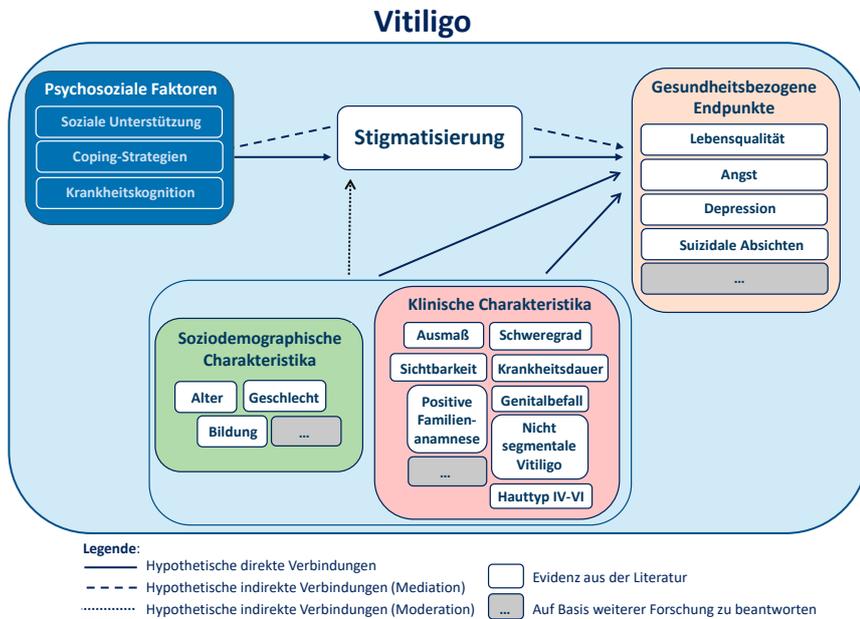


Abbildung 2:
Zusammenhänge psychosozialer Variablen bei Vitiligo

Untersuchungen aus England und den USA, wohingegen Studien aus dem asiatischen Raum weniger hohe Prävalenzraten berichteten. Eine aktuelle Metaanalyse von 37 Studien ergab zuletzt Prävalenzraten mit einer gepoolten Odds Ratio (OR) von 3,93 (95% Confidence Interval, CI: 2,23-6,93) für Schilddrüsenerkrankungen, von 5,88 (95% CI: 2,68-12,89) für autoimmune Thyreopathien, von 3,38 (95% CI: 2,97-4,96) für Thyroidea Peroxidase-(TPO)-Antikörper und von 3,51 (95% CI: 2,35-5,26) für Thyroglobulin (TG)-Antikörper (Fan et al. 2018). Die Prävalenz von Thyreopathien und TPO-Antikörpern war bei Patienten mit NSV signifikant höher als bei Patienten mit SV und zeigte interessanterweise auch eine Abhängigkeit von der Ausdehnung der NSV. In manchen Fällen kann die NSV Teilkomponente autoimmun polyglandulärer Syndrome (APS) sein. Hier dürfte das APS Typ 3 und Typ 4 wahrscheinlich am häufigsten sein. Unabhängig von der Schwere der Erkrankung, des Hauttypus und der Ethnie sollte bei betroffenen Patienten mit NSV immer bei Diagnosestellung und einmal pro Jahr das Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH), TPO- und TG-Antikörper sowie Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper im Blut bestimmt werden. Bei anamnestischen oder klinischen Hinweisen auf eine zusätzliche Autoimmunerkrankung ist eine weiterführende Diagnostik indiziert, routinemäßiges breites Screening auf Autoantikörper wird aber nicht empfohlen (Böhm et al. 2022; van Geel et al. 2023).

Vitiligo und Komponenten des metabolischen Syndroms

Neue epidemiologische Studien unterstreichen zudem einen Zusammenhang zwischen Vitiligo und Komponenten des metabolischen Syndroms. Eine systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse von 9 Fallkontrollstudien an insgesamt 15.657 Patienten ergab interessanterweise sowohl eine Assoziation von Vitiligo mit dem autoimmunvermittelten Diabetes mellitus Typ I (gepoolte OR:

2,90; 95% CI: 1,53-5,48; P=0.001) als auch mit dem Diabetes mellitus Typ II (gepoolte OR: 2,37; 95% CI: 1,71-3,28; P<0.001) (Chang et al. 2019). Diese Ergebnisse konnten kürzlich durch eine weitere Metaanalyse zur Komorbidität von Komponenten des metabolischen Syndroms bekräftigt werden. Bei den 30 analysierten Studien (insgesamt 28.325 Patienten mit Vitiligo) ergaben sich signifikante Assoziationen mit Diabetes mellitus (gepoolte OR: 3.30; 95% CI: 2,10-5,17) und Adipositas (gepoolte OR: 2,08; 95% CI: 1,40-3,11). Die gepoolte Prävalenz von arterieller Hypertonie lag bei den Patienten mit Vitiligo bei 19% (95 % CI: 2,0%-36,0%) (Kang et al. 2022). Bei klinischem Verdacht auf ein metabolisches Syndrom sollte daher bei Patienten mit Vitiligo eine Screening-Diagnostik mittels Blutdruckmessung, Bestimmung des Hb_{1c}-Wertes oder der Nüchtern-Glukose veranlasst werden.

Gleichgewichts- und Gehörsinn

Melanozyten befinden sich nicht nur in der menschlichen Epidermis, sondern erfüllen auch extrakutan weitere biologische Funktionen. Im Innenohr wird Melanozyten eine funktionelle Rolle beim Gleichgewichts- und Gehörsinn zugeschrieben, was in erster Linie mit der Regulation des Elektrolythaushalts an Plasmamembranen korreliert. Bis vor kurzem war eine mögliche Beeinträchtigung des Gleichgewichts- und Gehörsinns bei der Vitiligo jedoch eher auf kasuistische Mitteilungen oder pathophysiologische Überlegungen begrenzt. Zwei epidemiologische Studien aus Brasilien und Taiwan zeigten nun signifikant erhöhte Raten sensorineuraler Hörminderung bei Patienten mit Vitiligo (Marchioro et al. 2022; Li et al. 2022). In der umfangreichen taiwanesischen Studie mit 12.048 Patienten und 52.192 Kontrollen ergab sich ein 2,2-fach erhöhtes Risiko, an dieser Hörstörung zu erkranken. Da höheres Alter und Komponenten des metabolischen Syndroms auch Risikofaktoren für eine sensorineurale Hörminderung darstellen, scheint es ratsam, insbesondere ältere Patienten mit Vitiligo auf diese Komorbidität zu screenen.

Psychosoziale Belastungen

Häufig ist die Erkrankung mit einer Stigmatisierung verbunden. Stigmatisierung ist ein Prozess, bei dem bestimmte Personen oder Gruppen aufgrund von Merkmalen, die als abweichend von der Norm wahrgenommen werden, negativ bewertet und/oder ausgegrenzt werden. Grundsätzlich kann dabei zwischen sozialer und Selbststigmatisierung unterschieden werden. Soziale Stigmatisierung bezieht sich auf die negativen Einstellungen, Vorurteile und diskriminierenden Verhaltensweisen, die eine Gesellschaft oder Gruppe gegenüber Individuen oder Gruppen mit bestimmten Merkmalen zeigt (Link und Phelan 2001). Diese Form der Stigmatisierung kann zu sozialer Isolation, Diskriminierung und Benachteiligung in verschiedenen Le-

bensbereichen führen. Selbststigmatisierung tritt auf, wenn betroffene Personen die negativen gesellschaftlichen Stereotype und Vorurteile internalisieren und auf sich selbst anwenden.

Aktuelle Daten zeigen, dass die erlebte Stigmatisierung eine der häufigsten berichteten psychosozialen Belastungen für Menschen mit Vitiligo darstellt (Ezzedine et al. 2021). Daten aus Deutschland legen nahe, dass Frauen häufiger betroffen sind als Männer und dass der Befall sichtbarer Körperareale einen signifikanten Einfluss auf das Erleben hat. So berichten Frauen mit Vitiligo (erfasst mit dem Fragebogen zum Erleben von Hautbeschwerden; Questionnaire on Experience with Skin Complaints) sich häufiger zurückzuziehen als Männer. Auch der Befall sichtbarer Areale ist mit sozialem Rückzug und einem verminderten Selbstwertgefühl assoziiert (Krüger und Schallreuter 2015). Auffallend ist jedoch, dass keine der Studien validierte Fragebögen zur Erfassung der Stigmatisierung einsetzt, sondern ausschließlich damit verwandte Konstrukte wie beispielsweise das Selbstwertgefühl misst, und keine explizite Unterscheidung zwischen sozialer und Selbststigmatisierung erfolgt. Somit existieren nur unzureichend belastbare Daten für Deutschland.

Psychische Komorbidität (Abb.)

Die psychischen Auswirkungen von Stigmatisierung können erheblich sein. Angst und Depression sind zwei der häufigsten psychischen Komorbiditäten bei Menschen mit Vitiligo (Ezzedine et al. 2021). Angststörungen äußern sich durch übermäßige Sorgen, Panikattacken und ein anhaltendes Gefühl der Bedrohung. Depressionen sind durch anhaltende Niedergeschlagenheit, Interessenverlust und verminderte Energie gekennzeichnet. Beide Zustände können die Lebensqualität der Betroffenen stark beeinträchtigen und sind oft miteinander verbunden (Germain et al. 2021). Weitere relevante psychische Komorbiditäten sind Anpassungsstörungen, Suizidalität, Schlafstörungen, Zwangsstörungen und somatoforme Störungen. Auch intrapersonelle Belastungen wie ein vermindertes Selbstwertgefühl, Aggression und ungünstige Bewältigungsstrategien wie Vermeidungsverhalten konnten gezeigt werden (Ezzedine et al. 2021; Wang et al. 2018; Liu et al. 2021). Hinsichtlich der psychischen Komorbiditäten in Deutschland ist die Datenlage heterogen. Es liegen Daten zu Angst, depressiven Symptomen, Anpassungsstörungen, Vermeidungsverhalten, Selbstwertgefühl, emotionaler Beeinträchtigung und Aggression vor. Während eine erhöhte Prävalenz von Angststörungen bei Menschen mit Vitiligo im Vergleich zu gesunden Personen belegt werden konnte (21,9% versus 4,4%; $p = 0,04$) (Krüger und Schallreuter 2015), sind die Daten zur Depression weniger belastbar. Gemessen mit dem Adjustment to Chronic Skin Disorder Questionnaire konnten signifikant höhere Werte in der Skala „ängstlich-depressiv“ im Vergleich zu gesunden Personen gezeigt werden

(20,8% versus 17,4%, $p = 0,01$). Gemessen mit dem Depressions-spezifischen Instrument Beck Depressions-Inventar konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Betroffenen und gesunden Kontrollen belegt werden. Verschiedene Prädiktoren der psychischen Komorbidität konnten bereits identifiziert werden. Zu den klinischen Prädiktoren gehören eine längere Krankheitsdauer, sichtbare Areale, Befall im Genitalbereich, eine Krankheitsdauer über fünf Jahre, Hauttyp IV-VI, nicht-segmentale Vitiligo und eine positive Familienanamnese (Ezzedine et al. 2021; Wang et al. 2018). Hinsichtlich der Soziodemographie konnten folgende Prädiktoren erfasst werden: Das weibliche Geschlecht, jüngeres Alter sowie ein niedriger Bildungsstatus (Wang et al. 2018; Liu et al. 2021). Nicht zuletzt für Deutschland variiert die berichtete Prävalenz der psychischen Komorbidität zum Teil stark. Auch liegen für Deutschland keine Daten zu klinisch diagnostizierten Angststörungen und Depression vor. Die Datenlage ist somit unzureichend und erfordert eine evidenzbasierte Erfassung der psychosozialen Krankheitslast, um diese differenziert bewerten zu können.

Screening als wichtigste Maßnahme für eine frühzeitige Diagnose

Ein wichtiger Schritt zur Verbesserung der Versorgung von Patienten mit Vitiligo ist daher auch das frühzeitige Screening auf psychische Komorbiditäten in der Routineversorgung (Böhm, Sommer et al./im Druck). Dies könnte durch die Integration von standardisierten Fragebögen zur psychischen Gesundheit wie dem Fragebogen zur generalisierten Angststörung (GAD) oder dem Gesundheitsfragebogen für Patienten zur Erfassung der Depression (PHQ) in die reguläre Patientenbetreuung erleichtert werden. Erfreulicherweise liegt inzwischen ein umfassend validiertes und bereits in mehrere Sprachen übersetztes Instrument zur Erfassung der hautspezifischen Stigmatisierung vor, der PUSH-D Fragebogen (Ezzedine et al. 2022). Dieser ist für den Einsatz bei verschiedenen Hauterkrankungen, einschließlich der Vitiligo, validiert. Der PUSH-D Fragebogen ist mit insgesamt 17 Items schnell auszufüllen und somit für die Routineversorgung tauglich. Zusätzlich erfasst der PUSH-D soziale und Selbststigmatisierung. Erste Daten spezifisch für die Vitiligo konnten zeigen, dass ein Fitzpatrick-Hauttyp IV-VI, schwerwiegende Gesichtsbeteiligung (hoher Selbsteinschätzungs-Vitiligo-Extentscore für das Gesicht) und Depression (hoher Wert im Patient Health Questionnaire-9) positiv mit einem höheren Stigmatisierungswert assoziiert waren (Fakih et al. 2024).

Ein solcher holistischer, personenzentrierter Ansatz erfordert eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Dermatologen, Psychologen und anderen Gesundheitsdienstleistern und kann die Lebensqualität betroffener Patienten nachhaltig verbessern.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Markus Böhm
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Münster
Von-Esmarch-Str. 58
48149 Münster
www.ukm.de/kliniken/hautklinik

■ PD Dr. Rachel Sommer
Institut für Versorgungsforschung
in der Dermatologie und bei
Pflegerberufen
Universitätsklinikum Hamburg-
Eppendorf Hamburg
Martinistraße 52
20246 Hamburg
www.uke.de

Invasive Pilzinfektionen – die unterschätzte Gefahr

Pilze siedeln sich bevorzugt auf der Haut, im Darmtrakt und in der Genitalregion an, können aber unter bestimmten Umständen und bei disponierten Patienten in die Blutbahn gelangen und schwerwiegende systemische Mykosen initiieren. Die Sterblichkeit insbesondere bei Candida-Blutstrominfektion ist hoch und liegt global mit knapp einer Million Todesfällen mit aktuell 1,5 Millionen Erkrankungen bei über 60 %². In Europa ist die Sterblichkeit etwas geringer, liegt aber immer noch bei knapp 40 %³. Von entscheidender Bedeutung ist der schnelle Erregernachweis, um eine adäquate und unter Umständen lebensrettende Therapie einleiten zu können.

Einleitung

Die globale Prävalenz von Menschen mit Haut- und/oder Nagelpilz-Infektionen wurde im Jahre 2017 auf über 1 Milliarde und die von Genitalmykosen auf über 100 Millionen geschätzt. Für einen Großteil der Pilzkrankungen sind die Gattungen der Aspergillen (Schimmelpilze) und die der Candida-Gruppe (Hefepilze) verantwortlich. Die Gattung der Hefepilze umfasst rund 200 Arten, von denen einige humanpathogen sind. Führend ist mit 2 Millionen Erkrankungen/Jahr die orale Candida-Infektion, gefolgt von 1,3 Millionen Fällen einer ösophagealen Candidose und 750.000 Fällen der invasiven Candidose¹ – einer verheerenden Blutstrominfektion, die auch innere Organe betreffen kann. Die Daten einer aktuellen Metaanalyse aus dem Jahr 2023² zeigen deutlich höhere Zahlen: Jedes Jahr erkranken 6,5 Millionen Menschen weltweit an einer Pilzinfektion, 3,8 Millionen Infizierte überleben sie nicht.

Patienten mit bestimmten immunologischen oder onkologischen Vorerkrankungen sind besonders anfällig für Mykosen. Über die Atemwege, bei operativen Eingriffen oder über liegende Katheter können die Pilzerreger ins Blut gelangen und lebensbedrohliche Infektionen hervorrufen.

Risikofaktoren für Pilzinfektionen

- Granulozyten-Funktionsstörung
- „Schwere“ Immunsuppression
- Knochenmarkstransplantation / Neutropenie über mind. 3 Wochen
- Hämatologische Malignome
- Systemische Steroidtherapie
- Virale oder bakterielle systemische Infektionen (z. B. HIV, Tuberkulose, SARS-COV2)
- Marasmus / Kachexie
- Langandauernde Intensivtherapie

Candida-Infektionen

Die Candida-Gruppe besteht aus 200 bekannten Spezies. 30 davon sind humanpathogen. 95 % der Infektionen werden durch 5 Spezies verursacht⁴ (Tab. 1).



Dr. med. Jakob Schröder

Tabelle 1: Häufigkeit von Candida-Spezies

Spezies	Häufigkeit [%] (modifiziert nach Guinea 2014 ⁴)
<i>C. albicans</i>	38-70
<i>C. glabrata</i>	8-21
<i>C. parapsilosis</i>	4-25
<i>C. tropicalis</i>	3-13
<i>C. krusei</i>	1-8
<i>C. auris</i>	sporadisch
Andere Spezies	1-9

Candida-Spezies besiedeln ubiquitär Mund- und Darmflora des Menschen. Gleichzeitig sind sie die häufigsten Erreger von Pilzinfektionen beim Menschen. Neben den lästigen, aber primär harmloseren Schleimhautmykosen sind die Candida-Blutstrominfektion (Candidämie) und tiefe Organmykosen gefährliche Krankheitsbilder. Dabei kann fast jedes Organ befallen werden (beispielsweise Knochen, Nieren, Augen und Lunge). Die Infektion hat viele strukturelle Gemeinsamkeiten mit schweren bakteriellen *Staphylokokkus aureus*-Infektionen – insbesondere bei diagnostischen und therapeutischen Grundsätzen. Candida-Infektionen werden gehäuft im Zusammenhang mit langandauernder parenteraler Ernährung, der Therapie mit Breitband-Antibiotika und nach viszeralchirurgischen Eingriffen beobachtet.

Klinisches Bild

Oberflächliche Candida-Infektionen sind oft Blickdiagnosen. Eine ausgedehnte Genital- oder Soorösophagitis ist für den Arzt leicht zu erkennen.

Bei den invasiven Infektionen gestaltet sich die Diagnostik wesentlich schwieriger. Zuerst einmal betreffen invasive Mykosen überwiegend (schwer-) kranke Menschen mit einem in seiner Funktion gestörten Immunsystem. Die Differentialdiagnostik kann auch für Kliniker bisweilen eine Herausforderung bedeuten, da viele typische Symptome wie beispielsweise Fieber, die Zeichen einer funktionierenden Immunabwehr sind, nicht zwingend auftreten.

Bei spezifischen Organmykosen manifestieren sich Auffälligkeiten jeweils am betroffenen Organ (Knochenschmerzen, Nierenfunktionsstörung, Sehstörungen etc.).

Bei der disseminierten Candida-Blutstrominfektion wird es kompliziert, da die Klinik unspezifisch ist. Eine häufig anfangs eingeleitete Antibiotika-Therapie zeigt keinen Erfolg – im Gegenteil, der Zustand des Patienten verschlechtert sich zusehends.

Diagnostik

Der wichtigste und möglicherweise lebensrettende Schritt ist, an eine invasive Candida-Infektion überhaupt zu denken. Zur gezielten Diagnostik stehen mikrobiologische und molekularbiologische Methoden zur Verfügung, wobei letztere immer mehr an Bedeutung gewinnen.

Der Goldstandard ist weiterhin der kulturelle Nachweis mittels Blutkultur. Es sollten mindestens 2 Paar, besser 3 Paar Kulturflaschen aus unterschiedlichen Punktionsstellen entnommen werden. Aus liegenden Gefäßkathetern sollte man ebenfalls Kulturen gewinnen. Die Sensitivität der Blutkultur liegt nur bei etwa 50 %, da die Erregerdichte im Blut gering ist und Schwankungen unterliegt.

Bei negativem Befund und fortbestehendem klinischem Verdacht sollte man erneute Proben in Erwägung ziehen. Geht man von einer Organmykose aus, ist die gezielte Punktion mit histologischem und kulturellem Nachweis im Biopsat indiziert.

Der Nachweis von Candida-Spezies im Blut ist immer eine Therapieindikation und darf niemals als Verunreinigung gewertet werden. Unter Therapie müssen alle 1-2 Tage Blutkulturen angesetzt werden, um die Wirksamkeit der Medikation zu kontrollieren und die Länge der Behandlung festzulegen.

Harnwege können durch Candida-Spezies besiedelt sein, ohne mit Komplikationen einherzugehen. Gleichzeitig kann aber der massenweise Nachweis von Candida im Urin auch Anzeichen einer Blutstrominfektion sein. Hier sollte man wachsam sein und überprüfen, welche Konstellation vorliegen könnte. Blutkulturen erleichtern die Einordnung.

Ein Candida-Nachweis in den Atemwegen ist meistens nicht von klinischer Relevanz, die Candida-Pneumonie ist sehr selten. Auch der Erregernachweis im Stuhl hat keinen Krankheitswert.

Mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR), ein enzymabhängiges Verfahren zur Vervielfältigung bestimmter Gen-Sequenzen innerhalb einer vorliegenden DNA-Kette, ist neben einem relativ schnellen Ergebnis auch eine Spezies-Zuordnung möglich. Weiterhin kann Beta-D-Glukan im Blut bestimmt werden. Dies ist allerdings ein panfugaler Marker, der bei vielen Pilzkrankungen vorkommt. Er eignet sich (bei negativen Blutkulturen) als wertvoller weiterer Baustein zum Ausschluss einer invasiven Pilzinfektion, man sollte den Wert zweimal bestimmen.

Umfelddiagnostik

Bei Nachweis einer Candida-Blutstrominfektion sind weitere Untersuchungen erforderlich. Einerseits geht es darum, die Ausdehnung der

Infektion festzulegen (sind noch (andere) Organe befallen?), andererseits auch die Quelle für die Infektion zu finden (wo ist der Fokus?).

Eine augenärztliche Vorstellung ist sinnvoll, da – mit bis zu 10 % der Fälle relativ häufig – eine Candida-Retinitis auftreten kann. Zudem muss die seltene (<2%), aber schwerwiegende Endophthalmitis ausgeschlossen werden. Mittels transösophagealer Echokardiographie sollte zudem eine mögliche Endokarditis abgeklärt werden. Eine ergänzende Computertomographie (CT) von Thorax und Abdomen zur Umfelddiagnostik ist obligat, um weitere mögliche Organmanifestationen auszuschließen.

Ohne Sanierung des Fokus ist alles therapeutische Bemühen vergeblich. Bei Candida-Infektionen ist bei Intensivpatienten oft ein liegender Gefäßkatheter (z. B. zentraler Venenkatheter oder Dialysekatheter) als Ursache der Infektion auszumachen. Bei postoperativen viszeralchirurgischen Patienten können Anastomosen-Insuffizienzen die Ursache sein. Grundsätzlich sollte jegliches liegendes Fremdmaterial (soweit möglich) entfernt oder gewechselt werden.

Wichtig ist es, eine Katheter-basierte Infektion (der Katheter ist die Infektionsquelle) von einer nicht-Katheter-basierten Infektion (eine Quelle im Körper streut Candida-Erreger, die dann auch im Blut aus dem Katheter nachgewiesen werden) zu unterscheiden. Im ersten Fall wird mit Entfernung des infizierten Katheters auch der Fokus saniert, im zweiten Fall geht die Ursachensuche weiter.

Unterscheiden lässt sich das durch Messung der DTP („differential time to positivity“), bei der die Zeit bis zum Positivwerden der Blutkultur bzw. die Erregerdichte im Vergleich von Kulturen aus dem Katheter zu peripheren Kulturen gemessen wird. Gelingt als Beispiel der Candida-Nachweis in Blut aus einem zentralen Venenkatheter weit schneller als aus anderen Kulturen, ist dieser Katheter sehr wahrscheinlich der Fokus.

Bei viszeralchirurgischen postoperativen Patienten muss zwingend eine erneute Vorstellung zum Ausschluss eines intraabdominellen Fokus erfolgen.

Therapieoptionen (Tab.2)

Die Therapiedauer beträgt 2 Wochen ab erster negativer Blutkultur (daher sind die Kontrollen unter Therapie so wichtig), wenn eine unkomplizierte Blutstrominfektion vorliegt⁶. Die Voraussetzungen dafür sind:

- Sterile Blutkulturen unter Therapie innerhalb 72h
- Fieberfreiheit nach 72h
- Keine Organmanifestationen wie septische Streuherde
- Keine Endokarditis
- Kein Fremdmaterial

Ist auch nur einer dieser Parameter nicht erfüllt, besteht eine komplizierte Blutstrominfektion und die Therapie sollte für mindestens 4 Wochen fortgeführt werden. Die genaue Therapiedauer ist individuell

Tabelle 2: Humanpathogene Candida-Spezies und Therapieoptionen

	Amphotericin B	Fluconazol	Voriconazol	Anidulafungin	Caspofungin	Micafungin	Rezafungin
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida glabrata</i>	S	I/R	IE	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	I/R	I/R	I/R	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	IE	S	S	S	S
<i>Candida krusei</i>	S	R	S	S	S	S	S
<i>Candida auris</i>	I/R	R	(S)/I	S/(I)	S/(I)	S/(I)	S

und richtet sich nach klinischem Ansprechen und Risikoprofil des Patienten.

Einige der verschiedenen humanpathogenen *Candida*-Spezies besitzen typische intrinsische Resistenzen (Tab. 2). Daher kommt der Bestimmung der genauen Spezies eine grosse Bedeutung zu, da die gewählte Therapie ggf. unwirksam sein kann. Erworbene Resistenzen kommen vor, sind aber (noch) selten.

Im Auge behalten müssen wir die relativ neue Spezies *Candida auris*⁷, die eine erhöhte Resistenz gegen verschiedene Antimykotika als auch einige Desinfektionsmittel zeigt. Hier kann es zu einer sekundären Resistenzbildung kommen, zudem sind Mensch-zu-Mensch-Übertragungen beschrieben. Bisher gibt es nur sporadisch Fälle in Deutschland – mit steigender Tendenz⁸.

Die Erstlinien-Therapie einer *Candida*-Blutstrom-Infektion sollte mit einem Antimykotikum aus der Gruppe der Echinokandine erfolgen, diese zeigen bessere Überlebensraten als Polyene oder Azole⁹. Echinokandine führen über eine Produktionshemmung der β -Glucane zur Instabilität der Zellwand und damit Zerstörung der Hefepilze¹⁰. Azole werden bei vorliegenden Resistenzen eingesetzt.

Das Mittel der Wahl ist bis dato Caspofungin intravenös 70mg/kg als Startdosis an Tag 1 gefolgt von 50mg/kg ab Tag 2. Vergleichsstudien von Caspofungin zu Anidulafungin und Micafungin liegen nicht vor.

Bei gewissen Patienten ist im Verlauf eine Oralisierung der Therapie ab dem 5. Tag durch die Umstellung auf ein Azol (sofern sensibel getestet) möglich. Voraussetzungen dafür sind die klinische Besserung und Stabilität, keine vorangegangene Pilz-Prophylaxe mit Azolen und eine uneingeschränkte orale Resorption^{11,12}. Dies ist nicht in jedem Fall möglich, es gibt zunehmende Resistenzen gegen Azole und Verträglichkeit sowie Nebenwirkungen der Azole wie Hepatotoxizität können dagegenstehen.

Das langwirksame und 2023 neu zugelassene Echinokandin Rezafungin¹³ zeigt eine Nicht-Unterlegenheit gegenüber Caspofungin¹⁴. Eine Step-Down-Therapie mit Substanzklassenwechsel ist hier nicht nötig.

Rezafungin – ein neues Echinokandin

Rezafungin ist ein 2023 neu zugelassenes Echinokandin mit langer Halbwertszeit. Die Gabe erfolgt daher einmal wöchentlich¹⁴. Das Präparat ist für Erwachsene zugelassen, für Schwangerschaft und Stillzeit existieren (noch) keine Daten.

Die Therapiedauer einer *Candida*-Blutstrominfektion beträgt mindestens 14 Tage nach letzter positiver Kultur, so dass bei einer unkomplizierten Blutstrominfektion 2 Gaben ausreichend sein können.

Rezafungin ist gegen alle 5 oben erwähnten häufigen *Candida*-Spezies sowie *Candida auris* wirksam. Es ist keine Dosis-Anpassung bei Leber- und Niereninsuffizienz nötig. Relevante Arzneimittelinteraktionen sind nicht bekannt. Als häufigste Nebenwirkungen werden Hypokaliämie, Diarrhoe und Fieber beschrieben.

Durch diese Eigenschaften eignet sich Rezafungin bei bestimmten Patienten auch für die ambulante antiinfektive Therapie. Wir dürfen gespannt sein, wie sich dieses vielversprechende Medikament im täglichen Einsatz bewährt.

Zusammenfassung

Eine disseminierte invasive *Candida*-Infektion ist eine gefährliche und komplexe Erkrankung. Leider wird eine systemische Mykose nach wie vor häufig differentialdiagnostisch nicht bedacht oder mit einer bakteriell bedingten Infektion verwechselt. Die Diagnose sichert man primär mikrobiologisch durch Blutkulturen oder Biopsie. Identifikation und Sanierung des Fokus sind essentiell, zudem muss in der Umfelddiagnostik die Ausbreitung und der Befall weiterer Organe evaluiert werden. Bei schneller und zielgerichteter Diagnostik und Therapie kann diese schwere Infektion erfolgreich behandelt werden.

Literatur

1. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases – Estimate Precision. *Journal of Fungi*. 2017; 3(4):57. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>
2. Denning DW, Global incidence and mortality of severe fungal disease, *The Lancet Infectious Diseases* [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8)
3. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild MJGT, Bohlius J, Wisplinghoff H, Vehreschild JJ. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Oct;25(10):1200-1212. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.024. Epub 2019 Apr 27. PMID: 31039444.
4. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jun;20 Suppl 6:5-10. doi: 10.1111/1469-0691.12539. Epub 2014 Mar 6. PMID: 24506442.
5. Bloos F, Held J, Kluge S, et al. (1 → 3)- β -D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2022 Jul;48(7):865-875. doi: 10.1007/s00134-022-06733-x. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35708758; PMCID: PMC9273538.
6. S1-Leitlinie Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-005l_S1_Diagnose-Therapie-Candida-Infektionen_2020-09.pdf
7. Wagener J, Kurzai O. *Candida auris*: Steckbrief eines neuen Pilzes *Deutsches Ärzteblatt* 2019; 116(29-30): [4], <https://doi.org/10.3238/Perslnfek.2019.07.22.01>
8. Aledjohann A, Martin M, Hecht J et al. Anstieg von *Candida-auris*-Fällen und erste nosokomiale Übertragungen in Deutschland. *Deutsches Ärzteblatt Int*. 2023; 120: 477-8; <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2023.0047>
9. Andes DR, Safdar N et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012 Apr;54(8):1110-22. doi: 10.1093/cid/cis021. Epub 2012 Mar 12. PMID: 22412055.
10. Szymański M, Chmielewska S, Czyżewska U, Malinowska M, Tylicki A. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2022 Dec;37(1):876-894. doi: 10.1080/14756366.2022.2050224. PMID: 35296203; PMCID: PMC8933026.
11. Moreno-Garcia E et al. Early Stepdown From Echinocandin to Fluconazole Treatment in Candidemia: A Post Hoc Analysis of Three Cohort Studies. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(6):ofab250.
12. Bailly S et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med*. 2015;41(11):1931-1940.
13. Pharmazeutische Zeitung, 28.12.2023. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/rezafungin-in-der-eu-zugelassen-144526/>
14. Thompson R, Soriano A, Cornely A et al., Rezafungin vs. caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial, *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 401, ISSUE 10370, P49-59, Jan. 07, 2023 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02324-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02324-8)

Informationen

■ Dr. med. Jakob Schröder, DTMIH
Leitender Oberarzt der
Klinik für Innere Medizin
Sektionsleitung Infektiologie,
Reise- und Tropenmedizin
Cellitinnen-Krankenhaus St. Marien
Kuniberts kloster 11-13
50668 Köln
www.st-marien-hospital.de/medizin/klinik-fuer-innere-medin/infektiologie

■ Weitere Informationen:
<https://de.mundipharma.com/produkte>

Fertilitätserhalt nach onkologischer Therapie

Seit nunmehr 18 Jahren bieten reproduktionsmedizinische Zentren im Verbund des Netzwerkes FertiPROTEKT e.V. Beratungen und Interventionen zum Fertilitätserhalt an, um Betroffenen trotz Chemotherapie, ablativer Operation oder Radiatio den späteren Wunsch einer Familienplanung mit eigenen Keimzellen erfüllen zu können.

Trotz rascher Terminvergaben und notwendiger Kooperationen zertifizierter Organzentren mit Kinderwunschzentren, beträgt der Anteil der Beratungen aktuell nur rund 6,7% der Neuerkrankten im reproduktiven Alter. Die Behandlungsoptionen sind, vor allem für Erwachsene, gut etabliert und evidenzbasiert. Mittlerweile werden die Maßnahmen für einen Großteil der Patienten durch die Krankenkassen finanziert. Im Folgenden werden die einzelnen Optionen des Fertilitätserhalts übersichtlich zusammengefasst, um einen breiten Überblick für die optimale Beratung bei indizierter gonadotoxischer Therapie geben zu können.

Einleitung

Eine onkologische Erkrankung trifft viele Patienten unerwartet und viele befinden sich im reproduktiven Alter oder der aktiven Familienplanung. Da die Möglichkeit zur Umsetzung eines Kinderwunsches als existentiell empfunden wird, gehört die frühzeitige Integration dieses Aspektes in ein multimodal onkologisches Therapiekonzept, da sich 76% der Frauen und Männer nach überstandener Krebstherapie ein Kind wünschen. Dies kann jedoch aufgrund der erfolgten gonadotoxischen Therapie erschwert oder gar nicht mehr möglich sein. Nimmt die weibliche Fertilität auch ohne Grunderkrankung physiologischerweise mit steigendem Alter ab, so kann eine Chemotherapie oder Bestrahlung die Reduktion des Eizellpools deutlich beschleunigen. Auch für Männer besteht das Risiko, durch eine verabreichte Chemotherapie Schäden der Spermatogenese zu erleiden. Daher ist eine ausführliche Beratung der Möglichkeiten zum Fertilitätserhalt vor keimzellschädigender Therapie von eminenter Bedeutung, wird aber bislang nur von 6,7% der Ärzte durchgeführt, die häufig auch keine spezielle reproduktionsmedizinische Zusatzausbildung haben. Nur 12% der Patienten fühlen sich über die Möglichkeiten der fertilitätserhaltenden Maßnahmen von onkologisch tätigen Ärzten ausreichend informiert.

Um dem entgegenzuwirken, wurde 2006 das FertiPROTEKT Netzwerk e.V. gegründet, welchem



sich mittlerweile über 150 Zentren des gesamten deutschsprachigen Raums angeschlossen haben. Im Jahr 2022 wurden im Netzwerk über 1700 Beratungen dokumentiert. Eine Überweisung an ein FertiPROTEKT-Zentrum zur adäquaten Beratung einer möglichen Fertilitätsprotektion durch Reproduktionsmediziner unmittelbar nach Diagnosestellung einer malignen Erkrankung, sollte integraler Bestandteil der Krebstherapie im reproduktiven Alter sein und ist innerhalb von 48 Stunden bundesweit möglich.

Therapieoptionen der Fertilitätsprotektion

Bei postpubertären Jungen und Männern wird die Kryokonservierung von Spermien vor gonadotoxischer Therapie empfohlen. Prä- oder frühpubertären Jungen können spermatogoniale Stammzellen mittels Hodenbiopsie entnommen werden, wobei dies noch experimenteller Bestandteil der Forschung und keine etablierte Methode ist. Bei präpubertären Mädchen ist die einzige Option die Kryokonservierung von Ovargewebe. Für postpubertäre Mädchen und Frauen stehen weitere Möglichkeiten zur Fertilitätsprotektion zur Verfügung. Die Entscheidung, welche Maßnahme angewandt wird ist dabei abhängig vom Ausmaß der zu erwartenden Gonadotoxizität, dem Zeitfenster bis zum Therapiebeginn sowie individueller Faktoren (Alter, Eizellreserve) und Wunsch der Patientin. Grundsätzlich können die folgenden Maßnahmen auch miteinander kombiniert werden.



Prof. Dr. med. Nicole Sängler

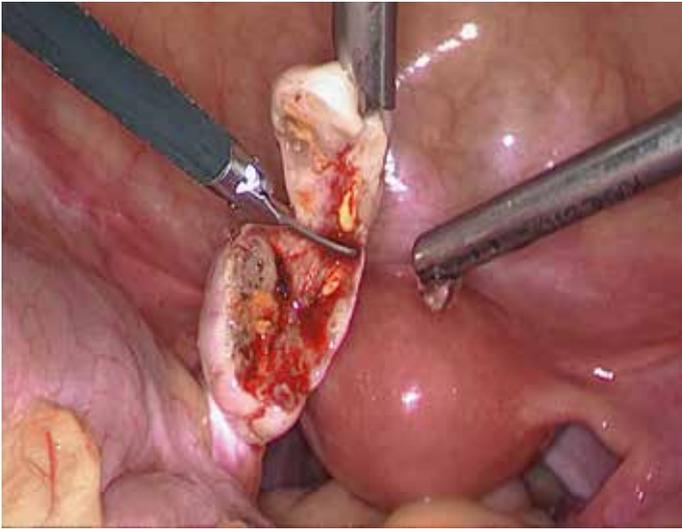


Abbildung 1: Laparoskopische Hemiovariectomie links



Abbildung 2: Präparierte Ovarialstücke vor Kryokonservierung

GnRH-Analoga

Zur Verhinderung einer Chemotherapie-bedingten prämaturnen Ovarialinsuffizienz (POI), haben sich GnRH-Analoga (Gonadotropin-releasing-Hormon-Analoga) während der Chemotherapie bisher als einzige medikamentöse Strategie etabliert. Die hypophysäre Downregulation bewirkt eine Minderperfusion und Funktionsruhe der Eierstöcke. Zudem resultiert ein antiapoptotischer Effekt auf die, die Oozyten umgebenden Cumuluszellen, und ein inhibitorischer Effekt auf immature Follikel durch Senkung der Steroidogenese und GnRH-Rezeptor-expression. Zu den unerwünschten Nebenwirkungen zählen vasomotorische Symptome oder bei Langzeitanwendung die Osteopenie. Das individuelle Ausmaß eines potentiell protektiven Effektes der GnRH-Analoga ist aufgrund der vorliegenden heterogenen Datenlage schwer abzuschätzen. Nach Nutzen-Risiko-Abwägung sollte die Anwendung der GnRH-Analoga-Therapie großzügig erfolgen und bei mittlerer bis hoher zu erwartender Gonadotoxizität grundsätzlich mit anderen Methoden kombiniert werden. Idealerweise beginnt die Verabreichung fünf bis sieben Tage vor Start der Chemotherapie. Ist dieses Zeitfenster aufgrund des onkologischen Therapiedruckes nicht einzuhalten, kann die gleichzeitige Gabe eines GnRH-Antagonisten erfolgen, um den initialen „Flare-up-Effekt“ zu reduzieren. Die Wirkung der GnRH-Analoga sollte optimalerweise zwei Wochen über die letzte Chemotherapiegabe anhalten.

Transposition der Ovarien

Eine Radiatio des kleinen Beckens hat dosis- und altersabhängig eine ebenso gonadotoxische Wirkung. Diese liegt im Alter von 20 Jahren bei 16 Gy, bei 30-Jährigen bei 14 Gy und 40-Jährigen bei 7 Gy. Von einer Reduktion des Follikelpools um circa 50% ist bereits bei einer Strahlendosis von 2 Gy auszugehen. Um die Ovarien aus dem Strahlenfeld zu luxieren, können diese mittels laparoskopischen

Eingriffs in den Oberbauch verlagert und fixiert werden. Einer Einschränkung der ovariellen Reserve kann allerdings nicht vollständig entgegengewirkt werden und spätere Maßnahmen der assistierten Reproduktion sind für den Eintritt einer Schwangerschaft notwendig. Zusätzlich kann eine Bestrahlungsdosis ab 14 Gy aufgrund Schädigung des Endometriums die ohnehin bestehende Wahrscheinlichkeit für Implantationsversagen, Fehlgeburten, Frühgeburten, niedriges Geburtsgewicht und erhöhte perinatale Sterblichkeit zur Folge haben.

Kryokonservierung von Oozyten nach ovarieller Stimulation

Ist ein Zeitfenster von circa zwei Wochen vor Therapiebeginn gegeben, kann eine hormonelle Stimulation und anschließende Gewinnung der Eizellen durch transvaginale Follikelpunktion erfolgen. Die Oozyten können mittels „Vitrifikation“ kryokonserviert werden, wobei die spätere Durchführung einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) notwendig ist, um die Eizelle zu befruchten. Die Schwangerschaftschance liegt zwischen 20 - 40% und hängt maßgeblich von dem Alter der Patientin ab, da dies großen Einfluss auf Eizellqualität und -anzahl hat. Mögliche Risiken sind Überstimulation und Komplikationen im Rahmen der Follikelpunktion wie Infektion, Blutung und Verletzung von Gewebe. Dies ist mit 1,8% als gering einzuschätzen. Bei Vorliegen eines Hormonrezeptor-positiven (HR+) Tumors werden durch gleichzeitige Gabe eines Aromataseinhibitors die peripheren Estradiolwerte niedrig gehalten.

Kryokonservierung von Ovargewebe

Eine weitere Option des Fertilitätserhaltes besteht in der laparoskopischen Entnahme von Ovarcortex und dessen Kryokonservierung. Es sollte intraoperativ zudem eine Tubendurchgängigkeitsprüfung mittels Chromopertubation erfolgen. Auf Koagula-

tion wird bei dem entnommenen Ovargewebsstück verzichtet, um thermische Schäden zu verhindern. Vor und nach Kryokonservierung wird eine Vitalitätstestung (z. B. durch eine Calceinfärbung) zur Bestimmung der Primordial- und Primärfollikeldichte durchgeführt. Nach aktuellem Forschungsstand kann davon ausgegangen werden, dass die Einfrieremethode der Vitrifikation der älteren Methode des slow freezing auch bezüglich des Ovargewebes nicht unterlegen ist. Zur Abwägung der Indikationsstellung einer Entnahme und Kryokonservierung von Ovarialgewebe können die von Wallace et al. publizierten Edinburgh-Kriterien hilfreich sein. Zu diesen Selektionskriterien gehören:

- Alter <35 Jahren,
- realistische Chance für ein 5-Jahres-Überleben,
- ein hohes Risiko für eine prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) sowie
- keine eigenen Kinder.

Der Vorteil dieser Methode besteht in der kurzfristigen Durchführbarkeit bei hohem onkologischen Therapiedruck und stellt zugleich die einzige Option für präpubertäre Mädchen dar.

Liegt nach Abschluss der onkologischen Therapie eine POI vor, kann bei bestehendem Kinderwunsch eine laparoskopische Retransplantation von mehreren Ovarstücken in eine Peritonealtasche der Fossa ovarica erfolgen. Die hormonelle Aktivitätsrate der transplantierten Ovarstücke liegt bei 83 - 90%.

Bis Dezember 2022 wurden im Netzwerk FertiPROTEKT 410 Retransplantationen bei 328 Patientinnen registriert. Die Schwangerschaftsrate bezogen auf Gesamtzahl transplantierte Patientinnen lag bei 30,5%, wovon 63,0% der Patientinnen durch Spontankonzeption und 37,0% nach künstlicher Befruchtung schwanger wurden.

In Abhängigkeit der malignen Grunderkrankung sollte bedacht werden, dass durch diese Methode maligne Zellen verschleppt werden können. Von einem hohen Risiko für eine ovarielle Metastasierung wird bei Leukämie, Neuroblastom, Burkitt-Lymphom und Ovarialkarzinom ausgegangen. Bei Patientinnen mit hohem oder mittlerem Risiko würde man von einer Entnahme und Transplantation von Ovargewebe abraten. Diese Patientengruppe könnte in Zukunft von einer In-vitro-Growth (IVG) mit nachfolgender In-vitro-Maturation (IVM) profitieren, bei dem Oozyten im Labor aus dem entnommenen Ovargewebe gewonnen und gereift werden. Das Wachsen und die Reifung von Follikeln aus kryokonserviertem Ovargewebe ist aktueller Forschungsgegenstand verschiedener Arbeitsgruppen und könnte entscheidend dazu beitragen, das Risiko der Transplantation von malignen Zellen zu reduzieren.

Kostenübernahme und Leistungsanspruch

Mit Inkrafttreten des Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) im Juli 2021, wurde der Erhalt der Fertilität vor keimzellschädigen-

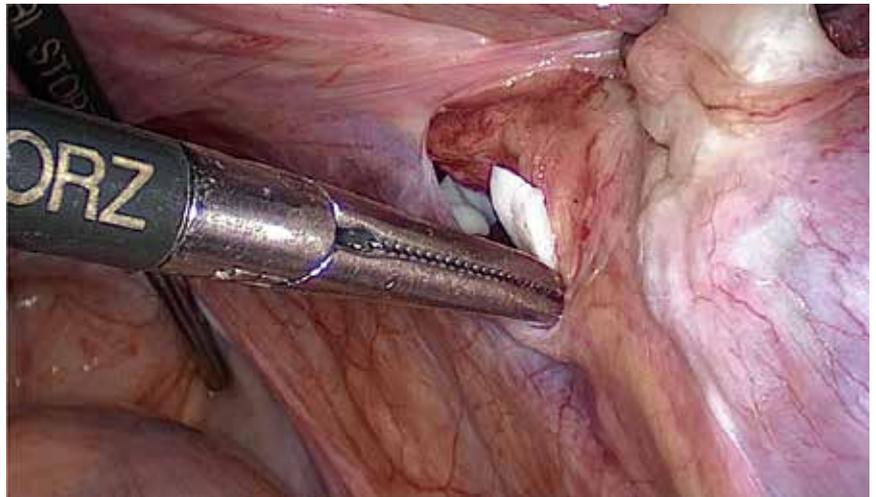


Abbildung 3: Laparoskopische Retransplantation von Ovarialstücken in eine Peritonealtasche der Fossa ovarica rechts

der Therapie als Kassenleistung unter Erweiterung des § 27a SGB V zur künstlichen Befruchtung gesetzlich festgelegt. Leistungsanspruch haben Frauen bis zum vollendeten 40. Lebensjahr und Männer bis zum vollendeten 50. Lebensjahr, bei denen bevorstehende Maßnahmen notwendig sind, durch die eine Reduktion der Fertilität zu erwarten ist. Ein Mindestalter ist gesetzlich nicht festgelegt; die Kostenübernahme bei Minderjährigen liegt allerdings im Ermessen der einzelnen Krankenkassen. (Präpubertäre Kinder sind bislang davon ausgenommen.)

Die Bedingung einer ehelichen Gemeinschaft ist im Gegensatz zu der Regelung zur Kostenübernahme bei Kinderwunschpaaren bei der Fertilitätsprotektion nicht notwendig. Finanzierungsanspruch besteht auf medikamentöse Vorbereitung, Entnahme, Behandlung und Lagerung der Zellen. Eine Sonderstellung nehmen Patientinnen mit HR+ Tumoren ein, da hier die für die Stimulation notwendigen Medikamente nicht zugelassen sind. Eine Kostenübernahme wird hier nicht gewährleistet und ist gegebenenfalls individuell bei den Krankenkassen zu erfragen.

Fazit

Zusammenfassend sollte bei Patienten in fertilem Alter die Implementierung einer Beratung zum Fruchtbarkeitserhalt vor gonadotoxischer Therapie obligater Bestandteil des onkologischen Betreuungskonzeptes sein. Dies wird in Deutschland bisher nur bei 6,7% der Neuerkrankten im reproduktiven Alter umgesetzt, ist jedoch essentiell, um Frauen und Männer frühzeitig über die Möglichkeit der Umsetzung eines Kinderwunsches nach abgeschlossener Krebstherapie aufzuklären. Kooperierende Zentren und Ansprechpartner unter www.fertirotekt.com.

Literatur bei der Autorin

Informationen

■ Prof. Dr. med. Nicole Säger
Direktorin Klinik für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin

Dr. med. Norah L.A. Emrich
Fachärztin Klinik für Gynäkologische Endokrinologie & Reproduktionsmedizin
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de/gynaekologische-endokrinologie-und-reproduktionsmedizin

■ FertiPROTEKT Netzwerk e.V.
Geschäftsstelle
Weißdornweg 17
D-35041 Marburg/Lahn
<https://fertirotekt.com>

Systemtherapie des kolorektalen Karzinoms

Kolorektale Karzinome (KRK) gehören weltweit zu den häufigsten Tumoren. Sie umfassen eine heterogene Gruppe von Tumoren, die sich in Bezug auf demographische Merkmale, Risikofaktoren, Tumorlokalisationen, molekulare Strukturen und Therapieansätze stark unterscheiden. In lokalisierten Stadien stellt die Resektion – ggf. in Kombination mit Bestrahlung und Chemotherapie – die Standardbehandlung dar und die Prognose der Patienten ist oft exzellent. Für den überwiegenden Teil der Betroffenen im metastasierten oder nicht resektablen Tumorstadium (Stadium IV) ist das primäre Therapieziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d. h., die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit. Für die Systemtherapie solcher Patienten ist eine Vielzahl sehr verschiedener Substanzen verfügbar. Für die hinteren Therapielinien wurde mit Fruquintinib zuletzt ein Tyrosinkinase-Inhibitor einer neuen Generation zugelassen, der auch nach Versagen aller anderer Substanzen noch Wirksamkeit verspricht. Die optimale Durchführung und Sequenzierung der Therapie beim metastasierten oder nicht resektablen KRK ist abhängig von spezifischen Tumoreigenschaften wie genetischen Veränderungen, dem Allgemeinzustand und den individuellen Wünschen des Patienten.

Das kolorektale Karzinom (KRK) umfasst bösartige Erkrankungen des Appendix, des Dickdarms und des Enddarms und ist weltweit die dritthäufigste Krebsart bei Männern und die zweithäufigste bei Frauen. Die Inzidenz steigt in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, während sie in Ländern mit hohem Einkommen stabil oder leicht rückläufig ist. Eine Besonderheit stellt der ätiologisch nicht vollständig verstandene deutliche Anstieg der Inzidenz bei jungen Patienten (18–35 Jahre) dar. In Deutschland entfallen fast 60.000 Fälle und 25.000 Todesfälle pro Jahr auf die Erkrankung. In den frühen Stadien wird das kolorektale Karzinom oft zufällig oder im Rahmen von Vorsorgekoloskopien diagnostiziert. Klassische geschilderte Beschwerden wie schwere Blutungen, Ileussympptome oder B-Symptomatik (Symptomtrias aus Fieber, Nachtschweiß u. Gewichtsverlust) treten häufig erst in fortgeschrittenen Stadien auf. Aktuelle Behandlungsleitlinien empfehlen bei entsprechendem Verdacht die Bestätigung der klinischen und/oder bildgebenden Verdachtsdiagnose mittels Endoskopie und Probenentnahme, gefolgt von einer Ausbreitungsdiagnostik bei gesicherter Diagnose. Diese muss beim kurativ behandelbaren Rektumkarzinom auch ein MRT des Beckens umfassen. Die Analyse des sogenannten Mikrosatellitenstatus entweder mittels Immunhistochemie oder PCR sollte insbesondere beim Rektumkarzinom in allen Stadien vor Therapieeinleitung erfolgen (Onkopedia LL, S3 LL, ESMO LL).



Prof. Dr. med. Christoph Roderburg



Dr. med. Steven Grewe

Therapie

Die Behandlung von Patienten mit KRK in allen Stadien sollte unter Einbezug von Darmkrebszentren erfolgen. Die individuelle Therapieentscheidung muss im Rahmen eines multidisziplinären Tumorboards getroffen werden. Das Tumorboard sollte mindestens aus einem erfahrenen kolorektalen Chirurgen, hepatobiliären Chirurgen, Radiologen, medizinischen Onkologen, Gastroenterologen, Strahlentherapeuten, Pathologen und Molekularpathologen bestehen.

Die Therapie der lokalisierten Stadien kolorektaler Karzinome zielt auf Tumorheilung und erfolgt abhängig von Lage, Eindringtiefe, Lymphknotenstatus und anderen Parametern mittels Endoskopie, Chirurgie und ggf. Radio(Chemo)therapie. In fortgeschrittenen Stadien des KRK ist die Systemtherapie der empfohlene klinische Standard.

Das Therapieziel im metastasierten Tumorstadium galt früher ausschließlich als palliativ. In den letzten beiden Dekaden ist deutlich geworden, dass bei einem Teil der Patienten mit metastasiertem KRK langfristige Tumorfreiheit als Ziel erreicht werden kann.

Zusammenfassend ist bei Patienten mit resektablen Metastasen, deren Allgemeinzustand dies erlaubt, eine vollständige primäre Tumorresektion angezeigt. Die Indikation und die optimalen Behandlungsschemata für eine neoadjuvante und/oder adjuvante medikamentöse Therapie bei resektablen Befunden sind weiterhin Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die Behandlung sollte in solchen Fällen im Rahmen einer Studie erfolgen. Bei Patienten mit nicht primär resektabler Metastasierung soll eine primäre Systemtherapie erfolgen. Eine sekundäre Resektabilität muss im Therapieverlauf immer wieder evaluiert werden (Onkopedia LL, S3 LL, ESMO LL).

Erstlinientherapie

In der Erstlinienbehandlung wird die Auswahl der Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombinationen durch zahlreiche Faktoren wie etwa i) mit den Patienten festgelegte Behandlungsziele; ii) der Biologie der Erkrankung, z. B. Mutationsstatus, Tumorlokalisation; iii) therapiebedingte Faktoren wie Toxizität und Lebensqualität, iv) erkrankungsunabhängige Faktoren wie das biologische Alter und Komorbidität bestimmt.

Fluoropyrimidine sind das Rückgrat der medikamentösen Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Die Zugabe von Oxaliplatin oder Irinotecan zu einem Fluoropyrimidin verbessert Therapieansprechen und Überleben. FOLFOX und FOLFIRI gelten dabei als gleichermaßen wirksam und die Wahl der Erstlinienbehandlung kann sich an ihren unterschiedlichen To-

xizitätsprofilen orientieren. Die Dreifachtherapie FOLFOXIRI verbessert im Vergleich zu den Doubletten nochmalig die Effizienz, aber das Nebenwirkungsspektrum dieser sehr intensiven Kombination schränkt die Anwendbarkeit auf ausgewählte Patienten ohne signifikante Komorbiditäten ein. Aktueller Standard ist die Hinzunahme eines Antikörpers zur zytotoxischen Chemotherapie. Die Wahl des Antikörpers hängt wesentlich vom Mutationsstatus der Protoonkogene RAS/BRAF und der Seitigkeit des Tumors ab. Rechtsseitig lokalisierte und/oder RAS/BRAF mutierte Tumore sollten mit Bevacizumab behandelt werden. Patienten mit linksseitigem und RAS/ BRAFwt Tumor sollten einen gegen den EGFR (epidermal growth factor receptor) gerichteten Antikörper erhalten (Onkopedia LL, S3 LL, ESMO LL).

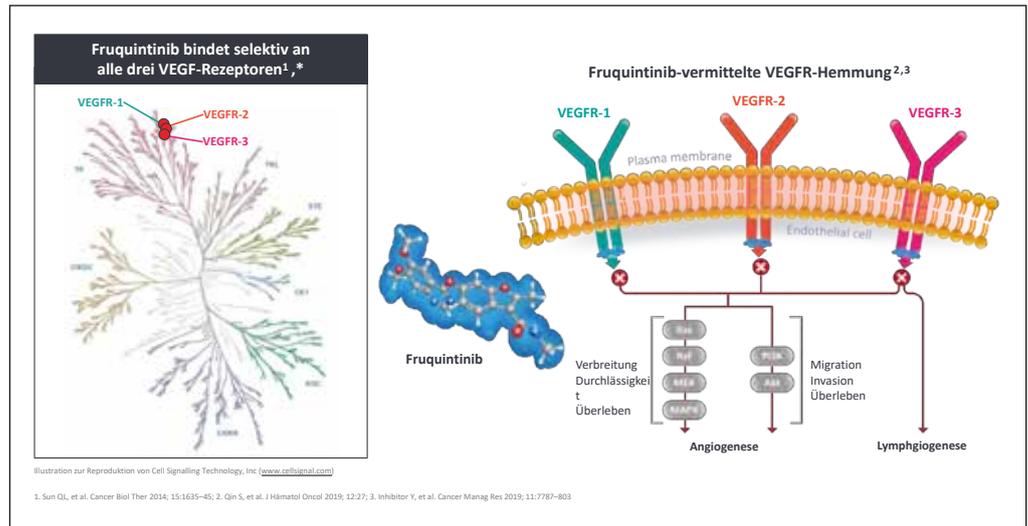
Zweitlinientherapie

Die Wahl des Chemotherapie-Backbones in der Zweitliniensituation hängt hauptsächlich von der zuvor gewählten Erstlinientherapie ab. Bei einer Erstlinientherapie mit Oxaliplatin wäre eine Zweitlinientherapie mit Irinotecan sinnvoll. Umgekehrt kann bei Patienten, die in der Erstlinie mit Irinotecan behandelt wurden, in der Zweitlinie eine Oxaliplatinbasierte Therapie erfolgen. Patienten, die in der Erstlinientherapie kein Bevacizumab erhalten haben, sollten dieses in der Zweitlinientherapie bekommen. Die Fortführung von Fluoropyrimidin und Bevacizumab über den Progress der Erstlinientherapie hinaus, führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Mit Aflibercept und Ramucirumab stehen antiangiogenetische Alternativen zu Bevacizumab zur Verfügung. Patienten mit RAS-Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen Anti-EGFR-Antikörper erhalten haben und in der Zweitlinie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus Anti-EGFR-Antikörper und Chemotherapie behandelt werden. Besondere molekulare Gruppen stellen die dMMR/ MSI-H und die BRAFV600E mutierten Tumore dar. Diese sollten spezifisch behandelt werden.

Drittlinientherapie

Die Drittlinientherapie sollte unter Berücksichtigung von Parametern wie etwa dem Allgemeinzustand des Patienten, dem Therapieerfolg und dem molekularen Befund durchgeführt werden. Diesbezüglich sei auch auf das Kapitel „besondere molekulare Therapieziele“ verwiesen. Die global durchgeführte Phase-III-Studie SUNLIGHT etablierte die Kombination von Trifluridin/Tipiracil plus Bevacizumab als präferierte Drittlinientherapie bei molekular nicht selektionierten mKRK-Patienten (Prager GW et al. N Engl J Med. 2023). Die Kombination verbesserte das Gesamtüberleben im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil alleine (HR 0,61; 95% KI 0,49-0,77; P < 0,001). Auch das progressionsfreie Überleben war signifikant verlängert (HR 0,44; 95% KI 0,36-0,54; P < 0,001). Die sehr geringe zusätzliche Toxizität durch die Hinzunahme von Bevacizumab sowie positive Lebensqualitätsdaten unterstützen die Anwendung von Trifluridin/Tipiracil plus Bevacizumab bei diesen Patienten. Der Nutzen erstreckt sich dabei über alle untersuchten Patientengruppen hinweg. Eine Zulassung ist erfolgt.

In der CORRECT Studie (Grothey A et al. Lancet 2013) wurde Regorafenib positiv gegen Placebo in der Drittlinientherapie (nach Vorbe-



handlung durch Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan und Antikörper) des metastasierten KRK getestet. Die Substanz ist zwar zugelassen, aber in Deutschland nur schlecht erhältlich und deutlich toxischer als die Kombination von Trifluridin/Tipiracil plus Bevacizumab und wird daher nachrangig gesehen. In RAS-wt / BRAF-wt Patienten, die bislang keinen EGFR-Antikörper erhalten hatten, können diese als Einzelsubstanz eingesetzt werden. Bei Patienten mit erhaltenem RAS-wt-Status stellt darüber hinaus eine „Rechallenge“ mit gegen den EGFR gerichteten Antikörpern eine Option dar. Vor Therapieeinleitung sollte eine entsprechende Testung erfolgen (z. B. liquid biopsy).

Viertlinientherapie

Es ist bemerkenswert, dass viele der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom über viele Therapielinien hinweg einen Allgemeinzustand aufweisen, der eine weitere Therapie zulässt. Fruquintinib ist ein innovativer oraler Angiogenesehemmer, der speziell zur Behandlung von metastasiertem KRK entwickelt wurde. Fruquintinib wirkt durch die selektive Hemmung der Rezeptor-Tyrosinkinase VEGFR-1,-2 und -3 (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor), während andere Signalwege weniger beeinflusst werden. Die spezifische Hemmung der VEGFRs durch Fruquintinib ist von besonderer Bedeutung, da diese Rezeptoren Signalwege aktivieren, die die Proliferation und Migration von Endothelzellen fördern – Schlüsselprozesse in der Angiogenese (siehe Abbildung). Durch die gezielte Blockade dieser Signalwege kann Fruquintinib die pathologische Gefäßbildung innerhalb des Tumors unterbinden, ohne die normalen Gefäße in gleichem Maße zu beeinflussen.

Fruquintinib ist durch eine hohe orale Bioverfügbarkeit und ein günstiges pharmakokinetisches Profil charakterisiert, was eine konsistente und effektive Hemmung der Zielrezeptoren ermöglicht. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib bei Patienten mit refraktärem kolorektalem Karzinom wurde im Rahmen des FRESCO Studienprogramms getestet. Die FRESCO-2-Studie (Dasari A et al. Lancet 2023) etablierte Fruquintinib als neuen Standard in der Viertlinientherapie des metastasierten KRK. In der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie wurden weltweit 691 Patienten nach Versagen oder Intoleranz aller zugelassenen Therapien eingeschlossen. Eine vorherige Behandlung mit Trifluridin/ Tipiracil und/ oder Regorafenib war Bedingung für den Studieneinschluss. Im Vergleich zu Placebo führte die Gabe von Fruquintinib zu einem signifikant längeren medianen progressionsfreien Überleben (PFS) (3,7 vs. 1,8 Monate; HR 0,28; p < 0,0001) und medianen OS (9,3 vs. 6,5 Monate; HR 0,65; p < 0,0001). Der Anteil der Patienten, die nach neun Monaten noch am Leben waren, betrug 41% für Probanden denen

Fruquintinib verabreicht wurde und 28% für Patienten, die Placebo erhielten. Der Nutzen bezüglich des Gesamtüberlebens erstreckte sich dabei auf die meisten untersuchten Patientengruppen und war unabhängig von Lokalisation des Primärtumors, von Vorbehandlungen und von molekularen Charakteristiken des Tumors. Die Gesamtansprechrate lag bei 2% (Placebo 0%). Das Toxizitätsprofil war gut, mit Hypertonie (37%), Proteinurie (17%), Hand-Fuss-Syndrom (19%) als wichtigste Nebenwirkungen. Das Auftreten eines Hand-Fuß-Syndroms war positiv prädiktiv für einen guten Benefit der Substanz. Die Anwendung von Fruquintinib in dieser Patientengruppe wird weiterhin durch Daten zur Lebensqualität unterstützt (Sobrero A, et al. ASCO GI 2023). Die Daten der FRESCO-2-Studie werden durch die zeitlich annähernd parallel in einem chinesischen Kollektiv durchgeführte Studie bestätigt. Hier führte Fruquintinib gegenüber Placebo zu einer signifikanten Verlängerung von medianem Gesamtüberleben (9,30 vs. 6,57 Monate; HR 0,65; $p < 0,001$) und medianem progressionsfreiem Überleben (3,71 vs. 1,84 Monate; HR 0,26; $p < 0,001$; Li J et al. JAMA 2018). Zusammenfassend etablieren diese Ergebnisse Fruquintinib als eine effektive und sichere Therapieoption für Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom, die auf vorherige Behandlungen nicht mehr ansprechen. Eine Zulassung durch die FDA (Clin Cancer Res. 2024 May 29) und durch die EMA ist zwischenzeitlich erfolgt. Unter dem Markennamen FRUZAQLA® ist Fruquintinib für die „Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, anti-VEGF-Arzneimitteln und anti-EGFR-Arzneimitteln behandelt wurden und deren Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist oder die diese Behandlung nicht vertragen“ zugelassen.

Besondere molekulare Therapieziele

MSI-H

Im Rahmen der Phase III- KEYNOTE-177-Studie (Diaz LA et al. Lancet Oncol. 2022) wurde die Wirksamkeit von Pembrolizumab mit klassischer Chemotherapie in der Erstlinientherapie des dMMR/ MSI-H mKRK verglichen. Pembrolizumab führte zu einer klinisch bedeutsamen und signifikanten Verlängerung des medianen PFS (Hazard Ratio 0,6 (0,45–0,79)) bei deutlich reduzierter Toxizität (22% statt 6% Grad 3- /4-Nebenwirkungen). Basierend auf diesen Daten sowie den Ergebnissen der KEYNOTE-164-Studie erfolgte eine Zulassung sowohl für die Erstlinientherapie als auch für die späteren Therapielinien. Die CheckMate-142-Studie (Lenz HJ et al. J Clin Oncol, 2022) wies die Wirksamkeit der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab beim Chemotherapie-refraktären, metastasierten MSI-H/dMMR KRK nach, eine Zulassung ist erfolgt. Die Check-Point Inhibition ist somit Standard in der Erst- bzw. Zweitlinientherapie des metastasierten MSI-H/dMMR KRK, abhängig von der gewählten Sequenz.

BRAF

Etwa 10-15% der metastasierten kolorektalen Karzinome zeigen aktivierende BRAF-Mutationen (z. B. BRAF^{V600E}), die mit einer schlechten Prognose verbunden sind, aber zielgerichtete Therapien zulassen. Die BEA-

CON-Studie (Kopert S et al. N Engl J Med. 2019) zeigte, dass in der Zweitliniensituation die Kombination von Encorafenib (einem BRAF-Inhibitor) und Cetuximab (einem EGFR-Inhibitor) das Tumorsprechen, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zu klassischer Chemotherapie signifikant verbessert. Diese positiven Ergebnisse führten bereits zur Zulassung dieser Kombinationstherapie.

HER2/neu

Etwa 3-5% aller metastasierten KRK überexprimieren HER2 (Chitkara A et al., Curr. Oncol. 2023). In klinischen Studien zeigten nach Versagen der klassischen Chemotherapien HER2-Inhibitoren wie Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib und Tucatinib teilweise in Kombination mit Chemotherapie klinische Aktivität. Eine neuere Entwicklung ist das Trastuzumab Deruxtecan. In der DESTINY-CRC01-Studie (Siena S et al. Lancet Oncol. 2021) zeigte dieses Antikörper-Wirkstoff-Konjugat vielversprechende Ergebnisse mit einer Ansprechrate von etwa 45 % und einem medianen PFS von 6,9 Monaten. Eine Zulassung im europäischen Raum ist noch nicht erfolgt, so dass eine Beantragung der Kostenübernahme vor Therapiebeginn sinnvoll ist.

KRASG12C

Die Behandlung von KRASG12C-mutierten metastasierten kolorektalen Karzinomen, die etwa 3-4% der mKRK-Fälle ausmachen, hat mit der Entwicklung spezifischer Inhibitoren neue Perspektiven eröffnet (Fakih MG et al. N Engl J Med. 2023). Im Rahmen der KRYSTAL-Studien wurde Adagrasib teilweise in Kombination mit Cetuximab im Phase-II-Design getestet. Es zeigte sich eine vielversprechende Effektivität nach Versagen der klassischen Chemotherapielinien (Yaeger R et al. N Engl J Med, 2023; Ignatius Ou SH J Clin Oncol. 2022). Im Rahmen der Phase-III der CodeBreak 300-Studie (Fakih GM et al. N Engl J Med, 2023) führte die Behandlung mit Sotorasib in einer Dosis von 960 mg plus Panitumumab bei Patienten mit chemorefraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom mit KRASG12C-Mutation zu einem signifikant längeren medianen progressionsfreien Überleben als die Standardbehandlung mit zytotoxischer Chemotherapie (5,6 Monate vs. 2,2 Monate). Das objektive Ansprechen war deutlich verbessert (26,4% vs. 0%). Darüber hinaus zeigte sich ein Trend zu einem verbesserten Gesamtüberleben bei Patienten, die Sotorasib erhalten hatten. Eine Zulassung im europäischen Raum ist noch nicht erfolgt.

Andere molekulare Veränderungen mit einer therapeutischen Bedeutung

Weitere zielgerichtete Substanzen wurden nach Bestätigung einer entsprechenden genetischen Veränderung beim mKRK getestet, derzeit ist jedoch keine von der EMA zugelassene Substanz verfügbar. Gegen NTRK-Fusionen gerichtete Substanzen sind tumoragnostisch zugelassen (z. B. Larotrectinib), sind jedoch beim mKRK sehr selten.

Zusammenfassung

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung von fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen bleibt die Prognose vieler Patienten weiterhin ungünstig und es besteht ein kontinuierlicher Bedarf an innovativen Behandlungsoptionen. Für die hinteren Therapielinien wurde mit Fruquintinib zuletzt ein Tyrosinkinase-Inhibitor einer neuen Generation zugelassen, der auch nach Versagen aller anderer Substanzen noch Wirksamkeit verspricht.

Informationen

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

Residuale Tagesschläfrigkeit bei therapierter obstruktiver Schlafapnoe

Das Schlaf-Apnoe-Syndrom ist von einer Obstruktion des oberen Pharynx gekennzeichnet. Durch den Abfall der Sauerstoffsättigung erfolgt eine zentralnervöse Weckreaktion. Die Erkrankung ist mit unterschiedlichen Komorbiditäten assoziiert. Das Leitsymptom ist eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit.

Einleitung

Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) zeigen im Schlaf eine flache Atmung (Hypopnoe) oder auch mehrfache Pausen der Atmung (Apnoen), die länger als zehn Sekunden andauern. Leitsymptom der OSA ist die exzessive Tagesschläfrigkeit mit vermehrter Einschlafneigung vor allem in monotonen Situationen, die auf die Schlafragmentierung (wiederholte Unterbrechung des Schlafs durch exogene oder endogene Weckreize) bzw. auf den dadurch entstandenen Schlafentzug in qualitativ hochwertigen Tief- oder Traumschlafphasen zurückzuführen ist.

Eine ausgeprägte Einschlafneigung kann mit ernsthaften Folgen und Gefährdungen verbunden sein (erhöhte Unfallneigung bedingt durch Sekundenschlaf beim Führen von Fahrzeugen oder am Arbeitsplatz). Die Tagesschläfrigkeit verursacht Leistungsdefizite und beeinträchtigt im Laufe der Erkrankung die Kognition, die soziale Kompatibilität und die Lebensqualität. Patienten berichten zudem über morgendliche Kopfschmerzen und Mundtrockenheit. Oft werden diese Symptome jedoch nicht von den Betroffenen auf eine gestörte Atmung im Schlaf zurückgeführt. Die erhöhte Atemarbeit kann die intrathorakalen bzw. intraabdominalen Druckverhältnisse beeinflussen und zum nächtlichen Erwachen mit kurz anhaltender Atemnot, Sodbrennen, Anstieg der Sekretion vom atrialen natriuretischen Peptid (ein die Diurese förderndes Hormon) und dadurch zum gesteigerten nächtlichen Harndrang führen. Das laute, unregelmäßige Schnarchen ist häufig der Vorstellungsgrund beim Hausarzt oder Schlafmediziner, da es neben den genannten Symptomen zu einer Beeinträchtigung des Zusammenlebens mit der Konsequenz von getrennten Schlafzimmern in Partnerschaften führen kann.

Die OSA zeigt aufgrund eines erhöhten Sympathikotonus (sowohl in der Nacht als auch am Tage) und negativer Effekte auf die Blutgefäße eine starke Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen. Die Studienlage liefert eine gut belegte Evidenz für das OSA als unabhängigen Risikofaktor beispielsweise für die systemische arterielle Hypertonie. Es bestehen epidemiologisch gesicherte Zusammenhänge zwischen OSA und Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit, Apoplex, pulmonaler Hypertonie und metabolischen Erkrankungen.

Tabelle: Risikofaktoren für eine Obstruktive Schlafapnoe

- Übergewicht
- Tonsillenhyperplasie
- Kieferfehlstellungen (Retrognathie)
- Anatomische Abweichungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich z. B. vergrößerte Tonsillen oder eine Anomalie der Nasenscheidewand (Septumdeviation)
- Kardiologische und rheumatische Erkrankungen
- Hormonelle und/oder metabolische Dysregulationen
- Niereninsuffizienz
- Rauchen und Alkohol

Therapieoptionen

Die Therapie des OSA richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung, der Anzahl der pathologischen Atemungsereignisse und der Ausprägung der klinischen Symptomatik.

Vor der Einleitung einer Therapie sind potentielle Einflussfaktoren zu klären, um möglicherweise durch verhaltensändernde Maßnahmen den Befund zu vermindern. Eine 10 - 15 %ige Gewichtsreduktion kann zu einer ca. 50 %igen Reduktion des AHI bei männlichen mittelgradig übergewichtigen Patienten führen. Empfehlenswert sind der Verzicht auf Alkohol und Nikotin, das Vermeiden von Schlafdefiziten und sedierenden oder relaxierenden Medikamenten.

Das bekannteste Therapieverfahren ist die Behandlung mit Luft (Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)), die mit leichtem Überdruck geatmet wird.

Die CPAP-Therapie wurde 1981 erstmals als effektive Behandlung der OSA eingesetzt. Das Wirkprinzip besteht in der Applikation eines positiven Druckes zu den oberen Atemwegen, der von einem Gebläse durch Kompression normaler Raumluft erzeugt wird und über einen Schlauch und Nasen- bzw. Nasen-Mund-Maske in die Atemwege geleitet wird. Als Folge lässt sich deren Kollaps während des Schlafs durch diese pneumatische Schienung verhindern. Insgesamt wurde ein positiver Einfluss von CPAP auf kardiovaskuläre Erkrankungen und die Überlebenschancen nachgewiesen. Die



Dr. med. Alexander Blau



Prof. Dr. med. Yaroslav Winter

aufgezählten Effekte der Positivdruck-Atemwegstherapie (PAP-Therapie) sind dabei abhängig von der nächtlichen Anwendungsdauer der Beatmungsgeräte (im Durchschnitt sollten über 4 Stunden pro Nacht erreicht werden). Ist die Anwendungsdauer nicht gesichert, sollte diesen Patienten eine alternative Therapie angeboten werden.

Für diese Patientengruppe und für Patienten mit einem leicht- bis mittelgradigen Schlafapnoebefund stellen laut Leitlinie der Fachgesellschaften die Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) eine geeignete Therapieoption dar.

Werden anatomische Auffälligkeiten diagnostiziert, können chirurgische Therapieverfahren erwogen werden. Bei Versagen dieser Therapieoptionen, nicht Durchführbarkeit oder Therapie-Incompliance, bietet das Verfahren der Hypoglossusnerv-Stimulation (HNS-Therapie) bei mittel- bis schwergradigem OSA eine Alternative. Seit etwa einer Dekade werden weltweit HNS-Systeme zur Therapie der OSA eingesetzt. Auch wenn der operative Eingriff in den meisten Fällen gut toleriert wird, handelt es sich um ein invasives Verfahren, das als letzte Lösung in Betracht gezogen sollte, wenn alle anderen Therapien versagen.

Residuale Tagesschläfrigkeit

Es wird geschätzt, dass etwa 10 % der effektiv behandelten OSA-Patienten unter einer residualen Tagesschläfrigkeit (rEDS, „residual excessive daytime sleepiness“) leiden. Mechanismen, die der rEDS bei Patienten mit behandelter OSA zugrunde liegen, werden intensiv erforscht. Tiermodelle zu Schlafapnoe, Hypoxie-Exposition und Schlafragmentierung sowie Neuroimaging-Studien am Menschen liefern erste plausible Erklärungen.

OSA geht mit wiederholt auftretender Hypoxie und einer Schlafragmentierung einher. Tierstudien haben gezeigt, dass beides zur neuronalen Schädigung und Degeneration in weckfördernden Gehirnregionen führt. Bei Mäusen beispielsweise war die

achtwöchige Exposition gegenüber intermittierender Hypoxie mit oxidativen Schäden im basalen Vorderhirn und Hirnstamm verbunden [1]. Diese Schädigung führte zu Störungen des Wachzustands. Selbst nach einer zweiwöchigen Erholungsphase zeigten Mäuse im Experiment innerhalb von 24 Stunden deutlich mehr Schlaf als die Kontrollgruppe.

Eine chronische Schlafragmentierung kann bei Mensch und Tier zu Wachstörungen führen, die mit neuronaler Degeneration und oxidativen Schäden einhergehen [2]. Eine vierwöchige Schlafragmentierung bei Mäusen führte zu einer beeinträchtigten Erregbarkeit der weckfördernden Neuronen im Locus coeruleus und zu einer verringerten axonalen Projektion zum frontalen Kortex [2].

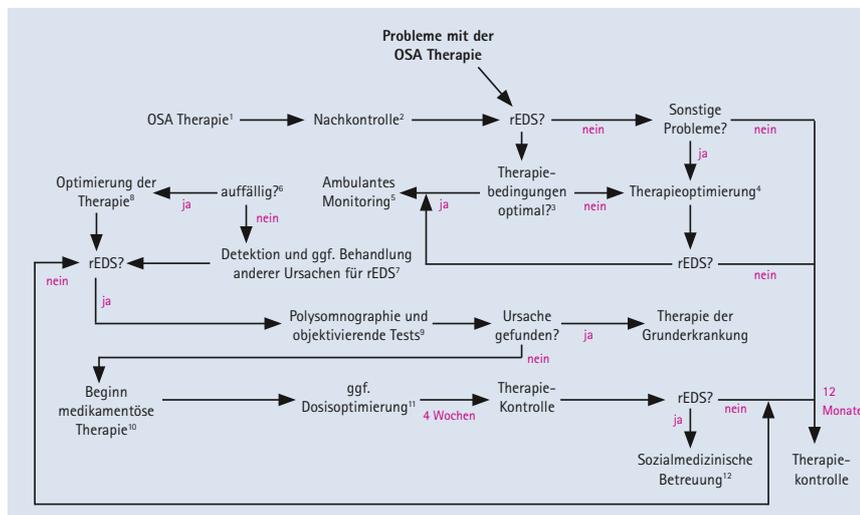
Im Gegensatz zu Tierversuchen sind die Dauer und der Schweregrad der OSA-Exposition in Humanstudien unterschiedlich und schwer zu quantifizieren. In der Studie von Paik et al. [3] konnte ein 3,5facher Anstieg von nächtlichen Konzentrationen der Dopamin-Metabolite Homovanillinsäure und 3,4-Dihydroxyphenylethylsäure im Urin von OSA-Patienten mit rEDS im Vergleich zu Patienten ohne rEDS beobachtet werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass rEDS bei OSA möglicherweise mit Störungen im dopaminergen System zusammenhängt, was mit den Tiermodellen übereinstimmt.

Neuroimaging-Studien liefern den Beleg dafür, dass bei Patienten mit OSA und rEDS Veränderungen der weißen Substanz auftreten. Studien zur Diffusionstensor-Bildgebung (DTI) zeigten, dass bei Patienten mit OSA und rEDS eine höhere mittlere Diffusionsfähigkeit (MD) im gesamten Gehirn beobachtet wurde als bei Patienten ohne rEDS. Diese Veränderungen deuten auf eine mögliche Myelin- und/oder Axonschädigung hin. Darüberhinausgehend wurden Unterschiede in den regionalen DTI-Parametern beobachtet, die auf eine stärkere Beeinträchtigung des Corpus callosum, der inneren und äußeren Kapsel, der Corona radiata und des Sagittalstratum hindeuten. Die meisten Veränderungen wurden in der linken Hemisphäre registriert [4].

Owen et al. haben autopsiertes Hirngewebe von Patienten mit OSA untersucht und konnten zeigen, dass der Schweregrad der OSA mit einer kortikalen Ausdünnung im Gyrus dentatus und der CA1-Schicht des Hippocampus assoziiert ist [5]. Patienten, die bis zum Zeitpunkt des Todes regelmäßig CPAP anwendeten, zeigten keine signifikante Veränderung der Großhirnrinde. Diese Ergebnisse stimmen mit Mausmodellen überein, die den neuronalen Tod im Hippocampus nach Exposition gegenüber chronischer Hypoxie zeigen.

Die residuale Tagesschläfrigkeit wird durch Anamneseerhebung sowie Anwendung von standardisierten Testverfahren zur Beurteilung der subjektiven Tagesmüdigkeit (z. B. Epworth Sleepiness Scale, ESS) und objektiven Testverfahren (z. B. Maintenance of Wakefulness, MWT) erfasst. In unserer klinischen Praxis hat sich zum Ausschluss von einem inadäquaten Schlafumgang und psychogenen Faktoren die Anwendung eines Schlafprotokolls und/oder einer Aktigraphie für 14 Tage sowie die An-

Abbildung: Algorithmus zur Behandlung der residualen Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit therapierter obstruktiver Schlafapnoe.



Quelle: Somnologie 2021 · 25:99–109
<https://doi.org/10.1007/s11818-021-00305-9>

wendung weiterer standardisierter Fragebögen (beispielsweise PHQ-D) bewährt. Die zusätzliche Diagnose des Vorliegens einer Hypersomnie (ICD 10 G47.1) sollte gestellt werden. In der ICD 11 ist dafür der Diagnosecode 7A23 vorgesehen. Nachdem die alternativen Ursachen ausgeschlossen bzw. behandelt wurden, kann rEDS medikamentös therapiert werden. In Europa sind für diese Indikation Pitolisant und Solriamfetol zugelassen. Andere, die Wachheit steigernde Medikamente, wie z. B. Modafinil, haben für die Therapie der rEDS bei OSA in Europa keine Zulassung. Ein Algorithmus zur Behandlung der rEDS bei Patienten mit OSA wurde von einer deutschen Expertengruppe vorgeschlagen. Objektivierung der rEDS, Optimierung der Überdrucktherapie, Abklärung und ggf. Therapie alternativer Ursachen der Tagesschläfrigkeit zählen zu den zentralen Punkten dieses Algorithmus (Abbildung).

Medikamentöse Behandlung

In Europa sind zwei Medikamente mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Behandlung der rEDS bei OSA zugelassen, die als „Wake-Promotoren“ bezeichnet werden.

Pitolisant ist ein selektiver Histamin-H3-Rezeptor-Antagonist und wurde 2021 in der oben genannten Indikation zugelassen. In einer doppelt verblindeten Placebo-kontrollierten Studie (HAROSA II) konnte Pitolisant die Ausprägung der Tagesmüdigkeit bei OSA nach 12 Wochen halbieren [6]. Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit Placebo. Zu den häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen in den HAROSA-Studien gehören Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Übelkeit und Schwindel. Es zeigte sich weder eine Beeinflussung der Herzfrequenz noch des Blutdrucks [6], was für OSA-Patienten aufgrund des erhöhten vaskulären Risikoprofils besonders relevant ist.

Pitolisant wird unter dem Handelsnamen Wakix® bereits erfolgreich in der Narkolepsie-Behandlung eingesetzt. Da die Narkolepsie zu den „Seltenen Erkrankungen“ zählt, gilt für die Verordnung von Wakix® (wie für andere Medikamente bei einer seltenen Erkrankung auch) eine gesetzliche Sonderregelung, so dass das Medikament für das Budget der niedergelassenen Ärzte kostenneutral bleibt. Für OSA-Patienten mit rEDS steht Pitolisant unter dem Handelsnamen Ozawade® zur Verfügung. Da OSA mit einer wesentlich größeren Zielgruppe nicht den seltenen Erkrankungen zugeordnet wird, gilt die oben genannte Sonderregelung für Ozawade® nicht. Aus diesem Grund ist es wichtig bei der Verordnung von Pitolisant den Handelsnamen und die aut idem-Regelung zu beachten (Aut-idem-Regelung: Ersetzen von verordneten Arzneimitteln durch eine kostengünstigere wirkstoffgleiche Alternative).

Die Einnahme von Pitolisant erfolgt einmalig am Morgen, beginnend mit einer Dosis von 4,5 mg in der ersten und 9 mg in der zweiten Woche, bei Bedarf kann die Dosierung in der dritten Woche auf 18 mg erhöht werden.

Solriamfetol ist ein weiteres Therapeutikum, welches zur Behandlung der rEDS bei OSA-Patienten in Europa und den USA zur Verfügung steht. Solriamfetol hemmt die Wiederaufnahme von Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt und erhöht so deren Konzentration im Gehirn [7]. In einer randomisierten doppelt verblindeten Phase-III-Studie bei OSA-Patienten mit rEDS unter CPAP (TONES-3) wurde Solriamfetol gegen Placebo getestet. Nach 12 Wochen fanden sich dosisabhängige Verbesserungen der subjektiven (ESS-Score) und objektiven (MWT) Tagesschläfrigkeit. An Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Nervosität, Übelkeit, Angststörungen und Insomnie auftreten. Dosisabhängig kommt es zum Anstieg des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz. Da viele OSA-Patienten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, sind regelmäßige Kontrollen des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz unter Solriamfetol-Therapie zu empfehlen. Das Medikament steht in Dosierungen 37,5mg, 75mg und 150mg zur Verfügung.

Andere Psychostimulantien wie z. B. Modafinil oder Methylphenidat, sind für die Therapie der rEDS von mit CPAP vorbehandelten OSA-Patienten in Europa nicht zugelassen.

Fazit

Die residuale Tagesschläfrigkeit bei OSA stellt eine relevante gesundheitliche Beeinträchtigung für betroffene Patienten dar.

Ursächlich ist die Fragmentierung des Nachtschlafes mit der Folge von hypoxischer Schädigung u. a. der neuronalen Strukturen. Um schweren Folgeschäden vorzubeugen, ist eine adäquate Diagnostik und Therapie beim Spezialisten für Schlafmedizin indiziert.

Literatur

1. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, Zhan G, Hsu YJ, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep*. 2004;27:194–201.
2. Li Y, Panossian LA, Zhang J, Zhu Y, Zhan G, Chou YT, et al. Effects of chronic sleep fragmentation on wake-active neurons and the hypercapnic arousal response. *Sleep (Basel)* 2014;37:51–64
3. Paik MJ, Kim DK, Nguyen DT, Lee G, Rhee CS, Yoon IY, et al. Correlation of daytime sleepiness with urine metabolites in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014;18:517–523.
4. Xiong Y, Zhou XJ, Nisi RA, Martin KR, Karaman MM, Cai K, et al. Brain white matter changes in CPAP-treated obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness. *J Magn Reson Imaging*. 2017; 45:1371–1378
5. Owen JE, Benediktsdóttir B, Gislason T, Robinson SR. Neuropathological investigation of cell layer thickness and myelination in the hippocampus of people with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2019;42 1–13.
6. Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, Hedner J, Saareanta T, Georgiev O et al. Pitolisant for Daytime Sleepiness in Patients with Obstructive Sleep Apnea Who Refuse Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 May 1;201(9):1135–45.
7. Rosenberg R, Baladi M, Bron M. Clinically relevant effects of solriamfetol on excessive daytime sleepiness: a posthoc analysis of the magnitude of change in clinical trials in adults with narcolepsy or obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2021 Apr 1;17(4):711–17.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Yaroslav Winter
Leitung Zentrum für Epilepsie und
Schlafmedizin Mainz
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstraße
55131 Mainz
www.unimedizin-mainz.de

■ Dr. med. Alexander Blau
Zentrum für Schlafmedizin
Elsterwerdaer Platz 1
12683 Berlin
www.schlafdokter.de

Diagnostik und Therapie der Bienen- und Wespengiftallergie

Update der AWMF-Leitlinie

Bienen und Wespen (Ordnung Hymenopteren) injizieren bei Stich in die menschliche Haut Gift, was eine Reaktion hervorruft, die im Normalfall mit Schmerz und einer umschriebenen entzündlichen Lokalreaktion verbunden ist. Bestimmte Inhaltsstoffe der jeweiligen Gifte können die Bildung von spezifischen IgE-Antikörpern induzieren und damit zu übersteigerten Stichreaktionen führen. Wie hier in Bezug auf Diagnostik und Therapie gemäß dem aktuellen Wissensstand zu verfahren ist, wurde kürzlich in einem Update der AWMF-Leitlinie dargestellt [Ruëff 2023], auf der die vorliegende Übersicht basiert.

Übersteigerte Insektengiftreaktionen

Als verstärkte örtliche Reaktionen gelten erythematöse Schwellungen, die im Durchschnitt >10 cm groß sind und mehrere Tage bestehen bleiben [Bilo 2005]. Gerade bei Kindern können auch unspezifische systemische Entzündungsreaktionen auftreten und hierbei gilt es, ein Erysipel auszuschließen, um unnötige antibiotische Therapien zu vermeiden. Die schwerste Form einer Überempfindlichkeit auf einen Hymenopterenstich ist eine u. U. lebensbedrohliche systemische allergische Allgemeinreaktion (Anaphylaxie) (siehe Tabelle 1).

Epidemiologie allergischer Allgemeinreaktionen

In der nördlichen Hemisphäre beträgt die Lebenszeitprävalenz der Hymenopterengift-Anaphylaxie (HGA) in der Allgemeinbevölkerung etwa 3 % [Golden 2017, Biló 2008]. Im Erwachsenenalter sind im deutschsprachigen Raum Hymenopterenstiche die häufigste Ursache für schwere allergische Allgemeinreaktionen [Worm 2012].

Im Erwachsenenalter verläuft etwa ein Viertel der allergischen Allgemeinreaktionen nach Hymenopterenstichen schwer (Grad III oder IV) [Stoevesandt 2020]. Kinder haben deutlich seltener schwere Stichreaktionen [Arıkan-Ayyıldız 2016, Quercia 2014]. Todesfälle durch Hymenopterenstiche treten fast ausschließlich im Erwachsenenalter auf, pro Jahr in 16 - 29 Fällen (<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/>).

Diagnostik

Bei allen Patienten, die sich wegen übersteigerten Reaktionen nach Insektenstichen vorstellen, sollte eine Anamnese erhoben werden, bei der die Stich-ursächlichen Insekten einzugrenzen sind, Art und Schweregrad der Reaktion und besondere Risikofaktoren für häufigere Stichereignisse (z. B. Beruf) oder Risikofaktoren für besonders schwere Reaktionen (siehe Tabelle 2) abzufragen sind.



Prof. Dr. med. Franziska Ruëff

Tabelle 1: Schweregradskala zur Klassifizierung anaphylaktischer Reaktionen nach Ring und Messmer [Ring 2021]⁰

Schweregrad	Symptome an			
	Haut	Gastrointestinaltrakt	Respirationsstrakt	Herz-Kreislauf
I	Juckreiz, Flush, Urtikaria Angioödem			
II	Fakultativ I +	Nausea, Krämpfe	Rhinorrhoe, Heiserkeit, Dyspnoe	Tachykardie* Hypotonie# Arrhythmie
III	Fakultativ II +	Erbrechen Defäkation	Larynx- ödem Bronchospasmus Zyanose	Schock Bewusstlosigkeit
IV	Fakultativ III +		Atemstillstand	Kreislaufstillstand

* Anstieg ≥ 20 /min; # Abfall ≥ 20 mmHg systolisch

⁰ Die Klassifizierung erfolgt nach den schwersten aufgetretenen Symptomen (kein Symptom ist obligat).

Tabelle 2: Erhöhtes Risiko schwerer Anaphylaxie*

[Francuzik 2021, Ruëff 2009, Stoevesandt 2020, Worm 2018]

- Höheres Alter
- Erhöhte basale Serumtryptasekonzentration, Mastozytose
- Kardiovaskuläre Erkrankung
- ACE-Hemmer, β -Blocker
- Männliches Geschlecht
- Körperliche oder psychische Belastungssituationen
- Schwere Sticheanaphylaxie in der Anamnese
- Chronische Atemwegserkrankungen (Asthma bronchiale, COPD)
- wiederholte Stichereignisse im Zeitverlauf (Gefahr der Boosterung)

* Anmerkung: Daten zu Risikofaktorenanalysen wurden retrospektiv an überwiegend erwachsenen Patienten erhoben und erlauben keine Unterscheidung zwischen einer möglichen Arzneimittelwirkung und Effekten der damit behandelten kardiovaskulären Grunderkrankung.

Die Indikation zu allergologischen Testungen besteht bei Anamnese einer allergischen Allgemeinreaktion. Wesentliche Maßnahme ist die Bestimmung von spezifischen IgE-Antikörpern gegen Bienen- und Wespengift im Serum. Insektengifte sind komplexe Substanzen und unterschiedliche molekulare Bestandteile können eine Rolle spielen. Rekombinant hergestellte molekulare Diagnostika sind frei von kreuzreagierenden Kohlehydratseitenketten (engl. cross-reactive carbohydrate determinants, abgek. CCD), die obwohl sie eine IgE-Bildung induzieren, kaum eine Rolle als Allergene spielen. Mit CCD-freier molekularer Allergendiagnostik können viele falsch positive In-vitro-Tests vermieden werden. Zwar ist es auch durchaus möglich, mit einem Test gegen die Gesamtgifte ein stimmiges Ergebnis zu erhalten; spezifischer ist allerdings ein Test mit molekularen Giftbestandteilen [Jacob 2017]. Teilweise besteht für diese Giftbestandteile eine Allergenverwandtschaft zwischen Bienen- und Wespengift. Solche Kreuzallergene eignen sich nicht dafür, um zwischen einer Wespen- und Bienengift-Sensibilisierung zu unterscheiden. Für die in der Abbildung aufgeführten molekularen Allergene bestehen keine Allergenverwandtschaften zwischen den Bienen- und Wespengiften und so stellen die dort aufgeführten Allergene eine sinnvolle Auswahl für In-vitro-Tests dar.

Gemäß Leitlinienempfehlungen müssen Hauttests (Pricktest/Intrakutantest) nicht mehr unbedingt durchgeführt werden, wenn bereits mit der In-vitro-Diagnostik ein stimmiges Ergebnis erzielt wurde [Ruëff et al 2023]. Wenn - und dies trifft bei Erwachsenen meist zu - keine Kontraindikationen bestehen, so sollte der Hauttest zur Komplettierung des diagnostischen Bildes erfolgen. Beim Pricktest wird eine geringe Menge an Insektengift-Lösung auf die Haut aufgebracht und in die oberste Hautschicht eingestochen; beim Intrakutantest wird die Insektengift-Lösung in die mittlere Hautschicht injiziert. Der Intradermaltest ist zwar sensitiver, hat aber ein höheres Nebenwirkungspotenzial.

Im Erwachsenenalter und im Kindesalter zumindest ab mittelschweren Reaktionen sollte auch die Bestimmung der Serumtryptase erfolgen. Ist der basale Wert der Tryptase erhöht (95. Perzentile bei 11,4 µg/l), so kann dies eine Vermehrung von Mastzellen (zum Beispiel im Rahmen einer Mastozytose) anzeigen, was mit einem erhöhten Risiko für schwerere Stichreaktionen assoziiert ist [Ruëff 2009]. In den letzten Jahren wurde die Hereditäre Alpha-Tryptasaemie beschrieben, bei der es durch Duplizierung oder Triplizierung des kodierenden Gens ebenfalls zu einer erhöhten Serumkonzentration der Alpha-Tryptase kommt [Lyons 2021]. Auch in dieser Konstellation gilt das Risiko für schwerere Anaphylaxien als erhöht. Bei erhöhter Tryptase sind gegebenenfalls weitere diagnostische Maßnahmen angezeigt.

Bewertung

Während aus der Anamnese meist plausibel nachvollziehbar ist, dass eine HGA bestanden hatte, sind die Angaben der meisten Patienten zum ursächlichen Insekt nicht verlässlich (Baker 2014). Bei Bewertung der Sensibilisierung ist zu berücksichtigen, dass auch vertragene Stiche durch „das andere“ Insekt eine IgE-vermittelte Sensibilisierung hinterlassen haben können und die Festlegung auf das tatsächlich krankheitsursächliche Gift erschweren können (Nachweis Insektengift-spezifischer IgE-Antikörper und/oder positiver Reaktionen im Hauttest auf Insektengift).

Falls keine Insektengiftsensibilisierung nachgewiesen werden kann oder vermutlich nur gegen das „falsche Insektengift“, können neben

CCD-freie Markerallergene mit hoher Spezifität für eine Gift-spezifische Sensibilisierung

Bienengift	Wespengift
	
Api m 1* Api m 3* Api m 4 Api m 10*	Ves v 1* Ves v 5*
*Aktuell für die Diagnostik der Hymenoptereingiftallergie kommerziell verfügbare Einzelallergene, frei von CCD (kreuzreagierenden Kohlehydratseitenketten)	

Abbildung

dem Hauttest noch Zusatzverfahren (zum Beispiel der Basophilen-Aktivierungstest) zum Einsatz kommen.

Allgemeine Maßnahmen: Allergenkarenz und Notfallset

Wie einschneidend eine Allergenkarenz sein muss, hängt wesentlich von der Schwere der früheren Stichreaktion und dem expositionsbedingten Risiko für künftige Stiche ab. Für im Freien Beschäftigte, insbesondere für Imker, gilt, dass sie bei Vorgeschichte schwerer HGA ihre Tätigkeit so lange ruhen lassen sollten, bis ein Schutz durch eine nachgewiesene erfolgreiche Hymenoptereingift-Allergen-Immuntherapie (HG-AIT) eingetreten ist und/oder sie sich so schützen müssen, dass Stiche effektiv vermieden werden.

Ein medikamentöses Notfallset (bestehend aus einem Antihistaminikum, Kortikosteroid und Adrenalin-Autoinjektor in jeweils Alter und Körpergewicht angepasster Dosierung) wird verordnet, damit ein Patient sich im Falle eines neuerlichen Stiches erstversorgen kann [Ring 2021]. Viele Patienten empfinden es als Belastung, für einen potentiellen Notfall ständig Medikamente mitführen zu müssen und nicht selten wird eine HG-AIT von Patienten gewünscht, um das Notfallset überflüssig zu machen.

Orale Antihistaminika und Kortikosteroide („kleines Notfallset“) können auch bei nur örtlichen oder systemischen Hautreaktionen hilfreich sein. Die Indikationen für die Verordnung eines Adrenalin-Autoinjektors ist bei Patienten mit einer Insektengiftallergie indiziert, wenn auch eine Indikation für eine HG-AIT besteht. Der Patient sollte hier mit einem kompletten Notfallset ausgestattet werden. Bei leichten auf die Haut beschränkten Systemreaktionen und dies besonders wenn keine Risikofaktoren vorliegen oder wenn eine HG-AIT bereits nachgewiesen erfolgreich abgeschlossen ist, wird dagegen das Mitführen eines Adrenalin-Autoinjektors als nicht erforderlich angesehen (Ruëff 2023). Im begründeten Einzelfall kann man von diesen Empfehlungen abweichen.

Hymenoptereingift-spezifische Allergenimmuntherapie (HG-AIT)

Die Allergen-spezifische Immuntherapie (AIT) ist grundsätzlich eine Behandlungsform, die den Verlauf allergischer Erkrankungen kausal beeinflusst. Dabei werden dem Körper standardisierte Allergene in

steigender Dosierung zugeführt. Die Wirkung beruht unter anderem auf dem sogenannten „Isotypenswitch“, was durch noch nicht bis ins Detail verstandene Mechanismen zu einer Abschwächung der Reaktion bis hin zur Entwicklung einer klinischen Toleranz führt.

Gepoolte Daten aus Stichprovokationen bei Behandlung mit 100–200 µg Erhaltungsdosis zeigen eine Effektivität einer Bienengift-SIT von um die 85 – 90 % und einer Wespengift-SIT von 95 – fast 100 % [Kranert 2020, Müller 1992, Ruëff 1996, Ruëff 2014]. Neben dem Eintritt der klinischen Schutzwirkung führt die Hymenopterenengift-SIT ganz wesentlich zu einer Verbesserung der Lebensqualität der Patienten [Eitel 2021, Fischer 2013, Koschel 2014]. Gemäß deutscher [Ruëff 2023] und europäischer Leitlinie [Sturm 2018] besteht die Indikation zur HG-AIT bei:

- Patienten mit Anamnese einer Bienen- oder Wespenstichanaphylaxie vom Schweregrad \geq II und dem Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung (positiver Hauttest und/oder In-vitro-Tests) auf das reaktionsauslösende Gift,
- Patienten mit Reaktionen vom Schweregrad I und Sensibilisierungsnachweis ist die HG-AIT bei Risikofaktoren oder Einschränkung der Lebensqualität infolge der HGA angezeigt.

Anzumerken ist, dass kurz aufeinanderfolgende Stiche zu einer Steigerung des Schweregrades führen können [Lockey 1988, Solley 2004, Ruëff 2009] und somit bei entsprechendem Expositionsrisiko auch bei nur leichten Reaktionen eine HG-AIT zu empfehlen ist. Aufgrund der sehr günstigen Prognose bei Kindern muss bei Schweregrad I keine HG-AIT erfolgen; kann aber bei dringendem Patienten-/Elternwunsch durchgeführt werden. Keine Indikation zur HG-AIT besteht bei überschießenden lokalen Reaktionen.

Praktische Durchführung

Aus der Diagnostik ergibt sich die Wahl des Giftes, bei dem es sich um das krankheitsursächliche Gift handeln sollte. Gelegentlich ist dies nicht eindeutig und ein Patient muss trotz Anamnese einer systemischen Stichreaktion dann mit beiden Giften behandelt werden. Dank verbesserter Möglichkeiten der In-vitro-Diagnostik ist dies heutzutage nur noch selten erforderlich.

Die Leitlinie zur Allergen-Immuntherapie bei IgE-vermittelten Erkrankungen (Pfaar 2022) ist auch bei Behandlung der HGA zu beachten, die Gebrauchsinformationen der jeweiligen Insektengiftpräparate sind zu berücksichtigen. Kontraindikationen der HG-AIT sind unter anderen (Ruëff 2023): unkontrolliertes Asthma bronchiale, maligne neoplastische Erkrankungen mit aktuellem Krankheitswert, schwere aktive systemische Autoimmunerkrankungen, unbehandelte, chronische Infektion (z. B. HIV, Hepatitis C), Schwangerschaft (Aufdosierung) und aktive systemische Autoimmunerkrankungen. Neu ist, dass die Anwendung von Betablockern und ACE-Hemmern keine Kontrain-

dikation für die Durchführung einer HG-AIT darstellt. In begründeten Einzelfällen ist auch bei Vorliegen von Kontraindikationen unter Abwägung von Nutzen und Risiko eine HG-AIT möglich.

Bei der HG-AIT wird das Insektengift in stark verdünnter Form unter die Haut injiziert. Die Menge des Insektengiftes wird mit jeder Injektion gesteigert bis die Erhaltungsdosis erreicht wird. In der Regel beginnt die Therapie mit einer stationären Schnell-Hyposensibilisierung in der Klinik. Für die Einleitung (Aufdosierung) der HG-AIT gibt es unterschiedliche Schemata (Rush, Ultra-Rush), in denen die Erhaltungsdosis innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen erreicht wird. Bei der ambulanten Aufdosierung erfolgt die Behandlung mit einer Injektion pro Woche. Die Erhaltungsdosis ist unter der ambulanten Therapie erst nach etwa vier Monaten erreicht (konventionell).

Vorteile der stationären Aufdosierung sind das schnellere Eintreten der Schutzwirkung und bessere Möglichkeiten der Überwachung und Notfallversorgung. Ambulante Verfahren entsprechen vielfach dem Patientenwunsch und sind in vergleichenden Studien besser verträglich als schnellere Aufdosierungen (Mosbech 2000, Ruëff 2010). Als Prämedikation wird ein orales Antihistaminikum empfohlen, mit dem örtliche und leichte systemische Reaktionen abgemildert werden können.

Es ist erstaunlich, wie gut die HG-AIT auch von Patienten vertragen wird, die zuvor sehr schwere Stichreaktionen erlitten haben. Nur im Einzelfall kommt es zu rezidivierenden Systemreaktionen, die nur selten schwer sind. Sofern mit dem Ausschalten von Risikofaktoren für eine schlechte Verträglichkeit, einer Prämedikation oder einer vorübergehenden Dosisreduktion die Verträglichkeit der Behandlung nicht hergestellt werden kann, wird im Rahmen eines off-label-use eine zeitweise begleitende Behandlung mit dem IgE-Antikörper Omalizumab empfohlen [Stretz 2017].

Die Standarderhaltungsdosis der HG-AIT beträgt 100 µg Hymenopterenengift. Erfahrungswerte zeigen, dass diese Standarddosis besonders bei Bienengiftallergie (Bienengiftsack enthält bis zu 300 µg Gift) oft nicht ausreichend ist und so wird bei erhöhtem Stichrisiko oder dem Risiko für besonders schwere Anaphylaxien im Erwachsenenalter oft bereits ab Beginn eine Erhaltungsdosis von 200 µg empfohlen. Eine entsprechend erhöhte Erhaltungsdosis von Beginn der Behandlung an wird bei Wespengiftallergie nur im Ausnahmefall zu erwägen sein. Sollte sich aber bei einem Feldstich oder einer diagnostischen Stichprovokation zeigen, dass Patienten nicht ausreichend geschützt sind, so wird auch hier eine Erhöhung der Erhaltungsdosis empfohlen.

Die Dauer der je nach Präparat alle 4 bis 8 Wochen erfolgenden Erhaltungsbildung beträgt bei leichteren Reaktionen und im Kindesalter drei, bei Erwachsenen fünf Jahre. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten überwiegend auch nach Absetzen der HG-AIT im Falle von Stichereignissen weiter geschützt sind und das Risiko für Systemreaktionen weitgehend dem der Allgemeinbevölkerung entspricht. Ein Risiko für den Verlust der Schutzwirkung (bei Bienengiftallergie höher als bei Wespengiftallergie) betrifft häufig Patienten mit Anamnese einer schweren HGA, Patienten mit Mastozytose oder Patienten mit einer besonders intensiven Exposition. Letztgenannte sollten die HG-AIT auf Dauer durchführen bzw. bis zur Beendigung der gefährdenden Tätigkeit.

Fazit für die Praxis

In Anbetracht der guten Verträglichkeit und hohen Effektivität der HG-AIT ist es höchst unbefriedigend, dass aktuell nur weniger als 10 % der betroffenen Patienten ausreichend medizinisch versorgt werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Franziska Ruëff
Klinik und Poliklinik für
Dermatologie und Allergologie
Klinikum der Universität München
Frauenlobstraße 9–11
D-80337 München
www.lmu-klinikum.de/dermatologie/
Weitere Informationen:
www.insektengiftallergie.de
www.daab.de

Behandlung von Spastizität und spastischer Bewegungsstörung

Einleitung

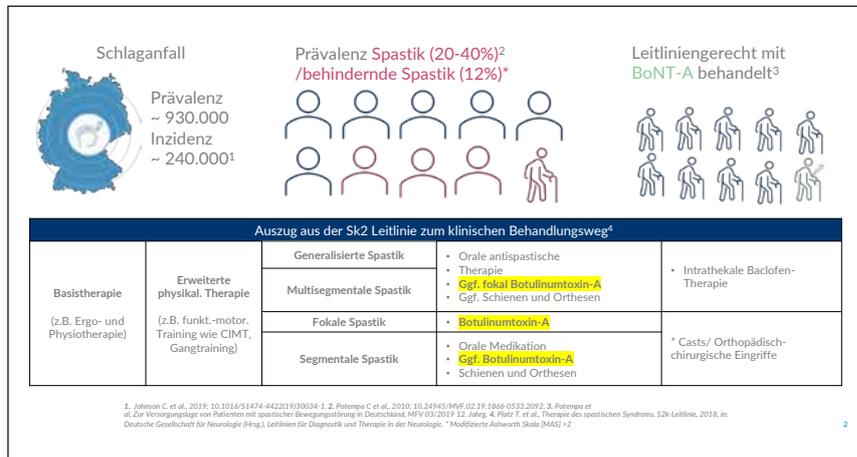
Spastizität ist durch eine inadäquate und überschießende Muskelaktivität gekennzeichnet und definiert eine Tonuserhöhung einzelner oder mehrerer Muskelgruppen, was durch eine Schädigung des Zentralnervensystems (ZNS) auftreten kann. Beim Gesunden wird der Muskeltonus durch das Zusammenspiel von Informationen aus dem Muskel, den Sehnen und den Gelenken (sensorische Informationen), sowie durch Modulation vom Gehirn absteigender Bahnsysteme (Pyramidenbahn, parapiramidale Bahnen) auf Rückenmarksebene kontrolliert. Ist nach einer Schädigung des ZNS der modulierende Einfluss absteigender Bahnen gestört ('Syndrom des ersten Motoneurons', 'upper motor neuron syndrome', UMNS), kommt es neben einer Lähmung der betroffenen Muskelgruppen u. a. durch Reorganisation neuronaler Netzwerke auf Rückenmarksebene zu einer unphysiologischen Verarbeitung sensorischer Informationen und damit zu einer Verstärkung von Reflexantworten (Hyperreflexie) und einer Tonussteigerung, die durch aktive oder passive Bewegungen ausgelöst bzw. verstärkt wird (Geschwindigkeitsabhängigkeit). Spastizität stellt somit einen Adaptationsprozess des ZNS an eine akute oder chronische Schädigung dar und entwickelt sich mit variabler Latenz nach einem schädigenden Ereignis.

Zum UMNS gehören neben der Schwäche und der Hyperreflexie auch das sog. „Babinski-Zeichen“: Vorübergehende rhythmische Zuckungen der betroffenen Muskeln (Klonus), der Verlust feiner motorischer Fähigkeiten und eine vorzeitige Ermüdbarkeit betroffener Muskelgruppen. Die Ursachen für eine Schädigung des ersten Motoneurons können vielfältig sein und umfassen neben Querschnittsyndromen u. a. Hirninfarkte, Hirnblutungen, Multiple Sklerose und Hirnschädigung nach einem Sauerstoffmangel. Auch neurodegenerative Erkrankungen (Amyotrophe Lateralsklerose, angeborenen Ataxien u. a.) können mit einer Spastizität einhergehen. Die Angaben zur jeweiligen Häufigkeit von Spastizität in der Literatur sind sehr variabel, entsprechend der analysierten Patientenkohorte, dem Zeitpunkt der Untersuchung nach einer Schädigung und der verwendeten klinischen Untersuchungsmethode.

Spastische Bewegungsstörung nach Schlaganfall

Folge der Spastizität ist eine erschwerte Durchführung natürlicher Bewegungen. Spastizität führt zu einer meist erheblichen Einschränkung alltäglicher

Abbildung 1:



Verrichtungen, häufig zu Schmerzen, Weichteilveränderungen in Muskeln und Sehnen mit Verkürzungen und fehlstellungsbedingten Hautschädigungen. Die Gesamtheit der genannten Veränderungen, bestehend aus Hyperreflexie, Schwäche, geschwindigkeitsabhängiger Tonuserhöhung, Klonus und chronischen Weichteilveränderungen wird heute unter dem Begriff der spastischen Bewegungsstörung (spastic movement disorder, SMD) zusammengefasst.

Die klinische Herausforderung besteht in der rechtzeitigen Erkennung und adäquaten Behandlung der Spastizität/SMD. Auch die genannten häufigen Komplikationen sollten optimalerweise verhindert werden bzw. müssen zeitgerecht angemessen behandelt werden.

Am Beispiel der spastischen Bewegungsstörung nach Schlaganfall sollen therapeutisch relevante Aspekte der Therapie dargestellt werden (Abb. 1).

Die Behandlung der SMD erfolgt optimalerweise multiprofessionell, patientenzentriert und multimodal, was sich in der Versorgungsrealität in Deutschland sehr häufig allerdings nur in einem stationären Aufenthalt in einer neurologischen Rehabilitationseinrichtung darstellen lässt. Multimodal bezeichnet die verschiedenen therapeutischen Angriffspunkte, die abhängig von Ausmaß und Verteilung einer SMD medikamentös, therapeutisch, apparativ unterstützt, operativ sein können, und häufig eine Kombination aus mehreren der genannten Komponenten sind.

Erweiterte physikalische Therapie

Günstige Effekte auf Spastik haben häufige Wiederholungen und die Kombination mit muskulärer Elektrostimulation. Hier ist als Verfahren die sogenannte Bewegungsinduktionstherapie zu nennen.



Dr. med. Anatol Kivi

Abbildung 2: Ultraschallgesteuerte Injektion von Botulinumtoxin



Zur Verbesserung der Injektionsgenauigkeit dienen Kontrolltechniken wie Ultraschall, direkte elektrische Messungen der Muskelaktivität (Elektromyographie) oder Elektrostimulation der zu behandelnden Muskeln.

Besonders wichtig ist die passive Muskelstreckung zusätzlich zur ausgewählten Standardtherapie. Gerätegestützte Kombinationstherapien mit Elektrostimulation können einen spastisch erhöhten Muskeltonus bei gleichzeitiger Besserung der motorischen Funktion sogar verhindern. Für die Therapie von Standsicherheit, Gang, Treppensteigen oder der Arm-Hand-Funktion sieht man vielversprechende Verbesserungen bei einer Spastik durch den Einsatz von Robotern. Sie ermöglichen annähernd natürliche Bewegungsabläufe der Extremitäten in hoher Wiederholungszahl. Eine Lähmung ausgleichen und günstige Effekte auf die Muskelspannung und Muskellänge haben Schienen, Splints, Verbände (Casts) und Orthesen. So werden dauerhafte Bewegungs- und Funktionseinschränkungen von Gelenken (Kontrakturen) vermieden. Für die Beine ist das Aufrichten der Betroffenen die beste Mobilisationsform. Durch das Anlegen von Casts kann schrittweise ein eingeschränkter Bewegungsumfang wieder ausgedehnt werden. Hier ist die Kombination mit einer lokalen Botulinumtoxin-Behandlung sinnvoll und empfehlenswert.

Elektrostimulation aktiviert über angeklebte Elektroden auf der Haut Nerven und Muskelfasern mit kleinen Strömen (transkutane elektrische Nervenstimulation, TENS). Hier gibt es positive Effekte auf Spastik und den Bewegungsumfang (ROM).

Auch die funktionelle Elektrostimulation (FES) für Bewegungen, die vom Patienten ganz oder teilweise selbst ausgeführt werden (z. B. Greifen und Hantieren, Gehen), kann neben der Verbesserung motorischer Funktionen einen Spastik-mindernden Effekt zeigen. Günstige Auswirkungen auf die Spastik wurden zudem mittels Oberflächenelektrostimulation des Rückenmarks bzw. der Nervenwurzeln oder durch Elektroakupunktur beschrieben.

Bei der repetitiven Magnetstimulation und extrakorporalen Stoßwellentherapie lässt sich eine spastische Tonuserhöhung mit gezielten Magnetfeldreizen zur Stimulation ausgewählter Nerven, Nervenwurzeln oder Hirnarealen behandeln (periphere repetitive Magnetstimulation, prMS; repetitive transkranielle Magnetstimulation, rTMS). Stoßwellentherapie kann über Wochen anhaltend einen spastisch erhöhten Muskeltonus mindern mit einer begleitenden Erweiterung des Bewegungsumfanges (extrakorporale Stoßwellentherapie, ESTW). Eine begrenzte Datenlage erlaubt jedoch für diese Verfahren noch keine eindeutige Empfehlung für den klinischen Routineeinsatz.

Behandlung mit Medikamenten

Für die Auswahl einer medikamentösen Behandlung ist entscheidend, wo die Spastik lokalisiert ist und ob sich eine zugrundeliegende Schädigung im Rückenmark oder im Gehirn befindet. Vor diesem Hintergrund müssen Nutzen, Nebenwirkungen, Akzeptanz und Umsetzbarkeit einer Behandlung gründlich abgewogen werden. Grundsätzlich gilt, dass Erkrankte mit Hirnschädigungen im Gegensatz zu Betroffenen mit reinen Rückenmarksverletzungen ein höheres Risiko für Nebenwirkungen im zentralen Nervensystem aufweisen.

Es stehen Substanzen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen und unterschiedlichen zugelassenen Einsatzgebieten zur Verfügung. Patienten mit einer Spastik beider Beine (Paraspastik) und nicht mobile Patienten mit generalisierter spastischer Tonuserhöhung profitieren in der Regel von einer oralen Therapie. Auf eine Spastik mit deutlichen Lähmungen ist eine positive Wirkung begrenzt oder sogar kontraproduktiv, weil die Lähmung durch diese Medikamente prinzipiell verstärkt wird.

Die in Deutschland zugelassenen und am häufigsten eingesetzten oralen antispastischen Medikamente sind Baclofen und Tizanidin. Trotz fehlender Zulassung werden auch Benzodiazepine eingesetzt, eine Substanzgruppe, die neben der Angstlösung auch eine Entspannung der Muskulatur bewirkt. Dantrolen bewirkt Muskelentspannung durch Hemmung der Freisetzung von Kalziumionen im Muskel und ist zugelassen für „spastische Syndrome mit krankhaft gesteigerter Muskelspannung unterschiedlicher Ursache“. Tolperison hat in Deutschland nur noch die Zulassung für die Behandlung von Spastik nach Schlaganfall. Sativex® (THC/CBD-Kombinationspräparat) ist

ausschließlich für die bei Multipler Sklerose auftretende spastische Tonuserhöhung zugelassen. Es ist besonders wirksam gegen schmerzhafte Spasmen.

Spastik-Medikamente, die im Zentralnervensystem wirken, führen dosisabhängig relativ häufig zu Müdigkeit, Antriebsminderung oder einer störenden Abnahme der Muskelkraft. Daher sollte die Erhöhung der Dosis vorsichtig erfolgen. Vor allem Baclofen führt zu Müdigkeit und Kraftminderung, Tizanidin zu Mundtrockenheit, Benommenheit und zu relevanten Blutdruckabfällen. Dantrolen sollte wegen der potentiell toxischen Leberschädigung und der Verstärkung bestehender Lähmungen nur eingesetzt werden, wenn es keine bessere Alternative gibt und die Symptome es wirklich erfordern. Dantrolen wirkt nicht auf das zentrale Nervensystem, bei schwer hirngeschädigten Personen kann das aber Vorteile haben. Die Verbesserungen einer Spastik unter Medikation sind zwar messbar, werden von Betroffenen aber nicht immer im Alltag wahrgenommen. Für Tolperison gegenüber Baclofen und für Tizanidin gegenüber Diazepam wurden jedoch auch Alltagsvorteile für Schlaganfall-Betroffene beschrieben. Gabapentin, ursprünglich als Medikament gegen epileptische Anfälle entwickelt, zeigt positive Effekte bei Multiple-Sklerose-assoziiertes Spastik und Spasmen. Grundsätzlich gilt, dass Medikamente nur eingesetzt werden sollten, wenn eine alltagsrelevante Spastik trotz passender nicht-medikamentöser Maßnahmen nicht ausreichend kontrolliert werden kann.

Injektionen mit Botulinumtoxin

Seit Ende der 1980er Jahre hat sich Botulinumtoxin als effektive und nebenwirkungsarme Therapieoption etabliert. Das Zellgift wird vom Bakterium Clostridium botulinum gebildet und hemmt die Freisetzung des Neurotransmitters Acetylcholin. Der genaue Wirkmechanismus ist komplex. Von den bekannten Serotypen wird hauptsächlich das Toxin vom Typ A therapeutisch genutzt.

Bei fokaler Spastik (ein oder zwei eng benachbarte Bewegungssegmente sind betroffen, z. B. Handgelenk, Fuß, Zehen) hat eine Injektionsbehandlung mit Botulinumtoxin (BoNT) ein besseres Nutzen-Risiken-Verhältnis und sollte dem Gebrauch oraler Antispastika vorgezogen werden.

BoNT wird bei einer Überaktivität von Muskeln angewendet und lässt diese (abhängig von der Dosierung) für eine bestimmte Zeit erschlaffen, indem es die Übertragung vom Nerv auf den Muskel für einige Wochen bis Monate blockiert. An zugelassenen BoNT-Präparaten stehen zur Behandlung der fokalen und multifokalen Spastik drei Präparate zur Verfügung.

Die Zulassung für die Behandlung einer spastischen Bewegungsstörung nach Schlaganfall ist jedoch unterschiedlich: Xeomin® (Incobotulinumtoxin) ist für die Spastik der oberen Extremitäten (unabhängig von der Ätiologie) zugelassen; Botox®

(Onabotulinumtoxin) für die fokale Spastizität des Handgelenkes, der Hand und des Fußgelenkes bei erwachsenen Schlaganfallpatienten.

Die breiteste Zulassung der Botulinumtoxinpräparate zur Behandlung von Spastizität hat Dysport® (Abobotulinumtoxin), das zur Behandlung einer fokalen Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen unabhängig von der Ätiologie und zur Behandlung einer fokalen Spastik des Fußgelenkes bei erwachsenen Patienten nach Schlaganfall oder Schädel-Hirn-Trauma zugelassen ist.

Sowohl im Hinblick auf die Nebenwirkungen als auch im Hinblick auf die Wirksamkeit ist eine BoNT-Behandlung der oralen Medikation überlegen und mindert zudem Schmerzen, die durch die Spastik bedingt sind. Schließlich mehren sich Daten, dass sich eine Spastik durch eine frühzeitige Injektion innerhalb der ersten zwölf Wochen nach einem Schlaganfall unter Einsatz geringer Dosierungen deutlich abmildern, wenn nicht gar vermeiden lässt. Dazu sind aktuell Instrumente in der Entwicklung, um Schlaganfallpatienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Spastik nach Schlaganfall frühzeitig zu identifizieren und dadurch früher behandeln zu können.

Nebenwirkungen sind unter BoNT in den empfohlenen Dosisbereichen pro Muskel und Injektions-sitzung selten. Möglich sind Effekte wie Mundtrockenheit oder lokale Schmerzen an der Injektionsstelle.

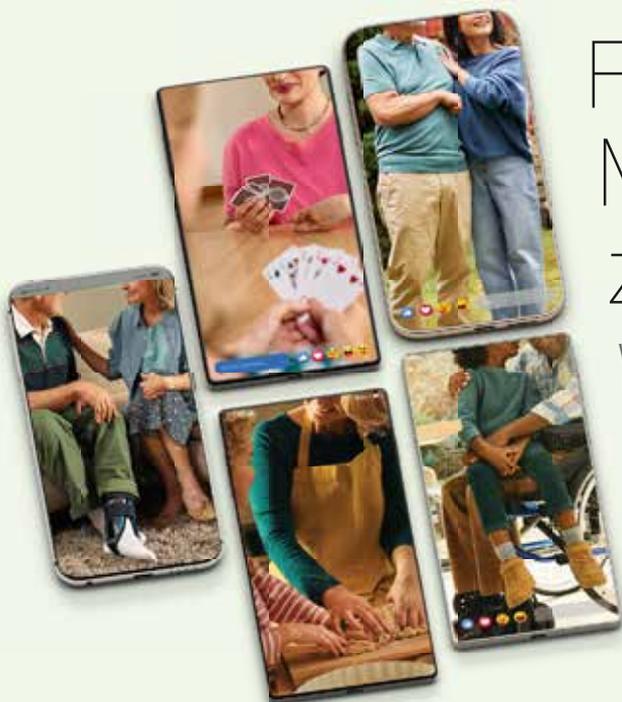
Chirurgische Verfahren

Zur Behandlung einer schweren Spastik kann man das Medikament Baclofen auch über ein spezielles Infusionssystem mit einer Pumpe einsetzen (intrathekale Baclofentherapie (ITB)). Das Mittel wird dabei direkt in den Nervenwasserraum des Rückenmarks injiziert. Pumpe und Katheter werden chirurgisch unter die Haut platziert. Die Indikation sollte erst erfolgen, wenn andere Behandlungen nicht zufriedenstellend waren. Ein operativer Eingriff und die schrittweise Anpassung der Medikamentendosis können mit einem hohen Nebenwirkungsrisiko und schwerwiegenden Komplikationen verbunden sein (rund 8 - 10 % der Fälle). Unerwünschte Wirkungen können Infektionen und lokale Flüssigkeitsansammlungen (Serome) beinhalten. Vereinzelt treten auch epileptische Anfälle oder Schläfrigkeit, Tonusverlust der Muskulatur, Benommenheit oder Schwindel auf. Die Diagnose und Betreuung bei Patienten mit ITB sollte daher von einem interdisziplinären Team mit ausgewiesener Kompetenz erfolgen. Bei schwerster Spastik, die anders nicht zu behandeln ist, können durch chirurgische Verfahren (dorsale Rhizotomie oder Eingriffe in der Eintrittszone der Hinterwurzel ins Rückenmark) ausgeprägte Fehlhaltungen vermieden werden. Kontrollierte Studien zum Einsatz dieser Verfahren bei Spastik nach Schlaganfall liegen allerdings nicht vor.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Dr. med. Anatol Kivi**
Oberarzt Klinik für Neurologie und
Klinik für Neurorehabilitation &
Zentrum für Schwerst-Schädel-
Hirnverletzte
Vivantes Klinikum Spandau
Neue Bergstraße 6, 13585 Berlin



Für mehr Momente zum Teilen.

Wählen Sie Dysport® für kontinuierliche Symptomreduktion bis zur nächsten Injektion und Linderung von Symptomen über 16 Wochen und darüber hinaus. Vertrauen Sie auf über 25 Jahre Erfahrung und ermöglichen Sie Ihren Patienten, ihre Ziele zu erreichen und mehr gemeinsame Momente zu erleben.

Mit Dysport® liegt es in Ihren Händen.¹⁻⁶

Dysport®
ABOBOTULINUM TOXIN A

Referenzen

1. Gracies J, et al. Lancet Neurol. 2015;14(10):992-1001. 2. Gracies J, et al. Muscle Nerve. 2018;57(2):245-54. 3. Gracies J, et al. Neurology. 2017;89(22):2245-53. 4. Turner-Stokes L, et al. J Rehabil Med. 2021;24;53:jrm00157. 5. Dysport® Fachinformation Deutschland, Stand Juli 2022. 6. Jitpt-Imolmard S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;64:751-57.

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, hemifazialen 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, muskuloskeletale Steifigkeit. Gelegentlich: Doppelsehen, Ptose, Übelkeit, Muskelatrophie, Kiefererkrankung. Selten: Aspiration. Fokale Spastik der oberen Extremitäten bei Erwachsenen: Häufig: Muskelschwäche, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Schmerzen, Erytheme, Schwellung usw.), Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung, Schmerz in einer Extremität. Gelegentlich: Dysphagie. Fokale Spastik der unteren Extremitäten bei Erwachsenen: Häufig: Dysphagie, Muskelschwäche, Myalgie, Asthenie, Ermüdung, grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle (Schmerz, blauer Fleck, Ausschlag, Pruritus), Sturz. Fokale Spastik der oberen Extremitäten bei Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren: Häufig: Muskelschwäche, Myalgie, grippeähnliche Erkrankung, Ermüdung, Reaktionen an der Injektionsstelle (Ekzem, Bluterguss, Schmerz, Schwellung, Ausschlag), Ausschlag. Gelegentlich: Asthenie. Fokale Spastik mit dynamischer Spitzfußstellung bei gehfähigen Patienten mit infantiler Zerebralparese ab 2 Jahren: Häufig: Myalgie, Muskelschwäche, Harninkontinenz, grippeähnliche Erkrankung, Reaktion an der Injektionsstelle (z. B. Schmerz, Erythem, Schwellung usw.), Gangstörung, Ermüdung, Sturz. Gelegentlich: Asthenie. Harninkontinenz infolge einer neurogenen Detrusorhyperaktivität: Häufig: Harnwegsinfektion, Bakteriurie, Kopfschmerz, Obstipation, Hämaturie, erektile Dysfunktion, Fieber. Gelegentlich: Hypästhesie, Muskelschwäche, Harnretention, Urethralblutung, Blasenblutung, Blasenbeschwerden, 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. Häufigk. 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