

Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

4. Ausgabe 2019
3,50 Euro



Leukämie CAR-T-Zell-Therapie



■ Operative Verfahren

| Reversible Elektroporation
| MAGEC®- System bei Skoliosen



■ Pädiatrie

| Gensatztherapie
| Stoffwechselstörungen



■ Neurologie

| Neurogene Blase
| Migräne, CGRP-Antikörper

- 3 ■ **Mikrobiologie der Sepsis und Behandlungsstrategien**
Prof. Dr. med. Markus A. Weigand
Dr. med. Marc Altvater

- 6 ■ **Neue Therapien bei Kopfschmerzsyndromen**
Dr. med. Christian Ziegeler

- 9 ■ **Anal- und Steißbeinfisteln – minimalinvasive Therapieoptionen**
Dr. med. Peter Wilhelm
PD Dr. med. Andreas Kirschniak
Dr. med. Claudius Falch

- 12 ■ **Anlagebedingter Haarausfall Androgenetische Alopezie**
Prof. Dr. med. Annika Vogt

- 15 ■ **Operative Wachstumslenkung bei frühkindlichen Skoliosen**
Dr. med. Lars Gobisch
Dr. med. Thore Bornemann

- 18 ■ **Multiple Sklerose und Schwangerschaft**
Dr. med. Girolama Alessandra Marfia

- 20 ■ **Reversible Elektroporation und moderne Tumorthherapie**
Prof. Dr. Dr. med.
Walter Wohlgemuth

- 23 ■ **Akute lymphatische Leukämie**
Prof. Dr. med. Peter Bader
Dr. med. Jan Sörensen

- 26 ■ **Störungen der Blasen- und Darmfunktion aus neurologischer Sicht**
Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

- 29 ■ **Genersatztherapie der spinalen Muskelatrophie**
Dr. med. Andreas Ziegler
Dr. med. Afshin Saffari

- 32 ■ **Invasive Mykosen**
Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
Dr. med. Maria Rührich

- 35 ■ **Asthma-Therapie in der Kinder- und Jugendmedizin**
Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann

- 38 ■ **Angeborene Stoffwechselerkrankungen**
Prof. Dr. med. Jutta Gärtner
Prof. Dr. med. Chris Mühlhausen
Dr. rer. nat. Stina Schiller

- 41 ■ **Psoriasis – eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung**
Prof. Dr. med. Matthias Augustin
Dr. med. Natalia Kirsten

- 44 ■ **Differenzierung und Therapie von Makula-Erkrankungen**
Prof. Dr. med. Philipp S. Muther



Liebe Leser,

in Deutschland erkranken jährlich rund 600 Kinder an einer Leukämie. Die meisten kleinen Patienten werden noch vor dem 5. Lebensjahr von der malignen Erkrankung des blutbildenden oder des lymphatischen Systems befallen. Die Ursachen sind bis dato weitestgehend ungeklärt. Diskutiert werden Umweltbelastungen durch ionisierende Strahlung und Toxine.

Es wird unterschieden zwischen „akuten Leukämien“, die unbehandelt innerhalb kürzester Zeit zum Tod des Patienten führen, und „chronischen Leukämien“, die über Jahre hinweg schleichend und relativ unauffällig verlaufen. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) kann plötzlich und unerwartet in jedem Lebensalter auftreten, trifft aber leider am häufigsten sehr junge Patienten.

Die ALL ist die häufigste Krebserkrankung im Kindesalter und gehört dennoch zu den seltenen onkologischen Erkrankungen. Das Krankheitsbild präsentiert sich durch unterschiedliche Symptome wie z. B. Infektanfälligkeit, geschwollene Lymphknoten, Milz- und Lebervergrößerung und/oder Knochenschmerzen. Charakteristisch sind auch Gewichts- und Appetitverlust, Müdigkeit und Nachtschweiß. Eine zügige Behandlung in spezialisierten Zentren kann den Krankheitsverlauf oftmals aufhalten.

Neben den üblichen Therapieoptionen wie Chemotherapie, Tyrosinkinase-Inhibitoren und Stammzelltransplantation wurde ein im Ansatz völlig neuer Wirkstoff entwickelt. Dabei werden gentechnologisch veränderte Immunzellen als individuelles Therapeutikum eingesetzt.

Prof. Dr. med. Peter Bader, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, ist einer der wenigen Spezialisten in ganz Deutschland, der diese Behandlungsoption anbietet. Die sogenannte „CAR-T-Zell-Therapie“ erfordert neben einer besonderen Expertise des Behandlers eine ausgewählte Patientenklentel.

B. Reckendorf
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben
alkoholfrei und klimaneutral drucken.

Unsere Druckverfahren halten
qualitätsgeprüfte Standards ein.

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

www.bonifatius.de

Impressum

Forum Sanitas

erscheint alle drei Monate, Auflage: 34.000 Ex.

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

Herausgeber

Verlag für Public Relations und Printmedien

www.forum-sanitas.com

info@forum-sanitas.com

Redaktionelle Leitung

Birgit Reckendorf

Redaktionelle Mitarbeit

Dr. med. M. Altvater, Prof. Dr. med. M. Augustin

Prof. Dr. med. Bader, Dr. med. T. Bornemann

Dr. med. C. Falch, Prof. Dr. med. J. Gärtner

Dr. med. L. Gobisch, Prof. Dr. med. E. Hamelmann

Dr. med. N. Kirsten, PD Dr. med. A. Kirschniak

Prof. Dr. med. M. von Lilienfeld-Toal

Prof. Dr. med. P. Muther, Prof. Dr. med. C. Mühlhausen

Dr. med. M. M. Rührich, Dr. med. A. Saffari

Dr. rer. nat. S. Schiller, Dr. med. J. Sörensen

Prof. Dr. med. A. Vogt, Prof. Dr. med. M. Weigand

Dr. med. P. Wilhelm, Prof. Dr. med. W. Wohlgemuth

Prof. Dr. med. D. Voitalla, Dr. med. C. Ziegeler

Dr. med. A. Ziegler

Layout

Bonifatius GmbH, Druck|Buch|Verlag, Paderborn

Elke Brosch, Michael Meermeyer|prepress

forum-sanitas@bonifatius.de

Bildredaktion|Bildbearbeitung

Elke Brosch, Michael Meermeyer

Webdesign

Heiko Garzosch, www.hg-webdesign.de

Webmaster|Internetservice

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

Bezug|Verteilung

Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg

Abonnenten-Service Bonifatius GmbH

christine.boeddeker@bonifatius.de

Titelbild

© Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie

© Bild „Neugeborenen-Screening“ Seite 38,

Universitätsklinikum Heidelberg

© Bilder Seite 17, Timo Wilke

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.

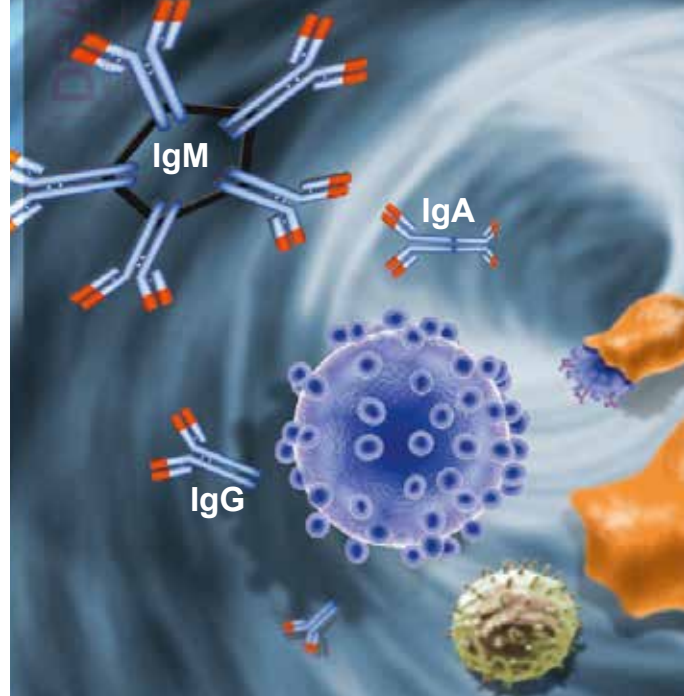
Für unverlangt eingesandte Manuskripte und

Bildmaterial wird keine Haftung übernommen.



Mikrobiologie der Sepsis und Behandlungsstrategien

Eine Sepsis ist definiert als eine durch fehlregulierte Wirtsantwort auf eine Infektion verursachte, lebensbedrohliche Organdysfunktion. Ein Organversagen wird in SEPSIS-3 über eine Erhöhung des Sequential Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)-Scores um ≥ 2 Punkte in kausalem- und zeitlichem Zusammenhang mit einer wahrscheinlichen oder nachgewiesenen Infektion beschrieben. Hierbei kann theoretisch jede, anfangs zum Teil banale, Infektion zu einer Sepsis führen.



Früherkennung und Einleitung einer adäquaten, besonders auch antimikrobiellen, Therapie stellen wichtige Grundpfeiler einer Sepsis-Behandlung dar.

Die Frage, die sich in diesem Zusammenhang jedem Behandler stellt: Welches ist das richtige Antibiotikum für diese Infektion bzw. für diesen Patienten?

Es sei darauf hingewiesen, dass hier keine Therapieempfehlung gegeben werden kann, sondern eine Strategie aufgezeigt werden soll, wie der erfahrene Kliniker diagnostisch und therapeutisch vorgeht.

„Jede Stunde zählt: Sepsis ist ein medizinischer Notfall

Ein Drittel bis die Hälfte aller Patienten stirbt an der Sepsis. Das sind allein in Deutschland circa 70.000 Menschen pro Jahr. Damit ist Sepsis die dritthäufigste Todesursache in Deutschland nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs.

Die Erkrankung an einer Sepsis ist kritisch, aber nicht aussichtslos. Die zügige Einleitung der genannten Behandlungsmaßnahmen kann das Risiko zu versterben halbieren. Eine frühe Sepsis-Behandlung erhöht die Überlebenschancen und vermindert Sepsisfolgen.“

(Quelle: <https://www.sepsis-stiftung.eu/sepsis>)

es bei 3,5% der Fälle zu Infektionen, die zur Sepsis führten. Bei ca. 27,6% der Fälle wurde keine Infektionsquelle angegeben. Hier muss auch noch auf die Blutstrominfektion bei zentralem Venenkatheter hingewiesen werden. Je nach Autor konnten Raten von 1,3 bis 5,6 Fälle pro 1000 Kathetertagen nachgewiesen werden.

Weiterhin stellt sich die Frage, welche Patienten besonders bedroht sind, eine Sepsis zu entwickeln. Hier scheint die Antwort zunächst einfach: Immunsupprimierte Patienten! Aber es lohnt sich, darüber nachzudenken und sich bewusst zu machen, welche die häufigen Patienten mit Immunkompromittierung oder –suppression sind. Hier sind es nicht die Patienten mit angeborenen Immundefekten, auch nicht die mit erworbenen (z. B. AIDS) oder iatrogenen (z. B. nach Transplantationen oder bei therapierten rheumatologischen Erkrankungen). Sicher haben auch diese Patienten ein erhöhtes Risiko eine Sepsis (auch mit atypischen Erregern) zu erleiden. Die Mehrzahl der betroffenen Patienten sind jedoch in hohem Alter und/oder mit Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus belastet.

Außerdem stellt gerade im Hinblick auf die Infektionen nach medizinischen Prozeduren die Eingriffsgröße, –komplexität und die natürliche Besiedelung des Zielorgans einen Risikofaktor für schwerwiegende Infektionen und Sepsis dar.

Eine weitere Frage, die es zu beantworten gilt: Welche Erreger erwarten wir bei der Sepsis?

Erstens ist es interessant, welche Infektionen häufig zu einer Sepsis führen und welche Patienten hiervon besonders betroffen sind. Zweitens stellt sich dann die Frage, welche Erreger (je nach Fokus) typischerweise zu erwarten sind. Dem behandelnden Kliniker ist bekannt, welche Antibiotika für welche Erregergruppen geeignet sind. Im letzten Schritt müssen die lokalen Resistenzraten (ggf. auch die Resistenzen der Patientenflora – z. B. bei Vorbehandlung) beachtet werden. Eine Resistenztestung mittels Antibiotogramm oder molekularbiologischer Methoden ist (nach Erregernachweis) unerlässlich und unbedingt durchzuführen.

Auf der Suche nach dem Fokus hilft es zu wissen, welche Infektionen häufig sind und welche nicht. Die norwegischen Kollegen Knoop und Mitarbeiter haben 2017 Daten aus dem nationalen Patientenregister ausgewertet. Hier zeigte sich, dass für etwas mehr als 70% respiratorische Infektionen die primäre Ursache waren, gefolgt von mit jeweils etwas weniger als 5% die Weichteil-, Urogenital- und abdominalen Infektionsherde. Nach medizinischen Prozeduren kam



Prof. Dr. med.
Markus A. Weigand



Dr. med. Marc Altwater

Die typische Sepsis wird durch Bakterien verursacht (91%). Diese verteilen sich zu 58% auf gram⁻-Spezies und zu 33% auf gram⁺-Spezies (Einteilung nach dem Färbeverhalten der Zellwand nach Hans Christian Gram). Außerdem verursachen anaerobe Bakterien zu 2% eine Sepsis. Pilze und Viren sind nur selten Pathogene systemischer Infektionen. Wichtig ist es sich vor Augen zu führen, dass Erreger, die den Menschen ohne jeglichen Krankheitswert besiedeln und in der Umwelt häufig vorkommen, häufiger eine Sepsis verursachen, wenn sie an Stellen auftreten, an denen sie normal nicht vorkommen. Z. B. der Hautkeim *Staphylokokkus epidermidis* im Blut durch invasive Prozeduren an Gefäßen oder der im Darm physiologisch lebende *Escherichia coli* in den Harnwegen. Im Speziellen ändert sich das Erregerspektrum je nach Fokus von dem die systemische Reaktion ausgeht.

Diesem Beispiel folgend lassen sich für bestimmte Infektionsquellen typische Erreger oder Erregergruppen benennen.

Somit kann der Behandler jetzt die ersten Fragen bei der Erregersuche kombinieren.

Welchen Infekt hat der Patient, der ursächlich für die systemische Reaktion ist? Welche Vorgeschichte hat der Patient? Und welche Erreger sind in diesem Fall häufig?

Fallbeispiel

Ein 65-jähriger Raucher mit bekannter chronischer Lungenerkrankung (COPD) und diversen Lungenentzündungen begibt sich zur Behandlung in die Notaufnahme. Er hat Fieber, Atemnot, eine Atemfrequenz von 30 Atemzügen pro Minute. Eine Sauerstoffsättigung liegt bei 89 % und ein verlängertes Expirium mit deutlichen mittelblasigen Rasselgeräuschen und Giemen mit Punktum Maximum über dem linken Unterlappen ist zu hören. Das obligatorische Röntgenbild zeigt eine flächige Verschattung mit positivem Aerobronchogramm im linken Unterfeld. Der Patient ist verwirrt, aber noch Kreislauf-stabil.

1. Es scheint eine Sepsis vorzuliegen.
2. Die Atemwege scheinen der Fokus zu sein.
3. Der Patient ist älter und Raucher und damit wahrscheinlich immunkompromittiert.
4. Er hat eine COPD und damit unterscheidet sich das Erregerspektrum von dem eines sonst gesunden Patienten.

Aus diesen Befunden lässt sich eine primäre antibiotische Therapie ableiten. In den Atemwegen können sowohl gram⁺ als auch gram⁻ Erreger zu Infektionen führen. Bei einem Patienten mit COPD kommen etwas häufiger gram⁻-Erreger vor als beim Gesunden. Zudem kommen Keime vor, die von Natur aus Enzyme bilden und Antibiotika spalten können (z. B. *Moraxella catarrhalis*). Dies sollte man bei der initialen Therapie berücksichtigen. Keime, die interstitielle Pneumonien verursachen, treten bei älteren Menschen häufiger auf, als im mittleren Lebensalter. Diese sind nicht durch Antibiotika, welche die bakterielle Zellwand als Angriffspunkt haben, erreichbar bzw. therapierbar.

Das Material für mikrobiologische Untersuchungen (insbesondere für Blutkulturen) sollte nach Möglichkeit – ohne Zeitverzögerung – vor Beginn der antibiotischen Therapie entnommen werden. Je nach klinischem Anzeichen der Therapie oder den Ergebnissen der mikrobiologischen Untersuchung kann die primäre Strategie der Antibiotikagabe dann angepasst werden.

Im Beispiel wurde erwähnt, dass manche in der Lunge vorkommenden Keime gegen bestimmte Antibiotika resistent sind. Dass einige bakterielle Spezies oder zum Teil auch nur spezielle Stämme einer Spezies resistent gegen bestimmte Antibiotika sind, ist kein von Menschen gemachter Umstand. Resistenzen sind ein Phänomen, welches es lange vor der Entdeckung der Antibiotika schon gab. Bei Bohrun-gen im Permafrostboden Alaskas wurden Keime aus längst vergange-

ner Zeit (ca. 30 000 Jahre) gefunden, welche sich gegen Antiinfektiva resistent zeigten, was zu einem evolutionären Vorteil führte. Dabei führen verschiedene Mechanismen zu solchen Resistenzen. Zum Beispiel können Enzyme gebildet werden, die den aktiven Teil eines Antibiotikums – häufig den Beta-Laktamring – spalten; außerdem können Transporter oder Efflux-Pumpen gebildet werden, welche die eingesetzten Substanzen wieder aus dem Bakterium ausschleusen. Des Weiteren können Zellwandbestandteile so verändert werden, dass bestimmte Antibiotikagruppen nicht mehr binden können. Diese Resistenzen können sowohl in der bakteriellen DNA – dem sogenannten Kernäquivalent (Nucleoid) – vorkommen, als auch auf extragenomischen ringförmigen DNA-Segmenten, den sogenannten Plasmiden. Resistenzen können unter Bakterienstämmen und auch –spezies ausgetauscht werden. Dies kann sowohl durch Austausch von freien Gensegmenten oder –bruchstücken, Plasmiden oder auch über Vektoren wie Viren – sogenannte Bakteriophagen – erfolgen. Resistente Keime, die auf alle bekannten antibakteriellen Wirkstoffe nicht ansprechen, sind nicht per se infektiöser oder pathogener als ihre nicht-resistenten Artgenossen.

Ein Problem entsteht erst dann, wenn der Patient eine Infektion (oder eine Sepsis) durch diesen resistenten Erreger erlitten hat, da die Auswahl des richtigen Antibiotikums somit schwieriger und im schlimmsten Fall unmöglich wird.

Durch den unreflektierten Umgang mit Antibiotika (sowohl in der Humanmedizin (beim Lungengesunden beispielsweise sind die meisten Atemwegsinfektionen viraler Genese), als auch in der Tiermedizin,

Immunglobulin M

- erhöht die Phagozytose von bakteriellen und viralen Antigenen
- neutralisiert Toxine
- Entzündungsmediatoren und Auto-Antikörper
- moduliert das Komplementsystem
- beseitigt apoptotische Zellen
- wirkt antiinflammatorisch

Immunglobulin A

- als „Antikörper der Körpersekrete“ ein wichtiger Bestandteil der Schleimhaut-Schutzbarrieren, v.a. in der Lunge und im Verdauungstrakt. Es wirkt auch regulierend auf die Zusammensetzung des Mikrobioms von Lunge und Darm.
- trägt entscheidend zur Regulation des Immunsystems bei, wobei es in seiner dimeren Form proinflammatorische und in seiner monomeren Form antiinflammatorische Prozesse unterstützt

Immunglobulin G

- bildet mit einem Anteil von etwa 75% beim gesunden Menschen den Hauptanteil der Immunglobuline im Serum des Menschen und ist somit essentiell für die Immunabwehr neutralisiert zirkulierende Pathogene, Zytokine und aktiviertes Komplement
- wirkt entzündungshemmend durch FcR-Blockade und Kontrolle der Aktivität von Immunzellen vermittelt die ADCC (Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität)
- und unterstützt die Regenerierung supprimierter T-Zellpopulationen

insbesondere in der Tiermast kommt es zu immer mehr Selektionierung. Der nicht sachgemäße Umgang mit Antibiotika führt dazu, dass die Keime, die schlecht oder nicht auf dieses Medikament reagieren, überleben und nur die sensiblen Keime regulär abgetötet werden. Man schätzt, dass jährlich 700 000 Todesfälle durch solche zum Teil multiresistenten Erreger (MRE) verursacht werden.

Deshalb sollte jeder Einsatz eines Antibiotikums gut überdacht und an die vermutete Erregersituation angepasst werden (hier sollte auch, wann immer möglich die Therapie deeskaliert werden), um die Gefahr der Selektionierung zu minimieren.

Aufgrund der Komplexität des Themas, kann hier keine Darstellung einer Antibiotikatherapie erfolgen. Wichtig ist es jedoch, die oben genannten Faktoren zu beachten und die Aktivitätsspektren sowie pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften der einzelnen Substanzen zu kennen. Auch das therapeutic drug monitoring, bei dem Medikamentenspiegel bestimmt werden, um ausreichende Plasmaspiegel zu garantieren, kann zur Optimierung der Therapie beitragen. Dabei ist zu beachten, dass auch „alte“ Substanzen wie Sulfamethoxazol/Trimetoprim, Colistin oder Fusidinsäure ihre Berechtigung in der Therapie von MRE haben können und auf jeden Fall in die therapeutischen Überlegungen mit einzubeziehen sind!

An dieser Stelle sei auch darauf hingewiesen, dass sich eine deutliche Qualitätssteigerung durch sogenannte „Antibiotic Stewardships“ oder „Infectious Disease Stewardships“ erreichen lässt, und multidisziplinäre und multiprofessionelle Visiten helfen können den Antibiotikaeinsatz effektiver zu gestalten.

Auch wenn Antibiotika eine effektive Therapie bakterieller Infektionen ermöglichen, sind sie nicht der einzige Faktor, der die Keimlast zu reduzieren vermag. Selbst sogenannte bakterizide – das heißt keimtötende – Antibiotika reduzieren die Anzahl der Bakterien nur, sie eradizieren diese nicht komplett.

Definition „bakterizid“: Ein Antibiotikum ist dann bakterizid, wenn der Quotient aus minimaler bakterizider Konzentration (1000-Fache Reduktion des Bakterienwachstums in 24 h unter spezifischen Bedingungen) und minimaler inhibitorischer Konzentration (kein bakterielles Wachstum in 24 h unter gleichen Bedingungen) höchstens 4 beträgt.

Somit stellt sich die therapeutische Frage: Wer bzw. was erledigt den Rest?

An erster Stelle wäre natürlich die Fokussanierung zu nennen. Hierbei wird stark erregerehaltiges Material (Abszess, Eiter, infiziertes Organ) aus dem Körper abgeleitet oder entfernt.

Selbst nach dieser Prozedur bleiben noch Keime im Körper zurück, welche durch das patienteneigene Immunsystem beseitigt werden müssen. Hier bedingt die komplexe Interaktion des Immunsystems während einer Sepsis ein großes Problem. Es kommt sowohl zur überschießenden Aktivierung als auch Suppression des Immunsystems. Zeitlich lassen sich diese Vorgänge nicht trennen, d.h., es können zeitgleich Überaktivität und Unteraktivität vorliegen. Diese Immunreaktion ist im Fokus der Sepsis-Forschung sowie neuer Behandlungsstrategien.

Eine besondere Behandlungsstrategie soll im Folgenden näher erläutert werden:

Schon seit 50 Jahren verwendet man bei diversen Indikationen humane Immunglobuline, das sind von gesunden Spendern isolierte Antikörper. (Beispiele sind das Guillain-Barré-Syndrom in der Neurologie, die Immunthrombozytopenie in der Hämatologie oder das Kawasaki-Syndrom in der Pädiatrie.) Aber auch beim kritisch erkrankten Patienten und hier speziell bei der Sepsis konnten intravenöse Immunglobuline (IVIG) in manchen Studien die Prognose deutlich verbessern. Dabei belegten einige Autoren, dass das aufgereinigte IVIG mit hohem IgM Anteil in der Sepsisbehandlung eine bessere Wirkung zeigte, als

das IVIG mit hohem IgG-Anteil. Ein Erklärungsansatz wäre, dass die nicht durch den Krankheitserregerkontakt „natürlich“ vorkommenden unspezifischen Immunglobuline (Antikörper) häufig dem IVIG vom Subtyp IgM angehören, wohingegen die spezifischen nach Pathogenkontakt gebildeten Antikörper eher dem Typ IgG zuzuordnen sind.

Der Wirkmechanismus der Immunglobuline ist nicht geklärt, aber es werden unter anderem folgende Wirkungen diskutiert:

1. Verbesserung der Reduktion von Pathogenen
2. Reduktion von proentzündlichen Zytokinen (Botenstoffen)
3. Unterdrückung und Neutralisierung von Autoantikörpern
4. Herunterregulierung von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen (Botenstoffen)
5. Neutralisation von „Super-Antigenen“ und anderen Toxinen
6. Inaktivierung von aktivierten Komplement-Bausteinen (unspezifische humorale Abwehr)
7. Modulation der Reifung von Dendritischen Zellen (Antigenpräsentierende Zellen)

Betrachtet man die Studienlage zum Thema IVIG bei der Sepsis, so konnte ein Zusammenhang zwischen Immunglobulinmangel (insbesondere IgM) und Letalität gezeigt werden. Es lässt sich derzeit noch keine allgemeine Empfehlung zur IgGAM-Substitution aussprechen, jedoch gibt es erste Hinweise, dass eine adjunktive Therapie mit IgGAM von zusätzlichem Nutzen bei diesem hochkomplexen Krankheitsbild sein kann.

Zur Vermeidung der Selektion antibiotikaresistenter Keime sollte der Umgang mit Antibiotika überdacht werden und die Indikationsstellung streng erfolgen. Die Sepsis führt zur komplexen Beeinflussung des Immunsystems. IgGAM Substitutionen könnten zukünftig eine hilfreiche Therapieoption sein.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Markus A. Weigand, DEAA
Ärztlicher Direktor
Anästhesiologische Klinik
Dr. med. Marc Altvater
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 110
D-69120 Heidelberg
P +49 6221 560 Zentrale
www.klinikum.uni-heidelberg.de

■ Sepsis Stiftung
Carl-Zeiß-Str. 12
07743 Jena
P +49 3641 93 23 138
www.sepsis-stiftung.eu/

■ Dt. Sepsis-Gesellschaft e.V.
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
D-07747 Jena
P +49 3641 9396687
www.sepsis-gesellschaft.de
Prof. Dr. med. Markus Weigand
ist Vorstandsvorsitzender der
Deutschen Sepsis Gesellschaft

■ Biotest AG
Medizinischer Informationsdienst
„Pentaglobin®“
Landsteinerstr. 5
D-63303 Dreieich
Tel.: +49 6103 8010 Zentrale
www.biotest.de

Pentaglobin® ist ein humanes Immunglobulinpräparat zur intravenösen Gabe, das mit dem IgM- und IgA-Antikörper angereichert ist. Es wird aus dem Blutserum von über 1000 gepoolten Spendern gewonnen und ähnelt den natürlichen Mengenverhältnissen von Immunglobulinen im Serum eines gesunden ausgewachsenen Menschen.

Neue Therapien bei Kopfschmerzsyndromen –

Eingriffe in den CGRP-Signalweg



Einleitung

In Europa leidet über die Hälfte der Bevölkerung im Laufe eines Jahres an Kopfschmerzen. Spannungskopfschmerzen sind hierbei nominell zwar am häufigsten, auf die Gesamtbevölkerung gesehen ist jedoch die Migräne das Kopfschmerzsyndrom, welches mit der höchsten Beeinträchtigung einhergeht. Die Migräne ist eine komplexe neurologische Erkrankung mit einer Prävalenz von ca. 10-15%. Sie ist gekennzeichnet durch das episodische Auftreten von Kopfschmerzattacken mit einer Dauer von Stunden bis zu einigen Tagen und dem begleitenden Auftreten von Licht- und Lärmempfindlichkeit sowie Übelkeit und Erbrechen. Häufig klagten Patienten zusätzlich über andere typische Begleitscheinungen wie z. B. Auren, Schwindel und eine ausgeprägte Beeinträchtigung der Kognition. Mittlerweile wird Migräne vor allem als genetisch determinierte, oszillierende, funktionelle Störung des Gehirns verstanden, welche sich phasenweise durch veränderte Reizschwellen und damit einhergehenden Kopfschmerzen äußert.

Migräne geht mit einer hohen Morbidität betroffener Patienten und hohen Kosten für Gesundheitssysteme auf der ganzen Welt einher, da insbesondere Frauen in ihrer produktivsten Lebensspanne unter Migräne leiden.

Die International Headache Society (IHS) unterteilt Migräne in ihrer International Classification of Headache Disorders 3rd Edition (ICHD-3) in eine episodische und eine chronische Form. Die episodische Migräne ist durch das Vorliegen von weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat definiert. Bei einer chronischen Migräne müssen definitionsgemäß seit mindestens drei Monaten insgesamt mehr als 15 Kopfschmerztage mit 8 oder mehr migränetypischen Kopfschmerztage pro Monat bestehen.

Erst seit der Einführung der selektiven Serotonin-Rezeptor-Agonisten, den Triptanen, in den 1990er-Jahren steht Migränapatienten eine spezifische, sichere, wirksame und vergleichsweise nebenwirkungsarme Akuttherapie für Migräneattacken zur Verfügung.

Bei häufigen Migräneattacken und einer starken Einschränkung der Lebensqualität besteht neben der Akuttherapie zusätzlich die Indikation zur pro-

phylaktischen Therapie der Migräne. Hierbei hat sich besonders die medikamentöse Prophylaxe mit beta-Blockern, Topiramat, Flunarizin und trizyklischen Antidepressiva (insb. Amitriptylin) als wirksam erwiesen, welche dementsprechend von der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie primär empfohlen werden. Bei der chronischen Migräne ist außerdem die Wirksamkeit einer prophylaktischen Injektionstherapie mit Onabotulinumtoxin Typ A nach PREEMPT-Schema belegt.

All diese Medikamente wurden ursprünglich für andere Indikationen entwickelt und trotz insgesamt guter Wirksamkeit der oralen Prophylaktika, bleibt die Therapieadhärenz gering, was sich unter anderem durch das teilweise ungünstige Nebenwirkungsprofil und die mitunter unzureichende Wirkung der verschiedenen Medikamente erklären lässt.

2018 wurden in den USA und in Europa erstmals spezifische Migräneprophylaktika zugelassen, welche alle in den CGRP-Signalweg eingreifen und damit einen komplett neuen therapeutischen Weg beschreiten. Im Folgenden wird ein Überblick über diese neuen Medikamente gegeben.

Calcitonin gene-related peptide (CGRP)

Bei CGRP handelt es sich um ein kleines Neuropeptid aus 37 Aminosäuren, welches 1982 erstmals beschrieben wurde. Seine mRNA wird vom gleichen Gen wie Calcitonin (nämlich CALCA) transkribiert. CGRP und sein Rezeptor kommen in unterschiedli-



Dr. med. Christian Ziegeler

cher Dichte und auch molekularem Aufbau ubiquitär im menschlichen Körper vor, wobei CGRP selbst zumeist von sensiblen Nervenfasern ausgeschüttet wird. Eine Untergruppe des CGRP-Rezeptors ist G-Protein-gekoppelt und aktiviert intrazellulär cAMP-Signalwege. So sorgt CGRP in glatter Muskulatur für eine Relaxation und ist folglich ein äußerst potenter Vasodilatator. CGRP spielt u. a. auch eine Rolle im Herz-Kreislauf-System und bei der Wundheilung. Das Neuropeptid ist höchstwahrscheinlich noch an vielen weiteren physiologischen Prozessen beteiligt, jedoch verbleiben weitere Fragen zur Physiologie dieses Moleküls und seiner Rezeptoren offen und sind Gegenstand gegenwärtiger Forschung.

Wegweisende Experimente von Edvinsson und Goadsby Anfang der 1990er Jahre konnten bei Migränikern innerhalb einer Kopfschmerzattacke erhöhte CGRP-Konzentrationen in der Vena jugularis externa (Vene im Halsbereich; Verlauf direkt unter der Haut) nachweisen. Mittlerweile ist bekannt, dass CGRP und CGRP-Rezeptoren überall im zentralen Nervensystem zu finden sind. Außerdem konnten weitere Versuche zeigen, dass CGRP eine entscheidende Rolle in der Schmerzgenerierung im Rahmen einer Migräneattacke zu spielen scheint. CGRP wird im Ganglion trigeminale (einem sichelförmigen Nervenknotten in der mittleren Schädelgrube) von sensiblen C-Fasern ausgeschüttet. A-delta-Fasern nehmen es auf, wobei dies eine Modulation der Schmerzsensitivität und -weiterleitung sowie unter Umständen eine verstärkende Rückkopplung bewirkt.

Außerdem erweitern Fasern des Nervus trigeminus zerebrale Blutgefäße mittels CGRP, was spezifisch durch CGRP-Antikörper bzw. -Antagonisten blockiert wird. Interessanterweise blockieren auch Triptane die CGRP-Freisetzung eben jener trigeminaler Nervenfasern, was ein entscheidender Wirkmechanismus dieser Medikamentenklasse sein dürfte.

Neue Medikamentenklassen

Aktuell sind drei leicht unterschiedliche Medikamentenklassen, die den CGRP-Signalweg modulieren im Fokus des Interesses. Es handelt sich hierbei um einen Antikörper gegen den CGRP-Rezeptor (Erenumab), zwei Antikörper gegen den Liganden CGRP selbst (Galcanezumab und Fremanezumab) sowie um CGRP-Antagonisten, die sog. Gepante, welche sich in den USA bereits im Zulassungsprozess befinden.

Diese dritte Medikamentenklasse der Gepante, zeigte vielversprechende Ergebnisse in Phase-II- und Phase-III-Testungen zur Akuttherapie von Migräneattacken. Hinsichtlich ihrer Wirksamkeit waren sie den aktuell verfügbaren Triptanen fast ebenbürtig und dies ohne die typischen kardiovaskulären Nebenwirkungen, welche bei bestimmten Patientengruppen den Einsatz von Triptanen einschränken. Einige frühe Gepante zeigten jedoch lebertoxische Eigenschaften, weshalb Studien mit

diesen Substanzen vorzeitig beendet wurden. In diesen Fällen scheinen jedoch die Metabolite der jeweiligen Substanzen, nicht die Eingriffe in den CGRP-Signalweg per se, ausschlaggebend für die Lebertoxizität gewesen zu sein.

Die sich aktuell im Zulassungsprozess befindlichen Gepante erscheinen zum jetzigen Zeitpunkt sicher, gut verträglich und wirksam, wobei die Ansprechraten auf die Gesamtpopulation gesehen etwas niedriger als bei den Triptanen sind. Ihr Vorteil könnte jedoch wie eingangs erwähnt darin liegen, dass Patienten mit zerebro- oder kardiovaskulären Erkrankungen, im Gegensatz zu Triptanen, Gepante trotzdem einnehmen können und, dass Gepante unter Umständen die Grenze zwischen Akuttherapie und Prophylaxe neu definieren könnten. Es wird diskutiert, dass sie selbst bei häufiger Einnahme keinen Medikamentenübergebrauchskopfschmerz auslösen können, welcher eine typische Nebenwirkung bei häufiger Schmerzmitteleinnahme bisher verfügbarer Schmerzmedikamente (inkl. den Triptanen) ist.

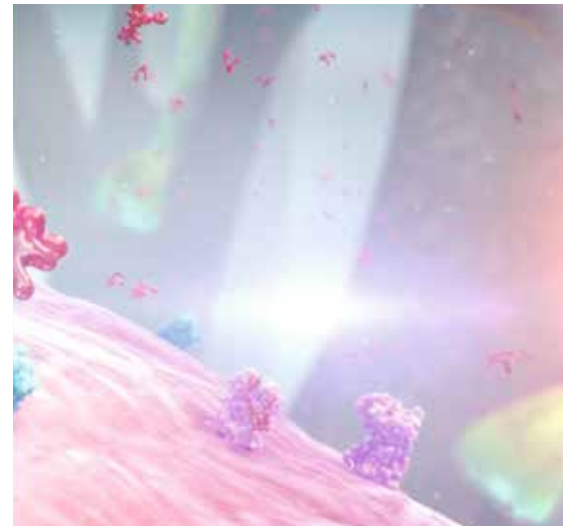
CGRP-Antikörper

Die drei erwähnten CGRP-(Rezeptor-)Antikörper sind mittlerweile alle auf dem deutschen Markt erhältlich und werden durch die Krankenkassen unter bestimmten Voraussetzungen erstattet. Der Wirkmechanismus zwischen Rezeptor- und Liganden-Antikörpern könnte leicht unterschiedlich sein, so dass bei Therapieversagen der einen Substanzklasse durchaus die andere versucht werden kann. In dieser Übersichtsarbeit werden alle Antikörper gemeinsam zusammengefasst beschrieben und vereinfacht als CGRP-Antikörper bezeichnet.

CGRP-Antikörper sind zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat zugelassen. Im klinischen Alltag erscheint es jedoch empfehlenswert, sich an die Migräne-Leitlinie (www.dmkg.de) bzgl. des Beginns einer Prophylaxe zu halten. Auch wird allgemein empfohlen, die oben aufgeführten Prophylaxen der ersten Wahl vorher einzusetzen und nur bei unzureichender Wirkung, schlechter Verträglichkeit oder bestehenden Kontraindikationen eine Therapie mit CGRP-Antikörpern einzuleiten.

Die Antikörper werden in Fertigsens oder Spritzen subkutan vom Patienten selbst appliziert. Wegen der langen Halbwertszeit von ca. 3-6 Wochen müssen sie nur einmal pro Monat gespritzt werden. Die Dosisfindung ist deutlich einfacher als bei herkömmlichen Prophylaktika, da es bis auf kleine Feinheiten nur eine Dosis pro Antikörper gibt und eine Titration unnötig ist.

In allen bisherigen Studien zeigte sich eine insgesamt gute Verträglichkeit der Antikörpertherapie. Die Nebenwirkungsraten zeigten keine größe-



ren Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppen. Auch gab es keine wesentlichen Unterschiede in den drop-out Raten zwischen den Gruppen. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt.

Nicht untersucht wurden schwangere Patientinnen, bei denen eine Anwendung auch weiterhin nicht in Frage kommt. Darüber hinaus wurden Patienten, die an zerebro- oder kardiovaskulären Erkrankungen litten, von den Zulassungsstudien ausgeschlossen. Auch wenn eine CGRP-Blockade die zerebrale und kardiale Durchblutung nicht wesentlich zu beeinträchtigen scheint, sollten derartig vorerkrankte Patienten trotzdem nicht mit Antikörpern therapiert werden.

In der klinischen Praxis bestätigt sich die gute Verträglichkeit. Bis auf Reaktionen an der Einstichstelle wird vom Großteil der Patienten kein negativer Effekt bemerkt. Teilweise berichten Patienten über eine Obstipationsneigung, jedoch spielen die typischen Nebenwirkungen der gängigen Prophylaktika wie Müdigkeit, Gewichtszunahme, Stimmungsveränderungen oder beispielsweise kognitive Beeinträchtigungen, wenn überhaupt, eine untergeordnete Rolle. Therapieabbrüche aufgrund negativer Nebenwirkungen, wie sie bei anderen Prophylaktika häufig sind, bleiben die Ausnahme.

Wichtig bleibt jedoch angesichts der offensichtlich guten Verträglichkeit, nicht zu vergessen, dass es sich um neue Medikamente handelt, deren mögliche Langzeitnebenwirkungen noch nicht bekannt sind. Die bislang längste Beobachtung innerhalb kontrollierter Studien beträgt ein Jahr. Auch wenn Langzeitnebenwirkungen beim aktuellen Kenntnisstand nicht zu erwarten sind, sollte diese Möglichkeit mit Patienten jeweils individuell besprochen werden. Gerade vor diesem Hintergrund ist die aktuell noch vergleichsweise restriktive Verschreibungspraxis den meisten Patienten gut zu vermitteln und eine Therapie sollte erst eingeleitet werden, wenn alle anderen prinzipiell wirksamen Optionen ausgeschöpft wurden.

In den Zulassungsstudien zeigte sich bezüglich des Rückgangs der Migränetage als Primärem Endpunkt durchweg eine signifikant größere Reduktion gegenüber Placebo. Auch die Ansprechraten, ein wichtiger sekundärer Eckpunkt, waren jeweils signifikant größer. Über die Hälfte der Patienten mit einer Episodischen Migräne können mit einer Reduktion der Migränetage um mindestens 50% rechnen. Für Chroniker liegt dieser Anteil bei immer noch 30–40%. Die Wirksamkeit liegt damit insgesamt grob im Rahmen dessen, was auch von herkömmlichen Prophylaktika der ersten Wahl zu erwarten ist.

Im klinischen Setting bestätigen sich diese Ergebnisse, erscheinen teilweise sogar noch besser, was erstaunlich ist, wenn man bedenkt, dass Patienten, die aktuell mit CGRP-Antikörpern therapiert werden, zumeist viele erfolglose Vortherapien durchlaufen haben. Es handelt sich also spezifisch um eine schwer zu behandelnde Kohorte. Trotzdem berichtet der Großteil der Patienten von einer Besserung der Kopfschmerzsymptomatik. Hervorzuhe-

ben ist hierbei, dass bei den meisten Patienten nicht nur die Kopfschmerzfrequenz an sich zurückgeht, sondern, dass insbesondere die Intensität der Kopfschmerzen nachlässt. Auch gibt es eine kleine Gruppe, die durchschlagend gut auf CGRP-Antikörper anspricht und praktisch keine Kopfschmerzen mehr hat. Außerdem wirken bei vielen Patienten Akutschmerzmittel wie Triptane oder nichtsteroidale Antirheumatika besser und es müssen insgesamt weniger Akutschmerzmittel eingenommen werden. Patienten berichten häufig von Attacken, die sich unter der Oberfläche „ankündigen“, jedoch nicht durchbrechen. Es scheint letztlich so, als ob die Eingriffe in den CGRP-Signalweg insbesondere die Schmerzentstehung, unter Umständen jedoch nicht die Attackengenerierung per se modulieren. Ein besseres Verständnis für diese Prozesse wird hoffentlich dazu beitragen, die Pathophysiologie der Migräne an sich besser zu verstehen.

Ausblick

Die Einführung neuer, spezifischer Therapien, welche die CGRP-Kaskade modulieren ist ein bedeutender Schritt in der Kopfschmerztherapie. Zuvor kaum behandelbare Patienten erleben eine deutliche Steigerung ihrer Lebensqualität.

Klinisch dürfte auch von Interesse sein, wie sich Antikörper in der Therapie anderer Kopfschmerzformen einsetzen lassen. Naheliegend ist beispielsweise die Frage, ob ein zusätzlich zur Migräne bestehender Medikamentenübergebrauchskopfschmerz auf CGRP-Antikörper anspricht. Außerdem gibt es mittlerweile positive Ergebnisse, die eine Wirksamkeit des CGRP-Antikörpers Galcanezumab bei episodischen Clusterkopfschmerzen nachweisen konnten. So scheint sich auch bei diesen schwer betroffenen Patienten eine neue Therapieoption abzuzeichnen, welche hoffentlich mittelfristig in Deutschland erhältlich sein wird. Des Weiteren ist es vorstellbar, dass CGRP-Antikörper bei anderen Schmerzerkrankungen einen therapeutischen Effekt haben könnten – diesbezügliche Untersuchungen sind geplant.

Da es jedoch weiterhin Patienten gibt, die nicht auf die neuen Antikörpertherapien ansprechen, eröffnen sich außerdem neue Fragen für die Wissenschaft. Welche Marker werden sich identifizieren lassen, die eine Wirksamkeit der Antikörper vorhersagen? Wie lassen sich Patientengruppen anders charakterisieren, in deren Migränepathophysiologie CGRP eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint? Wird Migräne künftig nicht mehr anhand ihrer Symptomatik, sondern anhand ihrer molekularen Ursachen klassifiziert?

In jedem Fall ist die erfolgreiche Translation von Ergebnissen aus der Grundlagenforschung in die therapeutische Praxis für die Kopfschmerzmedizin und besonders die betroffenen Patienten eine äußerst positive Entwicklung und unterstreicht die Wichtigkeit eben jener Grundlagenforschung.

Literatur beim Verfasser.

Informationen

■ **Dr. med. Christian Ziegeler**
Kopf- und Gesichtsschmerzambulanz
Institut für Systemische Neurowissenschaften

■ **Prof. Dr. med. Arne May**
Stellvertretender Institutsdirektor
Leiter der Kopfschmerzambulanz

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE)
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
+49 (0) 40 7410 – 52780 Anmeldung

www.uke.de

Ausführliche Informationen auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur
<http://www.ema.europa.eu>

Anal- und Steißbeinfisteln – minimalinvasive Therapieoptionen

Fisteln im Anal- und Steißbeinbereich sind eine häufige Erkrankung, die eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität bedeutet. Analog zu anderen proktologischen Krankheitsbildern sind auch diese beiden Erkrankungen häufig mit Scham behaftet. Die ärztliche Erstvorstellung erfolgt daher nicht selten erst spät; die Dunkelziffer nicht diagnostizierter Fistelleiden ist mutmaßlich hoch. In den vergangenen 30 Jahren sind Therapien kontinuierlich verbessert oder neuentwickelt worden. Ein Goldstandard besteht weder für die Therapie von Analfisteln noch für die Therapie von Steißbeinfisteln. Die Wahl des operativen Verfahrens hängt somit von der Erfahrung des Operators, dem Patientenwunsch und dem jeweiligen Befund ab.

Ein noch junger Therapieansatz besteht in der Fistuloskopie: eine Übertragung endoskopischer Techniken auf die Fistelchirurgie.

Einleitung

Fisteln sind „Kanal-ähnliche“, nicht-natürliche Verbindungen innerhalb des Körpers oder von Körperteilen mit der Außenwelt. Dabei sind die Ursachen der Erkrankungen so unterschiedlich wie die Organe und Gewebe, von denen sie ausgehen. Anal- und Steißbeinfisteln fallen entweder durch eine Sekretion von Flüssigkeit über eine nicht natürliche Öffnung in der Haut oder durch die Entwicklung einer Eitereinschmelzung (Abszess) auf. Diese Einschmelzungen entleeren sich nicht selten schlagartig, wodurch zwar eine plötzliche Beschwerdelinderung, jedoch fast nie die Ausheilung eingeleitet wird. Die Fistel ist somit der chronische, der Abszess der akute Aspekt einer gemeinsamen Erkrankung.

Im Falle einer Abszessbildung steht – getreu dem noch heute gültigen Leitspruch Hippocrates „ubi pus, ibi evacua“ („Wo Eiter ist, dort entleere ihn“) – stets die ausreichende Eröffnung oder Entdeckung zur Gewährleistung eines ungehinderten Abflusses im Vordergrund (Doll, Matevosian et al. 2013, Iesalnieks and Ommer 2019). Diese stellt zu meist einen Notfalleingriff dar und kann befundabhängig in lokaler oder Vollnarkose erfolgen. Anschließend bleibt die vollständige Ausheilung der Wunde oft aus oder kommt es zu einem Abszessrezidiv, so dass von einer manifesten Fistel auszugehen ist (Jensen and Harling 1988, Ommer, Herold et al. 2017).

Die weiteren Therapieoptionen richten sich nach den Ursachen, die im Folgenden für die beiden Fistelleiden näher erläutert werden. Gemein ist beiden Krankheitsbildern der hohe Leidensdruck der Patienten, die meist bestehende Notwendigkeit einer chirurgischen Therapie, der hohe Anteil von Therapieversagen (Rezidive) mit Notwendigkeit zu einer Zweitoperation (Revision) und das Fehlen eines therapeutischen Goldstandards (Göttgens, Smeets et al. 2016, Iesalnieks and Ommer 2019).

Die Grundlage der chirurgischen Therapie besteht in der Exzision oder Abtragung des krankhaften Fistelgewebes zum Erreichen einer frischen Wunde mit verbesserter Heilungstendenz, aber auch okklusive und medikamentöse Therapieansätze sind beschrieben.

Analfisteln

Es sind die primären von den sekundären Analfisteln zu unterscheiden. Aufgrund der Komplexität sekundärer Fisteln, also Fisteln, denen eine die Fistelbildung begünstigende Erkrankung zugrunde liegt, sollen diese hier nicht weiter erläutert werden. Primäre Fisteln gehen dagegen nahezu immer von den Krypten der Übergangszone des Mastdarmes in den Analkanal aus und können zwischen den Anteilen, durch die Anteile sowie ober- oder unterhalb des Schließmuskelapparates verlaufen (Ommer, Herold et al. 2017). Einem Druckgradienten folgend bahnen sie sich häufig den Weg zur Haut, wo sie sich als nicht-natürliche Öffnungen präsentieren. Es kann zur Entleerung von Wundsekret oder Eiter bis hin zu Stuhl über die Fistelöffnung kommen.

Die Therapie der Fistel besteht häufig in der Öffnung des gesamten Fistelverlaufes zur Oberfläche, der sogenannten „Spaltung“. Dabei wird eine frische Wunde erzeugt, deren Sekret frei ablaufen kann und eine langsame Heilung aus der Tiefe gewährleisten soll. Während die Ausheilung für diese Therapie als hoch beschrieben ist, besteht ein erhöhtes Risiko für postoperative Inkontinenz aufgrund der Durchtrennung von Schließmuskelanteilen (Ommer, Herold et al. 2017). Die Therapie ist somit im Falle einer notwendigen Durchtrennung von mehr als 50% des Schließmuskels nicht mehr ohne Rekonstruktionsverfahren empfohlen (Schwandner 2015). Andere aktuelle Therapieoptionen bestehen in der Unterbindung des Fistelver-



Dr. med. Peter Wilhelm



PD Dr. med.
Andreas Kirschniak, MBA



Dr. med. Claudius Falch

Fallbericht:

Frau M. K., Mitte 30, stellte sich aufgrund zunehmender plötzlich aufgetretener Schmerzen linksseitig der Gesäßfalte in der niedergelassenen Hausarztpraxis vor. Bei einer auffälligen Rötung im Bereich erhielt die Patientin zunächst ein Antibiotikum unter dem jedoch die Schmerzen keine Besserung zeigten und eine zunehmende Schwellung eintrat. Der Hausarzt stellte die Diagnose Pilonidalsinusabszess und überwies Frau K. an die nahegelegene chirurgische Klinik. Noch am selben Tag erfolgte die Abszessspaltung in örtlicher Betäubung im Rahmen derer sich eitriges Sekret entleerte und eine Fistel in die Gesäßfalte darstellen ließ. Unter täglichem Ausduschen bestanden jedoch auch nach fast zwei Monaten unangenehme Beschwerden im Bereich der Operationswunde. Mit den Beschwerden wiederkehrender Flüssigkeits- und auch Blutsekretion über die Wunde stellte sich Frau K. erneut hausärztlich vor. Klinisch zeigte sich eine kleine Fistelöffnung inmitten der Operationsnarbe. Der Hausarzt initiierte eine Magnetresonanztomographie des Beckens zur erweiterten Fisteldiagnostik und die anschließende erneute chirurgische Vorstellung mit der Bitte um Sanierung des Pilonidalsinusleidens. In der Klinik wurde Frau K. über die verschiedenen chirurgischen Therapiemöglichkeiten aufgeklärt. Aufgrund einer erhöhten beruflichen Auftragslage entschied sich die Patientin zu einer ambulanten Operation mittels Endoskopischer Pilonidal Sinus Therapie (E.P.Si.T.).

Frau K. verließ nach wenigen Stunden in Begleitung die Klinik und nahm ihre Arbeit am nächsten Tag wieder auf. Erneut führte sie das tägliche Ausduschen der Wunden durch. Die Wundkontrolle nach 6 Wochen durch den Hausarzt zeigte lediglich zwei kleine reizlose Narben.

laufes zwischen den Schließmuskelanteilen (LIFT-Verfahren), dem Verschluss der inneren Fistelöffnung mit einer plastischen Deckung durch den Anus (Flap-Verfahren) oder mittels Titanclip, der Ausschabung des Fistelganges und anschließender Okklusion mit resorbierbaren Materialien (Plug-Verfahren), oder der Spaltung mit anschließender chirurgischer Schließmuskelrekonstruktion (Schwandner 2015, Göttgens, Smeets et al. 2016, Ommer, Herold et al. 2017). Die Verfahren repräsentieren unterschiedliche Herangehensweisen, Kombinationen verschiedener Verfahren sind aber häufig (z.B. Flap- und LIFT-Verfahren).

Die Datenlage zu den Therapieverfahren ist wenig einheitlich (Göttgens, Smeets et al. 2016). Für alle Techniken sind große Schwankungen hinsichtlich der Rezidivraten beschrieben. In der aktuellen S3-Leitlinie wird die Verwendung von okklusiven Verfahren zwar mit einer verringerten Inkontinenzrate bei jedoch ebenfalls verringerter Ausheilungsrate beschrieben. Eine Empfehlung zu einem bestimmten

Verfahren wird anhand der aktuellen Datenlage nicht ausgesprochen. In jedem Falle sollte der Schließmuskelapparat soweit möglich geschont werden. (Ommer, Herold et al. 2017)

Steißbeinfisteln

Die Steißbeinfistel, auch Pilonidalsinuserkrankung, stellt keine eigentliche Verbindung eines natürlichen Hohlraumes mit der Außenwelt dar. Während

die Ursachen der Erkrankung mannigfaltig zu sein scheinen und nicht abschließend geklärt sind, geht eine gängige Theorie von versprengtem Haar material (lat. pilus = Haar, nidus = Nest) unter der Hautoberfläche aus (Ommer, Berg et al. 2014, Ielsalniks and Ommer 2019). Diese Therapie wird durch die typische Lokalisation der Abszessformationen angrenzend an die Mittellinie, die Fistelöffnungen innerhalb der Mittellinie und die Tatsache, dass ein starker Behaarungstyp mit der Entstehung vergesellschaftet ist, gestützt. Die Erkrankung kann jedoch auch bei sehr geringer Körperbehaarung auftreten. Ein Risikofaktor scheint die Geschlechtsreife darzustellen. Typischerweise manifestiert sich das Krankheitsbild innerhalb der zweiten bis dritten Lebensdekade und betrifft vorwiegend Männer. Ausschließlich bei Mädchen zwischen 10 und 14 Jahren übersteigt die Fallzahl diejenige der gleichaltrigen männlichen Kohorte. (Ardelt, Dennler et al. 2017)

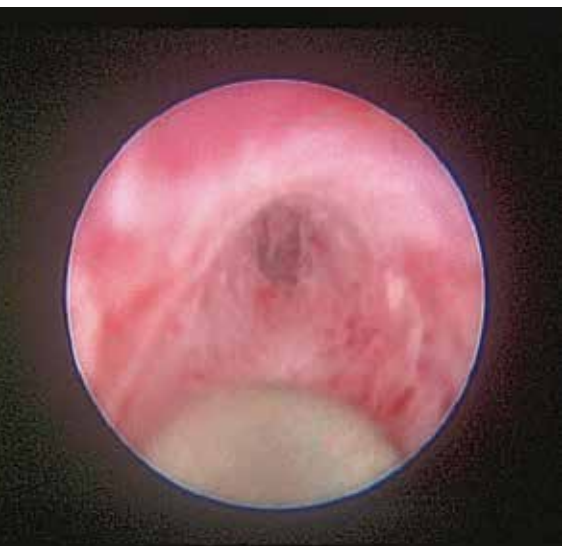
Kommt es zur Reizung und Entzündung der eingeschlossenen Nester entsteht ein Druckgradient mit Ausbildung einer Fistel oder eines Abszesses. Die Öffnungen nach außen werden typischerweise als „pits“ (zu Deutsch „Grube“) bezeichnet.

Auch hier besteht die grundsätzliche Therapie in der Eröffnung des Abszesses und der Generierung einer frischen Wunde mit Chance zur Abheilung der Fistel. Die hierdurch entstehenden teilweise großen Defektareale können mit Hilfe einer asymmetrischen Deckung (z.B. Karydakís-OP), einem geschwenkten Hautlappen oder mittels Offenbelassen der Wunde erfolgen. Die primäre Naht der Mittellinie ist heute nicht mehr empfohlen. In weniger ausgeprägten Befunden kann das Ausschneiden der einzelnen „pits“ als sogenanntes „pit-picking“ erfolgen (Ommer, Herold et al. 2017).

Im Sinne einer erweiterten Diagnostik steht für beide Erkrankungen die Magnetresonanztomographie des Beckens (MR-Becken), für die Analfistel zudem die Endosonographie zur Verfügung. Beide Methoden sind in der Analfisteldiagnostik als gleichwertig einzustufen (Ommer, Herold et al. 2017). Wir empfehlen in jedem Falle die Durchführung einer MR-Becken vor Planung der operativen Sanierung. Dies gilt insbesondere vor Rezidiveingriffen und dient zum einen der Einschätzung von Fistelverlauf und -ausdehnung, zum anderen dem Ausschluss einer Miteinbeziehung knöcherner Strukturen.

V.A.A.F.T. und E.P.Si.T.

Für beide Erkrankungen besteht außerdem eine endoskopische Therapieoption in der Fistuloskopie (Garg and Singh 2017, Meinero, La Torre et al. 2019). Während die Endoskopie (häufig als „Spiegelung“ bezeichnet) den Einblick in natürliche Räume des Körpers (Darm, Harnblase, Magen, etc.) ermöglicht, bedient sich die Fistuloskopie der gleichen Grundlagen: Über eine sehr kleine Optik kann der Operateur unter Wasserdruck in den Fistelkanal einsehen und diesen diagnostisch darstellen, aus-



Intraluminale Aufnahme
Fistelbefund.

schaben, veröden und von versprengtem Material säubern. Dabei lassen sich nicht selten kleinste Fistelausläufer erkennen, die in der präoperativen Bildgebung nicht sichtbar waren.

Im Falle von Analfisteln entspricht die Video-assistierte Analfistel Therapie (V.A.A.F.T.) diesem Ansatz. Insbesondere zuvor unerkannte mehrarmige Verzweigungen lassen sich dabei unter der direkten Sicht einfach darstellen und diagnostizieren. Sofern ein Fistelverlauf bis in den Analkanal oder den Mastdarm dargestellt werden kann, ist die Kombination mit einem Verfahren zum inneren Fistelverschluss gut kombinierbar. An unserer Klinik erfolgt dies durch die Kombination von V.A.A.F.T. und einer Verschiebelappen-Technik oder Primärnaht. Die äußere Fistelöffnung wird am Ende großzügig ausgeschnitten, um einen frischen Wundgrund mit Induktion einer breiten Narbenplatte zu generieren.

Die Operation erfolgt in Vollnarkose und die Patienten können im Regelfall am nächsten Tag in die ambulante Betreuung entlassen werden. Die Operationszeit liegt meist unter einer Stunde (ohne Verschiebelappen). Die äußere Wunde sollte danach täglich mindestens einmal bzw. nach jedem Stuhlgang ausgeduscht werden (Ommer, Herold et al. 2017). Entsprechend den Empfehlungen der DGKH (Deutsche Gesellschaft für Krankenhaushygiene e.V.) sollte dabei zum Erreichen einer mikrobiologischen Reinheit ein endständiger Sterilfilter am Wasserauslass verwendet werden (Hübner, Assadian et al. 2007). Bei ausbleibender Abheilung nach sechs bis acht Wochen sollte die proktologische Kontrolle erfolgen. Die V.A.A.F.T. wird in der Reihe Schließmuskel-schonender Verfahren in der aktuellen Leitlinie (als junges Verfahren noch) nicht erwähnt, fügt sich aufgrund des minimalinvasiven Therapieansatzes unseres Erachtens nach, jedoch ebenfalls hier ein und kommt sowohl für die Primär- als auch die Rezidivtherapie in Betracht (Garg and Singh 2017). In der klinischen Anwendung des Verfahrens haben wir bislang keine neu aufgetretene postoperative Inkontinenz verzeichnen können.

Bei der Steißbeinfistel ist das Vorgehen weitgehend analog: Bei der Endoskopischen Pilonidal Sinus Therapie (E.P.Si.T.) wird das gleiche Instrumentarium verwendet, aufgrund der fehlenden inneren Fistelöffnung entfällt aber die Kombination mit einer entsprechenden Verschlusstechnik. Unseres Erachtens nach, ist auch hier der diagnostische Stellenwert der Methode zu betonen. Das regelmäßig vorgefundene Haar material innerhalb der Fistel kann fistuloskopisch aufgespürt und via Greifzange aus der Tiefe geborgen werden. Dabei lassen sich auch einzelne Haare nachweisen, die sonst leicht übersehen würden, aber Rezidive oder Persistenzen begünstigen. Bei sehr langen blind endenden Fistelverläufen empfiehlt sich das Setzen einer Gegeninzision, um einen ausreichenden Abfluss der Wundflüssigkeit zu gewährleisten. Die „pits“ werden analog zur äußeren Fistelöffnung bei der V.A.A.F.T. ausgeschnitten. Die E.P.Si.T. lässt sich ambulant durchführen. Die Schmerzen sind sehr ge-

ring (Meinero, La Torre et al. 2019). Diese Methode kommt sowohl für die Primär- als auch die Rezidivtherapie in Betracht. Eine postoperative Betreuung muss für den Operationstag gewährleistet sein; die weitere Wundversorgung entspricht der oben genannten. Bei ausbleibender Abheilung nach sechs bis acht Wochen empfehlen wir ebenfalls die proktologische Kontrolle.

Zusammenfassend schätzen die Autoren die fistuloskopische Therapie von Perianal- und Pilonidal-fisteln als wirksam und sicher durchführbar ein. Die Prozedur kann bei ausbleibender Ausheilung sowie im Falle von Rezidivfisteln wiederholt werden. Die postoperativen Schmerzen sind erfahrungsgemäß gering und der Eingriff kann beim Pilonidalleiden zumeist ambulant erfolgen.

Literatur:

Ardelt, M., U. Dennler, R. Fahrner, G. Hallof, H. M. Tautenhahn, F. Dondorf, F. Rauchfuss and U. Settma-cher (2017). "[Puberty is a major factor in pilonidal sinus disease : Gender-specific investigations of case number development in Germany from 2007 until 2015]." *Chirurg* 88(11): 961-967.

Doll, D., E. Matevossian, C. Hoenemann and S. Hoffmann (2013). "Incision and drainage preceding definite surgery achieves lower 20-year long-term recurrence rate in 583 primary pilonidal sinus surgery patients." *J Dtsch Dermatol Ges* 11(1): 60-64.

Garg, P. and P. Singh (2017). "Video-Assisted Anal Fistula Treatment (VAAFT) in Cryptoglandular fistula-in-ano: A systematic review and proportional meta-analysis." *International Journal of Surgery* 46: 85-91.

Göttgens, K., R. Smeets, L. Stassen, G. Beets and S. Breukink (2016). „Operative Verfahren bei hohen kryptoglandulären Analfisteln: Systematische Übersicht und Metaanalyse." *coloproctology* 38(2): 93-105.

Hübner, N., O. Assadian, G. Müller and A. Kramer (2007). „Anforderungen an die Wundreinigung mit Wasser." *GMS Krankenhaushyg Interdisziplinär* 2(2): 2007-2002.

Iesalnieks, I. and A. Ommer (2019). "The Management of Pilonidal Sinus." *Dtsch Arztebl Int* 116(1-2): 12-21.

Jensen, S. L. and H. Harling (1988). "Prognosis after simple incision and drainage for a first-episode acute pilonidal abscess." *Br J Surg* 75(1): 60-61.

Meinero, P., M. La Torre, G. Lisi, A. Stazi, A. Carbone, L. Regusci and F. Fasolini (2019). "Endoscopic pilonidal sinus treatment (EPSiT) in recurrent pilonidal disease: a prospective international multicenter study." *Int J Colorectal Dis* 34(4): 741-746.

Ommer, A., E. Berg, C. Breitkopf, D. Bussen, D. Doll, A. Fürst, A. Herold, F. Hetzer, T. Jacobi and H. Krammer (2014). „S3-Leitlinie: sinus pilonidalis." *coloproctology* 36(4): 272-322.

Ommer, A., A. Herold, E. Berg, A. Fürst, S. Post, R. Ruppert, T. Schiedeck, O. Schwandner and B. Strittmatter (2017). "German S3 guidelines: anal abscess and fistula (second revised version)." *Langenbeck's archives of surgery* 402(2): 191-201.

Schwandner, O. (2015). „Analfissur, Analabszess, Analfistel." *Allgemein- und Viszeralchirurgie* up2date 9(04): 269-287.

Die Autoren stellen ihr Honorar der klinischen Forschung zur Verfügung.

Informationen

■ Dr. med. Peter Wilhelm
PD Dr. med. Andreas Kirschniak
Dr. med. Claudius Falch
Universitätsklinikum Tübingen
Klinik für Allgemeine, Viszeral- und
Transplantationschirurgie,
Sprechstunde für Koloproktologie und
Beckenbodenchirurgie
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen
chirurgie@med.uni-tuebingen.de
www.medizin.uni-tuebingen.de

■ Deutsche Gesellschaft für Kolo-
proktologie e.V.
Maienstr. 3
79102 Freiburg i. Br.
info@koloproktologie.org
www.koloproktologie.org

■ KARL STORZ SE & Co. KG
Dr.-Karl-Storz-Straße 34
78532 Tuttlingen
info@karlstorz.com
www.karlstorz.com
www.karlstorz.com/de/de/proctology.
htm?d=HM



Anlagebedingter Haarausfall – Androgenetische Alopezie

Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten

Gesunder Haarwuchs: Entscheidend ist die Wurzel

Alle Haarwurzeln (Haarfollikel) im menschlichen Körper sind bereits bei der Geburt angelegt. Die Haarwurzeln der verschiedenen Körperregionen ähneln sich in ihrem Aufbau sehr. Verschiedene Signalmoleküle bestimmen, ob sich aus einer Wurzel (z. B. im Gesicht) ein Flaum- bzw. Vellushaar bildet oder ein kräftiges Kopfhaar (sog. Terminalhaar). Über die gesamte Lebensspanne hinweg durchläuft jede Wurzel viele Zyklen, bei denen auf eine aktive Wachstumsphase (sog. Anagen-Phase) eine Rückbildungs- bzw. Katagen- und Ruhephase (Telogen-Phase) folgt. Der Haarzyklus endet mit dem Ausfall des alten Haares und dem Wachstum eines neuen Haares aus derselben Wurzel. Zu Beginn der neuen Wachstumsphase bildet sich die jeweilige Wurzel, die bei den kräftigen Kopfhaaren mit einer durchschnittlichen Länge von 3–4 mm bis ins Unterhautfettgewebe reicht, wieder neu aus. Damit über die gesamte Lebenszeit hinweg immer wieder ein neuer Haarzyklus ablaufen kann, muss die Stammzellregion einer Wurzel erhalten bleiben. Die Stärke, Größe und zum Teil auch Form einer Haarwurzel bestimmen wie das sichtbare Haar aussieht (Abb. 1).

Anlagebedingter Haarausfall: Das klinische Bild

Kopfhaare machen im Laufe des Lebens verschiedene Entwicklungsphasen durch. Im Zuge verschiedener Alterungsprozesse haben fast alle Menschen im fortgeschrittenen Alter insgesamt etwas lichtere und feinere Haare als in ihrer Jugend. Unabhängig von diesen allgemeinen Veränderungen bezeichnet der anlagebedingte Haarausfall, die androgenetische Alopezie, eine zumeist langsam über Jahre fortschreitende Haardichteminderung begleitet vom Dünnerwerden der Haare im Oberkopfbereich. Der anlagebedingte Haarausfall folgt typischen Mustern. Bei Männern überwiegen Lichtung der Geheirats-ecken (Trianguli) und des Scheitelbereiches (Vertex). Je nach Ausprägung vergrößern sich die betroffenen Areale und können den Ober-



Prof. Dr. med. Annika Vogt

kopf in ausgeprägten Fällen vollständig erfassen. Frauen leiden häufiger unter einer eher diffusen Dichteminderung im Scheitel- bzw. Oberkopfbereich, wobei die vordere Haarlinie typischer Weise erhalten bleibt. Ausfallsvarianten ähnlich dem männlichen Muster oder auch frontale Akzentuierung kommen allerdings vor. Die androgenetische Alopezie ist die häufigste Form der sichtbaren Haardichteminderung, genannt „Alopezie“. Bis zum 70. Lebensjahr entwickeln etwa 80% der Männer und 40% der Frauen klinische Zeichen dieses anlagebedingten

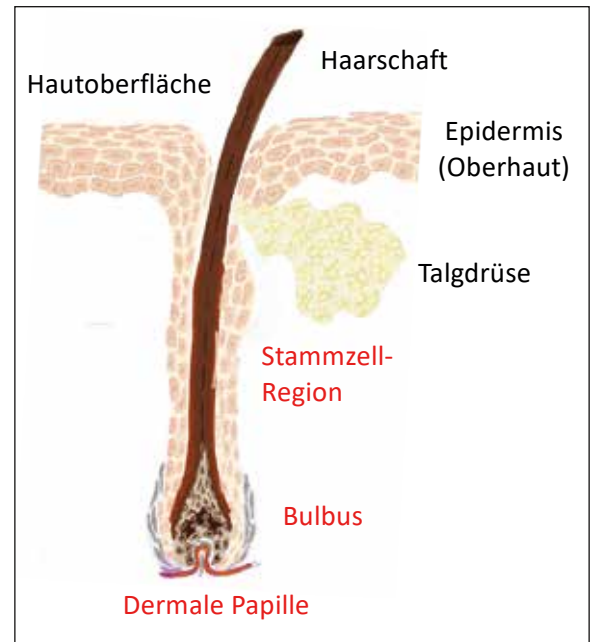


Abb. 1: Graphische Darstellung des menschlichen Haarfollikels. In der Wachstumsphase wird im Bulbus, welcher über die dermale Papille versorgt wird, der Haarschaft gebildet. Nach dem Abwurf des alten Haares ist eine Aktivierung der Stammzell-Region wichtig, um die neue Wurzel auszubilden.

Haarausfalls. Der Beginn der Symptome variiert und liegt teilweise bereits im Teenager- oder frühen Erwachsenenalter. Verlauf und Fortschreiten sind sehr individuell. Nicht bei allen Betroffenen entwickeln sich fortgeschrittene Stadien.

Was geschieht an der Haarwurzel?

Bei der androgenetischen Alopezie kommt es zu einer verkürzten Wachstumsphase (Abb. 2.). Zusätzlich bildet sich die Wurzel im jeweils nachfolgenden Haarzyklus weniger kräftig aus. Das Ergebnis ist ein feinerer Haarschaft. Dieser Prozess schreitet über Jahre fort, sodass es im Verlauf zu einer sogenannten „Miniaturisierung“ der Haarwurzel kommt, d. h. zuvor kräftige Terminalhaare wandeln sich in feinere Intermediär- und schließlich Vellushaare um.

Zunehmend bleiben einzelne Haaröffnungen auch leer, weil sich der Übergang in die neue Wachstumsphase verzögert oder ausbleibt. Falluntersuchungen besonders betroffener Familien, aber auch groß angelegte Studien deuten auf eine bedeutende Rolle der erblichen Komponente insbesondere bei den männlichen Betroffenen hin. So konnte in einer Studie an mehr als 70.000 Männern eine Reihe von Suszeptibilitäts-Loci identifiziert werden, die in der genannten Untersuchung mehr als ein Drittel des Erkrankungsrisikos abdeckten. Eine wesentliche Rolle bei diesen Prozessen spielt unter anderem eine besondere Empfindlichkeit der Haarwurzel in den betroffenen Arealen gegenüber Dihydrotestosteron, welches Testosteronwirkungen vermittelt. Die Ausstattung mit Enzymen (z. B. 5- α -Reduktase), die an der Aktivierung der Botenstoffe beteiligt sind und mit Rezeptoren, die deren Wirkung vermitteln (z. B. Androgenrezeptor), sind

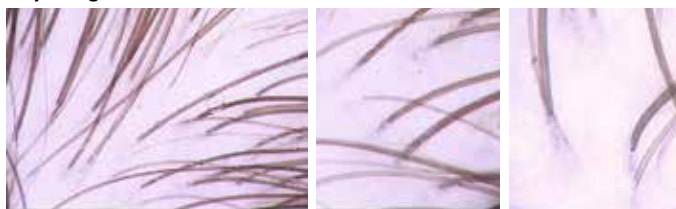
entscheidende Faktoren. Die Regulation des Haarwuchses ist jedoch sehr vielschichtig. Tatsächlich spielen hormonaktive Substanzen für die Therapie ansonsten gesunder Individuen eher eine nachrangige Rolle. Bedingt durch die Vielzahl der beteiligten Zellen, Signalwege, Besonderheiten der Immunologie u.a. ist es weiterhin eine große Herausforderung für die Forschung, die wirklich entscheidenden Faktoren genau zu identifizieren und dieses Wissen ganz gezielt in neue Therapieansätze zu überführen.

Vor der Therapie: Diagnose stellen

Phasen von vermehrtem Haarausfall erlebt fast jeder Mensch im Laufe seines Lebens. In der Trichologie wird der aktive Ausfall „Effluvium“ von der sichtbaren Verminderung der Haardichte „Alopezie“ abgegrenzt (Tabelle 1). Trotz des allgemein langsam fortschreitenden Prozesses stellen sich auch Patientinnen und Patienten mit anlagebedingtem Haarausfall teilweise mit akuten Schüben der Erkrankung vor. Es macht allerdings einen Unterschied, ob Haare regellos („diffus“) über den gesamten Kopf verloren werden, oder ob die Haardichteminderung wie im Fall des anlagebedingten Haarausfalls dem genannten Verteilungsmuster folgt. „Diffuser“ Haarausfall findet sich als Begleitphänomen bei Regulationsstörungen im Körper z. B. bei fieberhaften Infekten, Schilddrüsenfunktionsstörungen, Eisenmangel oder bei Einnahme bestimmter Medikamente. Zu unterscheiden sind außerdem seltene Haarwurzelerkrankungen, die häufig mit fleckförmigem Ausfall unter Bildung kahler Stellen beginnen. Die Haarwurzel ist in diesen Fällen Angriffspunkt für Entzündungsreaktionen, die den Haarwuchs nachhaltig stören. Hierzu zählen Erkrankungen wie der kreisrunde Haarausfall (Alopecia areata) und sogenannte vernarbende Alopezien, bei denen nicht wie beim anlagebedingten Haarausfall die langsame Verkleinerung, sondern eine entzündliche Zerstörung von Haarwurzeln im Vordergrund steht. Nicht selten finden sich bei der Untersuchung auch Erkrankungen oder Gleichgewichtsstörungen der Kopfhaut selbst, die indirekt Haarausfall begünstigen. So treten Rötung, Juckreiz und Schuppenbildung (seborrhoisches Ekzem) häufig gemeinsam mit Schüben einer androgenetischen Alopezie auf. Einfache Maßnahmen und Beratung können hier bereits einen guten Beitrag zu Therapie leisten.

Bevor voreilig Schlüsse gezogen werden, sollte die jeweilige Diagnose daher fachärztlich bestätigt werden. Hierzu reicht in vielen Fällen eine eingehende klinische Untersuchung, unterstützt durch

Physiologischer Haarwuchs



Androgenetische Alopezie

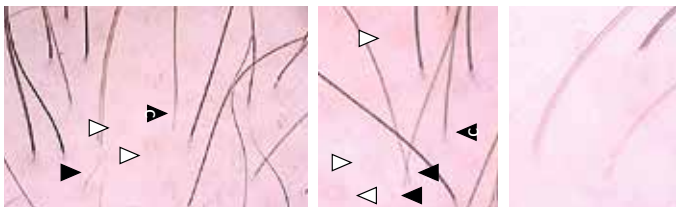


Abb. 2: Photographische Darstellung von Kopfharen bei androgenetischer Alopezie

Anders als bei jugendlichem Haar (oben) ist die Haardichte bei anlagebedingtem Haarausfall reduziert (unten). Durch die Verkleinerung der Haarwurzeln sind die gebildeten Haare deutlich schwächer (schwarze Pfeile). Einzelne Öffnungen bleiben leer (weiße Pfeile), weil der Beginn der neuen Wachstumsphase verlangsamt stattfindet oder über längere Zeit ausbleibt.

Auflichtmikroskopie. In besonderen Fällen oder zur Dokumentation von Wachstumsaktivität und Haardichte stehen spezialisierte Haarwurzelanalysen (Trichogramm) und Computer-gestützte Auswertungssysteme (Photo-Trichogramm) zur Verfügung.

Wissenschaftliche Basis für eine gezielte Therapie

Im Vordergrund der Behandlung stehen Maßnahmen zur längerfristigen Kräftigung der Haarwurzel.

Allen derzeit verfügbaren medikamentösen Ansätzen gemein ist, dass sie ihre Wirkung nur in der Phase der Anwendung voll entfalten. In regelmäßigen Abständen werden systematische Auswertungen der aktuellen klinischen Studienlage durchgeführt, auf deren Basis wissenschaftlich fundierte („evidenz-basierte“) Behandlungsempfehlungen gegeben werden. Je nach Qualität der Studien, Zahl der Studienteilnehmer und Art der Auswertung erfolgt die Zuordnung von Evidenz-Leveln. So nehmen in der jüngsten Aktualisierung der europäischen Empfehlungen zur Behandlung der androgenetischen Alopezie bei Männern an vorderster Stelle die äußerliche Behandlung mit dem Wirkstoff Minoxidil und die innerliche Einnahme des 5-alpha-Reduktasehemmers Finasterid die vordersten Plätze mit den höchsten Evidenz-Leveln ein.

Minoxidil, ursprünglich als Blutdrucksenker entwickelt, entfaltet seine Wirkung am Haarfollikel nach dem aktuellen Verständnis über die Regulation von Ionenkanälen und Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel dem vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor. Eine wichtige Rolle spielt hier die bindegewebige Papille (Abb. 1), die für die Ausbildung des Bulbus und für die Nährstoffversorgung der Haarwurzel in der aktiven Wachstumsphase zuständig ist. Mit dem Beginn der Behandlung kommt es zu einer Verschiebung des Haarzyklus. Da der Wirkstoff in der Haut in seine aktive Form umgewandelt werden muss, ist das Ansprechen individuell unterschiedlich. In einigen Fällen kann die Anwendung durch zu großzügiges Auftragen auf Stirn und Schläfen oder auch bedingt durch individuelle Empfindlichkeiten zu übermäßigem Haarwuchs führen. Minoxidil fördert in den ersten Therapiewochen einen Übergang von Haarwurzeln aus der Ruhephase in die Wachstumsphase, welche Anwender zunächst als Haarausfall

Tabelle 1:

Definitionen der Trichologie*	
Effluvium	anhaltend aktiver Haarausfall > 100 Haare /Tag > 250 Haare/Haarwäsche
Alopezie	sichtbar reduzierte Haardichte
Anzahl Kopfhare	ca. 150.000
Dichte Kopfhare	ca. 200-300 Haare/cm ²
Haarschaftdicke Terminalhaar, Kopf Vellushaar	bis 0,12 mm ca. 0,04 mm
Haarwuchs Terminalhaar Kopf	ca. 1 cm /Monat

Die hier genannten Werte dienen der allgemeinen Orientierung. Haardichte, -wuchs und Ausfallsaktivität variieren stark. Sie sind von individuellen Faktoren und persönlichen Gewohnheiten wie z. B. Häufigkeit der Haarwäsche abhängig.

erleben („Shedding“ von Telogenhaaren), der sich unter kontinuierlicher Anwendung allerdings stabilisiert. Gemäß der Studienlage ist Minoxidil, Verträglichkeit vorausgesetzt, auch für Frauen Therapie der Wahl, wobei die Dosierempfehlung für Frauen mit 2% Lösung 2x täglich oder alternativ 5% Schaum 1x tgl. niedriger liegt als für Männer, für die 5%ige Formulierungen als Lösung oder Schaum zur zweimal täglichen Anwendung empfohlen werden.

Finasterid dagegen steht in Deutschland speziell für den anlagebedingten Haarausfall als zugelassener Vertreter der alpha-Reduktase-Hemmer aufgrund seiner möglichen fruchtschädigenden Wirkung nur für Männer zur innerlichen Einnahme von 1mg/ Tag zur Verfügung. Ihm kann ein hohes Evidenz-Level zugeordnet werden. Allerdings ist bedingt durch eine anti-androgene hormonelle Wirkung eine sorgfältige Aufklärung erforderlich, da verschiedene Formen der sexuellen Dysfunktion, Gynäkomastie u.a. zum Nebenwirkungsspektrum gehören. Aufgrund derartiger möglicher Nebenwirkungen werden auch für diesen Wirkstoff und Analoga zunehmend mögliche lokale Anwendungsformen untersucht.

Weitere Therapieansätze

Einige unterstützende Maßnahmen werden in den aktuellen Empfehlungen erstmals namentlich diskutiert. Hierzu zählen Bestrahlungen mit langwelligem Licht (Low Level Laser Light Therapie) zur Anregung des Haarwuchses, aber auch Injektionen von Blutplasmakomponenten und Wachstumsfaktoren, die dem eigenen Blut entnommen werden (Plättchenreiches Plasma). Trotz steigender Beliebtheit sind Studienlage und Standardisierung zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend um klare Aussagen zur Wirksamkeit zu treffen.

Darüber hinaus umfasst das Angebot möglicher Haarwuchsverstärker eine Vielzahl verschiedener Substanzen, die Durchblutungsförderung, verbesserte Nährstoffversorgung, Regulation von Entzündungsprozessen oder auch antioxidative Wirkungen zum Ziel haben, darunter z. B. Melatonin, Coffein, aber auch Pflanzeninhaltsstoffe mit inhibierender Wirkung auf 5 alpha- Reduktase-Aktivität und Dihydrotestosteron. Standardisierte vergleichende klinische Studien sind hier nur limitiert verfügbar, sodass abschließende Bewertungen hierzu bislang nicht vorliegen.

Insgesamt gilt für alle derzeit verfügbaren haarwuchsfördernden Ansätze, dass ein Behandlungsbeginn in den frühen Phasen und bei Therapieerfolg eine längerfristige Weiterführung sinnvoll sind. Bei sehr weit fortgeschrittenem Miniaturisierungsprozess ist eine nachhaltige Reaktivierung der Haarwurzel aktuell nicht möglich. Die Haartransplantation als korrigierende chirurgische Maßnahme rückt hier in den Vordergrund. Haarwurzeln, die am nicht betroffenen Hinterkopf entnommen werden, behalten ihre individuelle Programmierung und damit ihre Fähigkeit zu kräftigem Wuchs auch nach der Transplantation in von androgenetischer Alopezie betroffene Areale bei. Zu bedenken ist allerdings, dass der Prozess der Ausdünnung der noch vorhandenen Oberkopphaare über Jahre schleichend weiter fortschreitet. Die Transplantation muss daher mit Augenmaß erfolgen und teilweise nach einiger Zeit wiederholt werden, um langfristig ein gutes optisches Ergebnis zu erhalten. Ausreichende Dichte von Eigenhaaren zur Entnahme ist dabei eine wichtige Voraussetzung. Transplantationen von „Fremdhaaren“ sind gegenwärtig nicht möglich, allerdings werden Möglichkeiten zur Vermehrung eigener Haar-Stammzellen sehr aktiv erforscht.

Welche Rolle spielen Hormone in der Therapie?

Die Relevanz von erhöhten männlichen Sexualhormonen für das Haarwuchsmuster zeigt sich eindrücklich bei Patientinnen mit Hormonstörungen. Neben anlagebedingtem Haarausfall finden sich hier allerdings zusätzliche klinische Merkmale, darunter verstärkte Behaarung in hormonabhängigen Regionen wie Bartbereich, im Bereich der Brustwarzen oder entlang der Linie zwischen Bauchnabel und Schambehaarung, teilweise in Kombination mit Akne vulgaris oder auch gynäkologischen Beschwerden. Das Auftreten solcher Symptomkonstellationen im Sinne eines durch Überschuss an männlichen Hormonen bedingten Haarausfalls müssen Anlass für eine weitere Diagnostik sein. Auch bei atypisch frühem Auftreten im Kindesalter muss dringend nach zugrundeliegenden Störungen gefahndet werden.

Tatsächlich haben aber >95% der von typischem anlagebedingten Haarausfall betroffene Frauen ohne weitere Zeichen einer Hormondysregulation keine im Blut nachweisbaren Hormonveränderungen. Sollten in der Krankengeschichte und klinisch keine zusätzlichen Hinweise auf eine mögliche hormonelle Erkrankung bestehen, wird daher keine routinemäßige Labordiagnostik zur Bestimmung von Hormonwerten empfohlen. Zudem konnte in verschiedenen Studien kein therapeutischer Mehrwert von topischer oder systemischer Hormontherapie speziell für den anlagebedingten Haarausfall bei Frauen ohne zusätzliche Hormonstörungen gezeigt werden, so dass diese Behandlungsoptionen nur für wenige, ausgewählte Fälle relevant sind.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Annika Vogt
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Clinical Research Center for Hair and Skin Science
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Chariteplatz 1, 10117 Berlin
derma.charite.de

Das Kompetenzzentrum für Haare und Haarerkrankungen an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin ist ein Forschungszentrum mit Spezialisierung auf die Diagnostik und Therapie von seltenen und therapierefraktären Haarerkrankungen. Das Zentrum bietet spezialisierte Sprechstunden für ausgewählte, seltene Haarerkrankungen an.

PRESSEMITTEILUNG

Der Wirkstoff Minoxidil wird lokal auf der Kopfhaut angewendet und erweitert die Blutgefäße. Dadurch unterstützt Minoxidil die Blut- und Nährstoffversorgung des Haares, enthalten zum Beispiel in Minoxidil BIO-H-TIN®. Das Wachstum der Haare wird an bereits gelichteten Stellen wieder angeregt und die vorhandenen, geschwächten Haare werden gestärkt. Die Haarqualität verbessert sich, neue und kräftigere Haare wachsen nach.

■ Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH
Med. Infoservice
Dr.-Robert-Pflieger-Str. 12, 96052 Bamberg
www.dr-pflieger.de

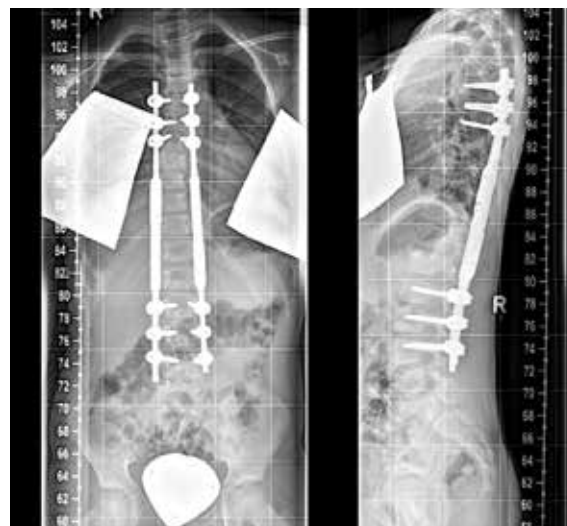
Operative Wachstumslenkung bei frühkindlichen Skoliosen (Early onset Skoliosen = EOS)

Das Krankheitsbild der Skoliose wird seit Jahrhunderten in der Literatur beschrieben und ist durch prähistorische Skelettfunde seit frühester Menschheitsgeschichte bekannt. Schon Hippokrates versuchte, mit bestimmten Apparaten durch Extension und Redressement des Rippenbuckels die Seitenausbiegung und die Wirbelkörperverdrrehung zu korrigieren. Die Korrektur der verkrümmten Wirbelsäule wurde zu einer der ursprünglichsten Aufgaben der Orthopäden und wird seit jeher mit dem Symbol des krummen Baumes illustriert.

Nur insgesamt 20% aller Skoliosen machen sogenannte sekundäre Skoliosen aus. Dazu zählen kongenitale (angeborene) Skoliosen, welche meist durch Fehlbildungen an der Wirbelsäule begründet sind und neuromuskuläre Skoliosen bei neuromuskulären Grunderkrankungen.

Der Großteil der Skoliosen (80%) wird allerdings als idiopathisch eingestuft, d.h., eine Ursache ist bisher nicht bekannt. Eine vereinfachte, jedoch weitgehend anerkannte Theorie zur Pathogenese der idiopathischen Skoliose beschreibt ein Missverhältnis des Wachstums von dorsalen und ventralen Wirbelkörperanteilen, wobei das Wachstum der Wirbelbögen hinter dem der Wirbelkörper zurückbleibt. Es kommt zur Behinderung des Wirbelkörperwachstums, was wiederum eine Rotation der Wirbelkörper bedingt. Die Seitabweichung der Wirbelsäule in der Frontalebene ist Folge der Rotation der Wirbelkörper.

Eine genaue Prävalenz der frühkindlichen Skoliosen ist nicht bekannt. Für die adoleszenten idiopathischen Skoliosen beträgt die Prävalenz etwa 1–2 %, wobei Mädchen insgesamt etwa 6 Mal häufiger betroffen sind. Der Häufigkeitsgipfel der adoleszenten Skoliosen liegt bei 10–12 Jahren. Typischerweise fällt eine Skoliose oft erst während eines Wachstumsschubes oder beim Kinderarzt auf.



Postoperative Aufnahmen nach Mobilisation

Definitionsgemäß ist die frühkindliche Skoliose (Early Onset Skoliose = EOS) eine sich vor dem 10. Lebensjahr entwickelnde Deformität der Wirbelsäule jeglicher Ätiologie. Es entsteht eine seitliche Verbiegung in der Frontalebene in Kombination mit einer Rotation der Wirbelkörper in der Transversalebene. Sie ist damit eine komplexe dreidimensionale pathologische Veränderung einer oder mehrerer Wirbelsäulenabschnitte.

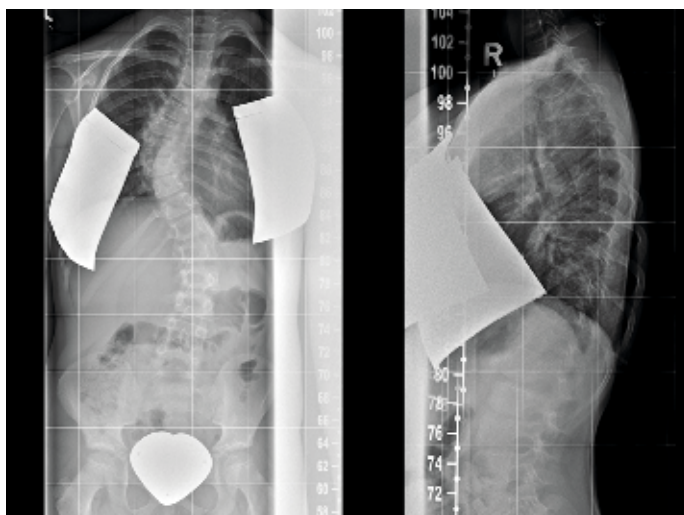
Allgemein ist eine Skoliose in der Regel initial nicht schmerzhaft. Klinisch fällt sie durch einen Rippenbuckel, Lendenwulst, asymmetrische Taillendreiecke, Schulter- oder Beckenschiefstand auf. Die typischen sichtbaren Skoliosezeichen verstärken sich beim Adams-Vorbeugetest. Die frühkindliche Skoliose kann vor allem bei Säuglingen mit einem Schiefhals, Kopfasymmetrien und Hüftproblematiken kombiniert sein.

Stark progrediente Skoliosen verlaufen unbehandelt oft aufgrund kardiopulmonaler Komplikationen folgeschwer und stellen eine der wenigen potentiell letal verlaufenden orthopädischen Erkrankungen dar.

Die Progredienz und Prognose der frühkindlichen Skoliose variieren stark, wobei ein früher Beginn, eine starke Ausprägung (hoher Cobbwinkel) und das Vorliegen einer sekundären Skoliose prognostisch ungünstige Faktoren darstellen.

Es besteht heute ein Konsens darüber, dass kongenitale Skoliosen, die eine hohe Progredienzwahrscheinlichkeit aufweisen (beispielsweise aufgrund von Wirbelkörperfehlbildungen) sehr früh im Alter von wenigen Lebensjahren operiert werden sollten. Angestrebt wird dabei in der Regel eine kurzstreckige Korrektur und Fusion weniger Bewegungssegmente, um ein weiteres Fehlwachstum der Wirbelsäule und spätere langstreckige Korrekturoperationen zu verhindern.

Neuromuskuläre Skoliosen können aber nie kurzstreckig operiert werden, sondern bedürfen meist einer Stabilisierung von der oberen Brust- bis zur unteren Lendenwirbelsäule.



Idiopathische early onset Skoliose, 7-jähriges Mädchen

Beispiele für Grunderkrankungen mit hoher Progredienzwahrscheinlichkeit sind:

- Spinale Muskelatrophien
- Neurofibromatosen
- Marfan- oder Ehlers-Dahnlos-Syndrome
- Intraspinale Raumforderungen

Neben den kosmetischen Deformitäten spielt bei der EOS vor allem die Lunge und ihre Entwicklungsmöglichkeit während des Wachstums eine entscheidende Rolle. Die prä- und postnatale Lungenentwicklung ist für einen suffizienten Gasaustausch maßgeblich. Neben anderen Faktoren ist die physiologische Architektur des Thorax mit einer suffizienten Ventilation für eine Differenzierung der Alveolen eine wichtige Voraussetzung.

So beginnt die Alveolenreifung bereits in der Schwangerschaft und endet etwa mit dem dritten Lebensjahr. Erst dann spricht man von einer adulten Morphologie der Alveolen. Im Anschluss folgt das weitere Größenwachstum des Lungenparenchyms. Gemessen am adulten Thoraxvolumen beträgt das Volumen eines Neugeborenen 6%, ab dem 5. Lebensjahr etwa 30% und zum zehnten Lebensjahr etwa 50% seines endgültigen möglichen Volumens.

Eine morphologische Veränderung in diesen Lebensphasen, sei es durch eine Skoliose oder eine iatrogene Maßnahme wie z.B. eine Spondylodese, hat somit großen Einfluss auf die Lungenreifung der Alveolen und die quantitative Entwicklung des Lungenparenchyms mit all seinen denkbaren Folgeproblemen.

Das Wachstum der Wirbelsäule gemessen BWK1-SWK1 ist insbesondere in den ersten fünf Lebensjahren mit 2cm/Jahr verhältnis-



Postoperatives Verlaufsfoto mit Markierung der Magnetpositionen.

mäßig schnell. Zwischen dem fünften und zehnten Lebensjahr kommt eine Plateauphase von etwa 1cm/Jahr. Im folgenden pubertären Wachstumsschub steigert sich das Wachstum wieder auf 1,8cm/Jahr.

Da diese Wachstumsphasen nur ein grober Anhalt für eine Wachstumsprognose sein können, wurden verschiedene Methoden zur Abschätzung des Wachstumspotentials entwickelt.

Die im deutschsprachigen Raum am weitesten verbreitete Methode zur Abschätzung des verbleibenden Wachstumspotentials orientiert sich an der Verknöcherung der linken Iliumapophyse im Röntgenbild, definiert nach Risser. Sie wird in 6 Stadien aufgeteilt (0-5) und ist bei der Standarddiagnostik in der Wirbelsäulenchirurgie auf dem antero-posterioren Röntgenbild der Ganzwirbelsäulenaufnahme mit abgebildet.

Eine genauere Methode, vor allem für das frühkindliche Wachstum, wurde von Sanders 2008 vorgestellt. Hierbei wird anhand der Beurteilung der Epiphysenfugen der linken Hand sowie des Handgelenkes das Restwachstum mittels eines Scores abgeschätzt. Nachteil dieser Methode ist die zusätzliche Strahlenbelastung durch weitere Bildgebungen.

Außerdem kann bei Mädchen das Einsetzen der Menarche als Orientierung dienen: Das pubertäre Wachstum ist mit der Menarche in der Regel bereits abgelaufen, das der Wirbelsäule nach etwa zwei weiteren Jahren.

Die Diagnosestellung der Skoliose erfolgt klassischerweise am Röntgenbild. Zur genauen Einteilung und Beurteilung sind Röntgenbilder in 2 Ebenen der ganzen Wirbelsäule im Stand erforderlich. Es werden die Beckenkämme zur Beurteilung der Risserstadien und des Beckenstandes sowie die Schlüsselbeine zur Bestimmung des Schulterstandes abgebildet. Das Ausmaß und die Einteilung der Skoliosen werden mit Hilfe des Cobb-Winkels angegeben. Ein Cobb-Winkel von mehr als 10 Grad gilt als pathologisch. Der von Mehta beschriebene Rippen-Wirbelkörper-Winkel (RWW) erlaubt bei frühkindlichen Skoliosen eine Aussage zur Prognose. Er wird am Apex einer Krümmung zwischen Wirbelkörper und Rippe gemessen. Man geht ab einer Rippen-Wirbelkörper-Winkel-Differenz von mehr als 20° von einem 80-prozentigen Progredienzrisiko aus.

Therapie

Sowohl das potentielle Restwachstum als auch die Heterogenität der Ursachen der frühkindlichen Skoliosen stellen große Herausforderungen für die konservative und operative Therapie dar. Allgemein gültige Behandlungsalgorithmen werden der Komplexität der EOS nicht gerecht, so dass eine Therapie unter Beachtung o.g. Aspekte individuell anzupassen ist.

Die Therapie der EOS besteht allein aufgrund ihrer Genese aus mehreren Teilbereichen.

Bei milden Deformitäten < 20 Grad sollte trotz fehlender eindeutiger Evidenz zunächst physiotherapeutisch eine Stärkung der Rumpfmuskulatur und Stabilisierung der Wirbelsäule fokussiert werden. Ziel sollte es sein, sekundäre Funktionsstörungen zu vermeiden.

Bei der Gipsredression (Casting) wird in Narkose auf einem speziellen Gipstisch (Risser – Tisch) eine derotierende und extendierende Redression ausgeübt. Insgesamt wird der Gips im Verlauf von Monatsabständen dreimal redressiert. Im Anschluss wird auf die Korsetttherapie übergegangen.

Als Voraussetzung gilt hier neben einem individuell angepassten Korsett die Zusammenarbeit von Eltern, behandelnden Ärzten, Orthopädietechnikern und Physiotherapeuten. Bei kleinen Kindern ist durch falsche Korsettanpassung durchaus auch eine ungewünschte Thoraxdeformierung möglich. Mit der Korsettbehandlung wird bei der EOS ab einem Cobbwinkel von 20° eine Reduktion der Primärkrümmung um 50% angestrebt, wobei in der Regel keine Remission, sondern nur ein Aufhalten der Progredienz zu erwarten ist.

Für die Eltern ist es essentiell zu wissen, dass die Tragedauer des Korsetts positiv mit ihrer Wirksamkeit korreliert. Idealerweise sollte das Korsett 23 Stunden am Tag getragen werden.

Bei frustranen konservativen Therapieversuchen sollte rechtzeitig die Indikationsstellung zur operativen Versorgung gestellt werden. Dies erfolgt individuell bei einer frühkindlichen Skoliose vor allem in Abhängigkeit der Progredienz und/oder der Ausbildung einer Thoraxdeformität. Im Allgemeinen besteht eine OP – Indikation spätestens bei progredienten Skoliosen > 50° nach Cobb.

Korrektur-Spondylodesen, wie sie bei Adoleszenz- oder adulten Skoliosen die Therapie der Wahl darstellen, sind bei frühkindlichen Skoliosen keine Option. Spondylodesen im jungen Kindesalter führen

zu einer verkürzten Rumpfhöhe und den damit verbundenen Nebeneffekten vor allem für die Lungenentwicklung. So korreliert die Anzahl der fusionierten Wirbelkörper mit einer Abnahme der Vitalkapazität. Ausnahmen bilden hier z.B. Skoliosen durch kongenitale Halbwirbel, welche mit einer Resektion und kurzstreckigen Spondylodese mit guten Ergebnissen behandelt werden können.

Mitwachsende Systeme

Aus diesen Gründen wurden in den letzten Jahrzehnten mehrere verschiedene „mitwachsende-Systeme“ entwickelt. Das grundsätzliche Ziel war und ist, langstreckige Spontanfusionen zu vermeiden (Non-Fusion-Techniken), die Skoliose zu korrigieren und damit kardiopulmonale Probleme zu vermeiden.

Grundsätzlich können die Techniken in komprimierende auf der Konvexseite der Skoliose und distrahierende Verfahren unterschieden werden.

Beispiele für komprimierende Verfahren sind das anterolaterale Tethering und die Staples-Implantation. Beide Verfahren machen sich prinzipiell durch eine Klammerung der konvexseitigen Krümmung einen Epiphyseodeseffekt, also eine Wachstumslenkung durch eine einseitige Wachstumshemmung, zu Nutze. Die Studienergebnisse zu den Staples waren bisher nicht erfolversprechend, das Tethering ist erst seit kurzem zugelassen, Studienergebnisse stehen noch aus.

Die distrahierenden klassischen „mitwachsenden“ Systeme wie z.B. das VEPT-System (vertical expandable prosthetic titanium rib) oder die konventionelle Growing-Rod-Technik (TGR) hatten den entscheidenden Nachteil, dass für das Mitwachsen des Systems etwa alle 6 Monate operative Eingriffe für die Distraktionen erfolgen mussten, mit zum Teil hohen Komplikationsraten wie Wundinfektionen und einer nicht unerheblichen psychischen Belastung durch lange und häufige Krankenhausaufenthalte.

Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, die nicht linear verlaufenden Wachstumsphasen den Eingriffen entsprechend anpassen zu können.

Der eigentliche Paradigmenwechsel entstand vor wenigen Jahren durch die Verwendung von zwei-Stab-Systemen mit einem magnetischem Teleskopmechanismus (MCGR = Magnetically-Controlled Growing Rod).

Der offensichtliche Vorteil dieser Systeme liegt in der nicht invasiven transkutanen Distraktion mit Hilfe eines Magneten, eine offen chirurgische Verlängerung ist somit nicht mehr erforderlich. Die Distraktionsintervalle können damit bei Bedarf deutlich besser an einen Wachstumsschub angepasst werden. Zusätzlich kann der Distraktionsvorgang mit Ultraschallbildgebung anstelle von Röntgenbildern kontrolliert werden – ein weiterer wichtiger Punkt bei der sonst hohen kumulativen Strahlenexposition dieser jungen und oft weiblichen Patienten.

Die MGCR-Technik ist seit 2009 für die Behandlung einer EOS jeglicher Ätiologie und Patienten mit dem Risiko für ein Thorax-Insuffizienz-Syndrom zugelassen.

Verglichen mit den klassischen Methoden werden ähnlich gute Korrekturergebnisse erzielt, mit dem wesentlichen Vorteil durch die nicht-invasive Verlängerung Operationen und die damit verbundenen vielschichtigen Probleme und Komplikationen zu reduzieren.

Prinzipiell ist die Operationstechnik der klassischen Methode (TGR) sehr ähnlich. Das MCGR-Element sollte zwischen LWK2 und BWK 10 positioniert werden. Die Verankerung des Stabsystems thorakal und lumbal erfolgt mittels bilateraler Pedikelschrauben, thorakal seltener auch mit entsprechenden Hakensystemen. Die Stäbe können während der Operation getunnelt werden, sodass lediglich zwei kleine operative Zugänge im Bereich des oberen und unteren „Fundamentes“ notwendig sind.

Die Verlängerungen können häufiger im Vergleich zur TGR durchgeführt werden; die Patienten können ambulant und ohne Analgesie be-



handelt werden. Die ultraschallgestützte Lokalisation und Verlängerung wird meist in Bauchlage durchgeführt. Der Vorgang erfolgt alternierend zwischen beiden Stabsystemen und dauert nur wenige Minuten.

Insgesamt ist die Komplikationsrate bei den Distraktionen gering. Ein hoher BMI verringerte in einigen Fällen die regelhafte Distraktion des Magneten aufgrund des höheren Abstandes des Magneten zu den Stäben.

Der Behandlungsabschluss für Kinder mit einer EOS ist bisher nicht genau definiert und wird derzeit diskutiert. Es gibt aktuell dazu nur wenige Veröffentlichungen. Obwohl endgültige Fusionen nach Abschluss des Wachstums ein allgemein anerkannter Therapieabschluss sind, kann eine Wirbelsäulenfusion bei Patienten, die eine gute Korrektur und keine Hinweise für eine erneute Zunahme der Skoliose aufweisen, überflüssig sein. In Einzelfällen können einzelne Segmente frühzeitig wieder für die Bewegung freigegeben werden.

Das Lubinus Clinicum in Kiel zeichnet sich durch seine langjährige Expertise als überregionales Krankenhaus für die Behandlung von Skoliosen, Kyphosen und Wirbelsäulenfehlstellungen in allen Altersklassen aus; sämtliche wachstumslenkenden Verfahren werden hier durchgeführt. Aufgrund der oben genannten Gründe wurden in den letzten 10 Jahren die MAGEC Rods bei den frühkindlichen Skoliosen vorrangig implantiert.



Dr. med. Lars Gobisch



Dr. med. Thore Bornemann

Informationen

■ Dr. med. Lars Gobisch
Ltd. Oberarzt und stellvertretender Leiter
Abteilung für Wirbelsäulenchirurgie, Kinder-, Rheuma- und Onkologische Orthopädie
Dr. med. Thore Bornemann
Steenbeker Weg 25
24106 Kiel
Tel. +49 (0)431 388-0 Zentrale
www.lubinus-stiftung.de

Multiple Sklerose und Schwangerschaft

Weltweit sind etwa 2,5 Millionen Menschen an Multipler Sklerose (MS) erkrankt. Davon auch viele junge Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch. MS ist die häufigste, chronische, progrediente Erkrankung des zentralen Nervensystems im jungen Erwachsenenalter. Die Wahrscheinlichkeit einer zunehmenden Behinderung steigt mit der Erkrankungsdauer. Die Symptomatik zeigt sich individuell unterschiedlich: Fatigue oder abnorme Müdigkeit, Sehstörungen, Lähmungen der Extremitäten, Taubheitsgefühle in den Armen, Beinen und im Rumpf, Spastik, Schwindel, undeutliche Artikulation und Störungen der Blasen- und Darmfunktion. Die Versorgung von betroffenen Patienten sollte unbedingt in Spezialeinrichtungen erfolgen. Insbesondere Frauen mit Kinderwunsch sind auf eine fachübergreifende und integrierte Versorgung in klinischen Ambulanzen angewiesen.

Die Bedeutung von proaktiver Beratung

Interview mit Frau Dr. med. Girolama Alessandra Marfia, Klinik für Neurologie, System Medizin Institut der Universität von Rom „Tor Vergata“, Italien und Leitung der Multiple Sklerose Abteilung der Tor Vergata Universitätsklinik in Rom, Italien.

„Von MS sind dreimal mehr Frauen als Männer betroffen, vorwiegend solche im Alter von 20 bis 45 Jahren. Daher sind Schwangerschaften ein wichtiges Thema für Frauen mit MS. Die Einstellung zum Thema Schwangerschaft und MS hat sich in den letzten 50 Jahren erheblich gewandelt. Da es keine Hinweise gibt, dass sich eine Schwangerschaft ungünstig auf die MS oder die MS ungünstig auf eine Schwangerschaft auswirken würde, raten die Ärzte Frauen mit MS heute nicht mehr von einer Schwangerschaft/von einem Babywunsch ab. Vor diesem Hintergrund wurde im Mai 2016 an meiner Klinik, dem MS-Zentrum am Universitätsklinikum Tor Vergata in Rom, ein Projekt zum Thema Schwangerschaften bei Frauen mit MS ins Leben gerufen. Ich bin davon überzeugt, dass man heute spezielle Strukturen benötigt, um Frauen umfassend und gut zu allen Aspekten einer Schwangerschaft zu beraten, da eine solche umfassende Beratung Zeit in Anspruch nimmt. Die Versorgung von Patienten mit multipler Sklerose ist inzwischen so komplex, dass sie fast ausschließlich in Spezialeinrichtungen erfolgt. Deshalb kam mir der Gedanke, dass es sinnvoll sein könnte, Frauen mit Kinderwunsch eine ebenso hochwertige integrierte und interdisziplinäre Versorgung anzubieten. Man geht heute davon aus, dass Schwangerschaften bei Frauen mit MS kein Risiko darstellen. Trotzdem ist der Zeitraum um die Schwangerschaft herum in den meisten Fällen herausfordernd, da einige Aspekte zu beachten sind, vor allem der bisherige Krankheitsverlauf bei der Mutter, ihre jährliche Schubrate, das Ausmaß ihrer Beeinträchtigungen und die Basistherapeutika, die sie anwendet. Eine proaktive Beratung ist auch deshalb zu befürworten, weil sie den Frauen Ängste und Sorgen nimmt: Frauen mit MS möchten wissen, was sie vor, während und nach der Schwangerschaft zu erwarten haben. Sie haben viele drängende Fragen zum Verlauf und Ausgang von Schwangerschaften, zur Gesundheit des Kindes und zur Wahrscheinlichkeit, mit der sie ihre Erkrankung an ihr Kind übertragen.“



Dr. med. Girolama Alessandra Marfia



Die Ärzte werden heute darin bestärkt, ihre Patientinnen bei jeder Gelegenheit und über die gesamte Phase der Familienplanung zu beraten. Dazu müssen sie angemessen ausgebildet werden und ihr Wissen ständig auf dem neuesten Stand halten. Da so viele Arzneimittel auf dem Markt erhältlich sind, von denen nicht alle mit einer Schwangerschaft kompatibel sind, wird die Familienplanung immer wichtiger. Um auf all diese Aspekte eingehen zu können und diese Versorgungslücke zu schließen, haben wir unsere Spezialabteilung zu Schwangerschaften bei MS geschaffen.

Wir haben eine Spezialambulanz für Familienplanung eingerichtet, in der wir Frauen beraten, die eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind. Auch Frauen, die bereits entbunden haben, können sich bis zum Ende des ersten Lebensjahres ihres Kindes an uns wenden. Die Beratung findet alle 2 Wochen nachmittags statt, um auch Paaren den Besuch zu ermöglichen. Dabei ist die Dauer des Beratungsgesprächs nicht begrenzt, damit alle Aspekte der Schwangerschaft berücksichtigt und mit der Frau und ihrem Partner besprochen werden können. Wir arbeiten eng mit Gynäkologen zusammen, die eine bestimmte Zeit für unsere MS-Patientinnen reservieren. (...)

In den USA steigen die Schwangerschaftsraten bei Frauen mit MS (Houtchens et al, Neurology 2018 EPHD). Einer neueren Studie aus Italien (Lavorgna et al. J Neurol 2019) zufolge wünschen sich jüngere Frauen mit leichter MS eher ein Kind als Patientinnen mit schwerem Krankheitsverlauf.

Auch wenn es aus der Vergangenheit Berichte über eine höhere Rate von Kinderlosigkeit bei MS gibt, wissen wir aus neueren veröffentlichten Daten, dass es in den Vereinigten Staaten und nicht nur dort einen allgemeinen Trend gibt, demzufolge Frauen mit MS heute

häufiger schwanger werden als früher. Während die Schwangerschaftsrate bei gesunden Frauen abgenommen hat, ist sie bei Frauen mit MS in den letzten Jahrzehnten ständig angestiegen. Diese Daten spiegeln vermutlich wider, dass wir heute viel mehr über die gegenseitige Beeinflussung von Schwangerschaften und MS wissen. Außerdem haben sich die Gesundheit und das Wohlbefinden der Frauen verbessert und wir sehen heute Dank der Einführung innovativer Therapien geringere körperliche Beeinträchtigungen. Beide Aspekte haben zur Folge, dass die Frauen eher über eine Schwangerschaft nachdenken. In weniger als drei Jahren haben wir bei unseren fast 2.000 MS-Patienten mehr als 80 Schwangerschaften begleitet. Dabei war der mediane EDSS-Score bei unseren Patienten tatsächlich recht niedrig. Etwa 75 % der Patientinnen, die schwanger wurden, hatten einen EDSS-Score von unter 2,0. Bei Patientinnen mit schwereren Beeinträchtigungen ist es noch wichtiger ein vollständiges Bild ihres Gesundheitszustands zu erhalten, das nicht auf den neurologischen Status begrenzt ist. Psychologische und kognitive Störungen müssen untersucht und in einem interdisziplinären Rahmen sorgsam beurteilt werden. In solchen Fällen ist bei der Beratung hinsichtlich einer Schwangerschaft zu berücksichtigen, ob es in der Familie ein Netzwerk gibt, das die Mutter wirkungsvoll unterstützen kann."

Welchen Einfluß hat die neurologische Erkrankung auf die Fruchtbarkeit?

„Insgesamt scheint die Fruchtbarkeit bei Frauen mit MS nicht wesentlich beeinträchtigt zu sein. Allerdings können sexuelle Beschwerden manchmal die Fähigkeit zur Empfängnis beeinträchtigen. Da in westlichen Ländern 10 bis 20 % aller Paare von Infertilität betroffen sind, ist davon auszugehen, dass die Dauer bis zum Eintreten einer Empfängnis bei Frauen mit MS ebenso schwer vorherzusagen ist wie bei gesunden Frauen. Zu den großen Herausforderungen in der Zeit vor der Schwangerschaft gehört es zu vermeiden, dass die Auswaschphase zwischen dem Absetzen wichtiger Arzneimittel und dem Moment der Empfängnis zu lang wird. Hier geht es darum, das Schubrisiko bis zum Zeitpunkt der Konzeption möglichst gering zu halten. Für eine adäquate Beratung ist es daher sehr wichtig, dass große Datenbanken zur Verfügung stehen, die zuverlässige Informationen über den Einfluss verfügbarer Arzneimittel auf die Fertilität und auf den Schwangerschaftsverlauf/das Schwangerschaftsergebnis bei den Müttern und Kindern im Fall einer Exposition während der Schwangerschaft liefern. Wir empfehlen unseren Patientinnen üblicherweise, sich vor einer Schwangerschaft von dem Gynäkologen und, falls erforderlich, dem Immunologen aus unserem Team beraten zu lassen. Dabei werden neben den neurologischen Aspekten viele weitere Faktoren berücksichtigt, wie die Behandlung von autoimmunen Begleiterkrankungen, insbesondere im Hinblick auf die Schilddrüsenfunktion, und eine Folsäure- und Vitamin-D-Supplementierung."

Sollte eine Schwangerschaft geplant werden?

„Bis zu 50 % der Schwangerschaften bei Frauen mit MS sind nicht geplant. Vor diesem Hintergrund sollten alle Frauen mit MS im gebärfähigen Alter auch in Bezug auf ihre Familienplanung prospektiv beraten werden. Der Neurologe sollte bereits beim ersten Gespräch, in dem er der Patientin ihre MS-Diagnose mitteilt, eine Beratung zur proaktiven Familienplanung empfehlen. Dabei ist auch auf Möglichkeiten der Empfängnisverhütung einzugehen. Die Beratung zur effektiven Empfängnisverhütung ist essentiell, um den Eintritt einer Schwangerschaft optimal planen zu können und ungeplante Schwangerschaften zu vermeiden. Gemeinsam mit dem Gynäkologen sollte der Neurologe der Patientin helfen, die für sie geeignete Empfängnisverhütungsmethode zu wählen. Bei Frauen mit MS, die potentiell teratogene Arzneimittel anwenden, sind hochwirksame Methoden mit langer Wirkdauer (z. B. Intrauterinpressare, Implantate) möglicherwei-

EU-Zulassungsempfehlung für Interferon beta-1b (Betaferon®)

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use) und die europäische Arzneimittelagentur haben aufgrund der sehr guten Studienlage einer Aktualisierung des Betaferon®-Labels „Zulassung (Interferon beta-1b, IFNB) bei Multipler Sklerose (MS) in der Schwangerschaft" offiziell zugestimmt. Eine Analyse mehrerer europäischer Register zur Arzneimittelexposition in der Schwangerschaft belegte gute Ergebnisse vor oder in der Frühschwangerschaft für Mutter und Kind.

Diese umfangreichen kontrollierten Datenbank-Studien aus dem europäischen Register zu schwangeren Patientinnen mit Multipler Sklerose, die Interferon beta (IFNB) erhalten haben, und dem populationsbasierten Register aus Finnland und Schweden, haben über 1.000 Schwangerschaften dokumentiert. Frauen mit schubförmiger MS können daher ihre Behandlung mit Betaferon fortsetzen, bis die Schwangerschaft bestätigt ist. Die Behandlung mit Interferon beta-1b kann – wenn klinisch angezeigt – während Schwangerschaft und Stillzeit fortgesetzt werden.

Das Arzneimittel Betaferon, das in den USA und in Kanada unter der Handelsbezeichnung Betaseron vermarktet wird, war die erste zugelassene krankheitsmodifizierende MS-Therapie. Betaferon ist heute eine weltweit anerkannte, gut etablierte Behandlungsoption bei MS mit einer Erfahrung von über 1,6 Millionen Patientenjahren. In Europa und den USA ist Betaferon für alle Formen der schubförmigen MS (klinisch isoliertes Syndrom (CIS), schubförmig-remittierende MS (RRMS) und sekundär-progrediente MS (SPMS)) zugelassen.

se die beste Option. Das Thema Kinderwunsch sollte bei jedem weiteren klinischen Termin proaktiv abgefragt werden, insbesondere wenn eine Umstellung der Behandlung erforderlich ist. Mit unserem Projekt möchten wir die Beratung verbessern und den Prozentsatz von geplanten Schwangerschaften erhöhen. Dies ist eine der Variablen, die wir erheben und auswerten. Meiner Ansicht nach ist ein wichtiger Aspekt, dass die optimale Planung und ideale Überwachung vor der Schwangerschaft beginnt und während der Schwangerschaft und nach der Entbindung in mehreren Schritten fortgesetzt wird. Dadurch entsteht eine, wie wir es nennen, „Patient journey". Wir möchten betonen, dass bei der Beratung der Patientin hinsichtlich einer Schwangerschaft Art und Verlauf der Erkrankung sorgfältig beurteilt werden müssen. Es ist selbstverständlich, dass Entscheidungen gemeinsam mit der Patientin getroffen werden. Wenn möglich, sollte die Schwangerschaft jedoch in Phasen mit hoher Krankheitsaktivität bzw. in aggressiven Krankheitsphasen aufgeschoben werden, da die immunmodulierende Wirkung von Schwangerschaftshormonen, die vorwiegend im dritten Schwangerschaftsdrittel auftreten, gegebenenfalls nicht ausreichen könnte, um die entzündliche Krankheitsaktivität bei diesen Patientinnen zu unterdrücken. (...) Eine Schwangerschaft bei MS ist heutzutage durchaus möglich. Jedoch ist es äußerst wichtig, dass die Patientin auf jedem Abschnitt dieses wichtigen Weges von ihrem behandelnden Neurologen begleitet wird."

(Quelle: www.ms-gateway.de)

Informationen

■ BETAPLUS®-Serviceteam*
serviceteam@betaplus.net
www.ms-gateway.de

Multiple Sklerose und Kinderwunsch
Register (DMSKW)
www.ms-und-kinderwunsch.de

Reversible Elektroporation und moderne Tumorthherapie

Lokale Therapieverstärkung durch elektrische Impulse

Neben der rein medikamentösen und der offen-operativen Tumorthherapie hat sich in den letzten Jahren ein neues Therapiefeld etabliert: Die minimal-invasive oder interventionell-radiologische Tumorthherapie.

Das Prinzip der reversiblen Elektroporation stellt ein solches Verfahren dar, bei dem über eingebrachte dünne Nadeln ganz kurze elektrische Impulse ins Zielgewebe abgegeben werden und so Zellmembranen im Tumor vorübergehend für bestimmte geladene Moleküle (z. B. Chemotherapeutika) durchlässiger werden. Dadurch kann die intrazelluläre Konzentration und damit die Wirkung bestimmter Medikamente im Zielgewebe stark erhöht werden; bei gleichzeitig geringer systemischer Nebenwirkung durch die geringere notwendige Körperdosis.

Konkret werden bei der reversiblen Elektroporation durch Anwendung von multiplen kurzen (100µs) starken Stromstößen (bis 1.000 V/cm) an den Zellmembranen Wassermoleküle an der membranständigen Wasser-Lipid Grenzfläche kurzfristig entsprechend ihrer Ladung ausgerichtet. Dadurch entstehen vorübergehende „Undichtigkeiten“ (Porosität) für leitfähige Moleküle wie Wasser, Ionen oder große Moleküle, die ansonsten kaum durch die Zellmembran gelangen können (Sozer 2018).

Ziel der reversiblen – also nur temporären Elektroporation – ist es, die Zellmembran von tumorartigen Läsionen kurzfristig durchlässiger für bestimmte Chemotherapeutika oder Sklerosierungsmittel wie Bleomycin oder Cisplatin zu machen, damit diese intrazellulär akkumulieren. Aufgrund des angewandten elektrischen Impulsprotokolls bleibt dieser Effekt jedoch anders als bei der „irreversiblen Elektroporation“ umkehrbar. Bei einer irreversiblen Elektroporation dagegen, bei der wesentlich mehr Impulse in höherer Stromstärke appliziert werden (z. B. 100 Impulse bei 3.000V und bis zu 50A) ist der Effekt

direkt auf die dauerhafte Zerstörung des gesamten Gewebes innerhalb des elektrischen Feldes gerichtet, ein zusätzliches Medikament wird dabei nicht angewendet.

Wirkprinzip der reversiblen Elektrochemotherapie

Es werden drei unterschiedliche Wirkmechanismen diskutiert, die gemeinsam unterschiedlich stark zum Effekt beitragen (Campana 2019).

Der wichtigste Mechanismus ist die Verstärkung des intrazellulären zytotoxischen Effekts durch Erhöhung der intrazellulären Konzentration des Medikaments. Nicht alle



Medikamente sind hierfür aufgrund ihrer verschiedenen Molekülstrukturen, elektrochemischen Ladungseigenschaften und pharmakokinetischen und –dynamischen Eigenschaften gleich gut geeignet. Als besonders wirksam haben sich dabei Bleomycin und Cisplatin gezeigt. Zudem muss natürlich zur optimalen Wirksamkeit zunächst sowohl das Medikament im extrazellulären Raum vorliegen, als auch der gesamte Tumor durch die reversible Elektroporation mit Stromimpulsen abgedeckt sein.

Ein weiterer wichtiger Effekt ergibt sich durch eine ausgeprägte Vasokonstriktion im behandelten Gewebe. Diese vorübergehende – auch „vascular lock effect“ genannte – Gefäßverengung setzt praktisch sofort ein und scheint durch Vasokonstriktion über Stimulation des sympathischen vegetativen Nervensystems auf der Ebene der Präkapillaren vermittelt zu sein. Zudem ergibt sich ein direkter Tumorgefäß-schädigender Effekt auf Gefäße kleiner 5 mm, der etwas später einsetzt und durch offensichtlich stärkere Empfindlichkeit von Gefäßendothelien auf die Stromimpulse vermittelt wird. Diese Gefäßeffekte werden auch zur Verlängerung der Kontaktzeit der Medikamente mit dem Tumor (weniger wash-out) sowie zur eventuellen Stillung von tumorbedingten oder punktionsbedingten Gefäßblutungen bereits genutzt.

Der dritte nachgewiesene Effekt der Elektroporation (EP) bezieht sich auf immunstimulierende Antitumor-Effekte, die durch das Verfahren im Tumor induziert werden. Durch die Kombination aus EP und lokal erhöhter intrazellulärer Bleomycin- bzw. Cisplatin-Konzentration kommt es zu einer Nekrose-assoziierten starken Immunstimulation, die als eine Art lokale „Tumorimpfung“ bezeichnet wird. Hier eröffnen sich zusätzliche interessante Kombinationstherapien z. B. mit Checkpoint-Inhibitoren.

Bleomycin in der reversiblen Elektroporation

Bleomycin, das ursprünglich in den 1960er Jahren als Antibiotikum entwickelt wurde, führt in niedriger interzellulärer Konzentration zu



Prof. Dr. Dr. med.
Walter Wohlgemuth

einem Zellvermehrungsarrest in der G2-M Phase, in höherer Konzentration zum programmierten Zelltod (Apoptose). Erst in hoher intrazellulärer Konzentration kommt es zur Nekrose durch eine direkte Zerstörung der DNA. Das Medikament ist vergleichsweise günstig, lange bewährt und wird in der WHO Liste der essentiellen Tumormedikamente geführt (Jemal 2014). Tierexperimentelle Arbeiten zeigten, dass durch die gleichzeitige Anwendung der reversiblen Elektroporation die intrazelluläre Bleomycin-Konzentration um das > 700-fache ansteigt (McMorrow 2017). Die Plasma-Halbwertszeit von Bleomycin beträgt ca. 3 bis 4 Stunden, es wird vorwiegend über die Niere ausgeschieden, daher ist bei Niereninsuffizienz die Dosis zu erniedrigen. Mögliche Nebenwirkungen sind Allergien und eine milde Immunreaktionen mit Fieber. In der größten prospektiven Beobachtungsstudie zur reversiblen Elektroporation von oberflächlichen Tumoren mit Bleomycin-assistierter reversibler Elektroporation (n=376 Patienten) fanden sich bei 7,8% (Campana 2016) G3 Hautreaktionen wie Hyperpigmentierung, Rötung bis zum Hautulcus. Diese waren ambulant therapierbar.

Die praktische Anwendung

Vor der Elektroporation muss das Bleomycin zur Zielläsion gelangen. Hier ist zwischen der einfacheren, intravenösen Bleomycin-Applikation, bei der das Medikament intravenös gegeben wird und sich so in geringerer Konzentration auch im Tumor oder in der Läsion verteilt, und der direkten lokalen intraläsionalen Applikation zu unterscheiden. Bei der intraläsionalen Injektion wird der Tumor oder die zu behandelnde Läsion lokalisiert, bei tiefer Lage mittels Ultraschall, und das Bleomycin direkt injiziert.

Für die dann folgende reversible Elektroporation gibt es je nach Patient eine Vielzahl von verschiedenen Nadelgeometrien und Applikatoren, die je nach Größe, Art, Lage, Ausdehnung und Zugänglichkeit des jeweiligen individuellen Tumors gewählt werden können. Die genaue Nadelgeometrie des spezifischen Applikators, der am Applikationsgerät ausgewählt wird, bestimmt dann neben Leitfähigkeitsmessungen in der Gewebetiefe das endgültig anzuwendende Impulsprotokoll, das an den spezifischen Tumor und seine Gewebeeigenschaften angepasst wird.

Die Intervention selbst unterteilt sich in drei Hauptschritte:

1. Elektroden Positionierung

Spezifische, sterile Einmal-Nadelelektroden oder andere Elektroden vorgegebener unterschiedlicher Konfiguration werden unmittelbar angrenzend an den Außenrand der Läsion so positioniert, dass die Läsion vollständig abgedeckt wird. Die Nadelpositionierung kann bei tiefliegenden Läsionen ultraschallgestützt erfolgen. Die Elektroden müssen mit einem Abstand zwischen 0,5 cm und maximal 3 cm parallel zueinander positioniert werden.



Abbildung 1. Plattenepithelkarzinom der Ohrmuschel. Links vor Behandlung, rechts 20 Monate nach reversibler Elektroporation mit Bleomycin. Image Courtesy to University of Pavia, Italy.



Abbildung 2. Anwendung der reversiblen Elektroporation mit der Fingerelektrode bei einer Patientin mit venöser Malformation am Knie.

2. Bleomycin Injektion

Entsprechend der etablierten SOPs (Marty 2006, Mir 2006, Gehl 2018) in der Tumorthherapie wird bei größeren Tumoren eine Lösung aus Bleomycin z. B. mit einer Konzentration von 0,25 mg (250 IU) /ml injiziert. Das Injektionsvolumen korrespondiert mit dem zu behandelnden Läsionsvolumen von z. B. 1 ml pro cm³ der Zielläsion. Die kumulative Gesamtdosis an Bleomycin pro Patient beträgt weniger als 5 mg pro kg Körpergewicht, bei älteren oder komorbiden Patienten ist sie geringer.

3. Applikation der elektrischen Impulse zur reversiblen Elektroporation

Die positionierten Nadelelektroden werden mit dem unabhängig gesteuerten Generator Cliniporator™ VITAE (IGEA SpA) über Ansteckkabel verbunden. Der Cliniporator™ VITAE ist ein CE-markiertes Gerät zur Elektroporation von Gewebe. Es enthält 6 unabhängig voneinander platzierbare elektrisch isolierte Strom-Outputs, die jeweils abhängig von der Programmierung und der verwendeten Elektrodenkonfiguration bis zu einer Spannung von 3000 V (maximaler Strom: 50 A) in rechteckigen elektrischen Impulsen mit einer Dauer von maximal 100 µs zwischen jeder Elektrode applizieren. Die Stromapplikation kann dabei mit einem EKG synchronisiert werden (R-Wellen Triggerung). Der tatsächlich zwischen den intraläsional gesetzten Nadelelektroden applizierte Strom wird dabei vom Gerät gemessen und automatisch kalkuliert. Das entspricht z. B. bei den frei positionierbaren Elektroden einer nominalen Spannung pro Abstand Ratio von 1000 V/cm. Die Impulse sollten dabei in einer Zeit von 8 Min. nach Bleomycin-Injektion erfolgen. Je nach Elektrodenart und -position sowie Zielgewebeeigenschaften resultiert dies in einer vorübergehenden Erhöhung der Permeabilität der Zellmembranen für große, geladene pharmakologische Moleküle wie Bleomycin. Dieser Effekt ist reversibel.

Standardisierte Anwendung

Aufgrund einer Vielzahl von Erfahrungen, Publikationen und Studienergebnissen wurden 2006 erste Verfahrensanweisungen (SOPs) zum Einsatz der reversiblen Elektroporation bei Tumoren veröffentlicht (Mir 2006), die im Jahr 2018 aktualisiert wurden (Gehl 2018). Dabei wurden die üblicherweise je nach Indikationsgebiet geordneten Anwendungshinweise zur Patientenauswahl, Art und Ort der applizierten Nadeln und Protokolle, Medikamentendosierungen, Anästhesieverfahren sowie die besten Indikationen veröffentlicht.

Häufig wird demnach das Bleomycin, abhängig von der Tumorgröße, entweder intravenös oder direkt in den Tumor injiziert. Die zu ap-

plizierende Dosis ist dabei wesentlich geringer als in der konventionellen Chemotherapie, beispielsweise sind in Tumoren > 1 cm³ Volumen aufgrund der deutlichen Erhöhung der intrazellulären Bleomycin-Konzentration durch die EP nur 250 IU (0,25mg) pro cm³ Tumolvolumen zu applizieren. Neben den konventionellen Elektrodengeometrien, wie linearen und hexagonalen Stempel Elektroden oder Fingerelektroden, stehen nunmehr auch frei platzierbare Nadeln zur Verfügung, die in der Gewebetiefe positionierbar sind und auch größere Areale abdecken können. 6 bis 7 Therapiesitzungen sind möglich, wobei aufgrund der zum Teil ablaufenden Entzündungs- und Immunreaktionen zwischen den einzelnen Sitzungen mindestens 1 bis 2 Monate Pause eingehalten werden sollte.

Studienlage und etablierte Indikationen

Die erste große prospektive multizentrische ESOPE Studie zur reversiblen EP, zum Teil unterstützt von der Europäischen Kommission, wurde 2006 veröffentlicht (Marty 2006). Hier konnten 61 Patienten mit Hautmetastasen bis 3 cm Größe eingeschlossen werden. Die Eingriffe wurden gut toleriert, die Overall Response Rate der nachuntersuchten Patienten betrug 84,8%, die Complete Response Rate (komplettes Verschwinden der Tumoren) 73,7%. Diese sehr ermutigenden Ergebnisse wurden dann in einer Vielzahl weiterer Studien verifiziert, so dass sich heute ein gutes wissenschaftliches Bild hinsichtlich der Sicherheit und Effektivität der Methode in einzelnen Indikationen zeichnen lässt.

Typische, auch wissenschaftlich etablierte Indikationen zur lokalen Applikation der reversiblen Elektroporation in Kombination mit Bleomycin sind bisher vor allem oberflächliche Hautmanifestationen folgender Tumorentitäten: Malignes Melanom, Kaposi Sarkom, Tumoren im Hals-Nasen-Ohren Gebiet, Mamma-Karzinom, Basalzell- und

Plattenepithelkarzinom der Haut und Angiosarkom (Carnacci 2017, Wichtowski 2017, Lenzi 2017, Fava 2017, Testori 2017, Aguado-Romeo 2017, Banerjee 2016).

Neue Indikationen und neue Einsatzgebiete

Eine weiteres Indikationsgebiet, das das traditionelle Behandlungsspektrum der an der Haut oder direkt im Unterhautgewebe gelegenen malignen Tumoren erweitert, ist die Anwendung bei gutartigen Veränderungen wie hypertrophischen Narben oder Narbenkeloiden. Diese sind schwer zu therapieren, neigen zu Rezidiven und lokale Bleomycin-Therapie alleine wurde hier bereits eingesetzt. In einer frühen Serie von 20 Patienten mit Narbenkeloiden oder hypertrophischen Narben (Manca 2013) konnte neben einer signifikanten Symptomreduktion (Juckreiz, Schmerz) eine 87%ige Reduktion der Keloidgröße im Medi-

an durch reversible EP mit Bleomycin gezeigt werden. Nur ein Patient zeigte ein Lokalrezidiv 18 Monate nach Behandlung.

Gefäßmalformationen

Ein ganz neues Indikationsgebiet erschließt sich im Bereich der gutartigen Gefäßmalformationen. Dies wurde u. a. auch durch die Anwendbarkeit der größeren, weitgehend frei in ihrer Geometrie platzierbaren Nadelelektroden möglich. Hierbei können jetzt auch tiefliegende, größere Läsionen elektroporiert werden.

Gefäßmalformationen sind seltene angeborene Fehlbildungen des Gefäßsystems von Kindern und jungen Erwachsenen, bei denen z. B. dysplastische Venen oder Lymphgefäße zu teils schweren Komplikationen mit Schmerzen, Schwellungen und Einschränkungen der Beweglichkeit und verschiedener Organsysteme inkl. des Herzens führen können (Sadick 2018). Sklerosierungstherapie ist eine Behandlungsmethode der ersten Wahl mittels verschiedener Sklerosierungsmittel, die diese pathologischen Gefäßfehler durch Entzündungsreaktionen verschließen kann (Müller-Wille 2018), und dabei auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten verbessert (Wohlgemuth 2017). Bleomycin ist heutzutage das weltweit am häufigsten eingesetzte Mittel zur Sklerosierungsbehandlung von Gefäßmalformationen (Horbach 2016).

Erste anekdotische Berichte zeigten, dass die Effektivität von Bleomycin in Kombination mit reversibler Elektroporation den sklerosierenden Effekt möglicherweise verstärkt. Dies sogar in einer Dosierung von 25% im Vergleich zur Standard-Bleomycin-Sklerosierung, durch eine reversible (ca. 45 bis 60 min) lokale Erhöhung der Zellmembranpermeabilität und damit Erhöhung der intrazellulären Bleomycin-Konzentration in den pathologischen Gefäßendothelien der Gefäßmalformation.

Da Gefäßmalformationen seltene Erkrankungen sind, wird diese Indikation aktuell in einer Pilotstudie und anschließend in einer prospektiven Studie am Interdisziplinären Zentrum für Gefäßanomalien (IZG) an der Universitätsmedizin Halle (Saale), dem Zentrum mit den höchsten Behandlungszahlen in Deutschland, untersucht. Ziel ist es hier, die Machbarkeit, die Sicherheit sowie die Effektivität der reversiblen Elektroporation bei einer reduzierten Dosis von Bleomycin (25% im Vergleich zur Standard Dosis) bei Gefäßmalformationen zu untersuchen. Ausgewertet werden sollen therapieinduzierte Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor und nach der Therapie. Neben prospektiven Daten zur technischen Durchführbarkeit und Sicherheit der Prozedur, soll zudem untersucht werden, wie sich/ob sich die klinische Effektivität, die in der MRT gemessenen Läsionsgröße (Volumen), die Anzahl der notwendigen Sitzungen sowie die notwendige zu applizierende Dosis an Bleomycin im Vergleich zur Standardtherapie verändert. Die Ergebnisse der Pilotstudie sind hier sehr vielversprechend.

Zusammengefasst scheint die reversible Elektroporation in Kombination mit bestimmten Medikamenten zu einer Erhöhung der lokalen Wirksamkeit zu führen bei gleichzeitig deutlich reduzierter notwendiger Gesamtkonzentration des Medikaments. Diese selektive Wirksamkeit in der Tumorthherapie vermag die lokale Effektivität zu erhöhen und gleichzeitig die Nebenwirkungen im Körper zu vermindern. Neben etablierten Indikationen insbesondere in der Therapie von Hauttumoren zeichnen sich ganz neue Indikationen ab, die sehr vielversprechend sind.

Literatur beim Verfasser

Prof. Wohlgemuth spendet sein Autorenhonorar der Deutschen interdisziplinären Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.

Informationen

■ Univ.-Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth

Direktor Universitätsklinik und Poliklinik für Radiologie
Universitätsklinikum Halle
Ernst-Grube-Str. 40
D-06120 Halle (Saale)
Tel.: +49 345 557 2441
radiologie@uk-halle.de

■ Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Gefäßanomalien e.V.

Geschäftsstelle
Große Ulrichstraße 3
06108 Halle (Saale)
Tel.: +49 345 5574264
geschaeftsstelle@diggefa.de

■ IGEA S.p.A. Deutschland

Medizinischer Informationsservice
Marcel-Breuer-Str. 15
80807 München
Tel.: +49 89 5908 1236
info.de@igeamedical.com
www.igeamedical.de
www.igeamedical.com

Akute lymphatische Leukämie

CAR-T-Zellen – ein neues Therapieverfahren in der Krebsbehandlung

Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist die häufigste bösartige Erkrankung im Kindes-, Jugend – und Adoleszentenalter. Jährlich erkranken daran zwischen 550 und 600 Jugendliche unter 16 Jahren. 85 % der Fälle mit ALL gehören zu den B-Vorläuferzell-Leukämien und exprimieren das Merkmal CD 19 auf ihrer Oberfläche. Die ALL gehört zu den seltenen Krebserkrankungen. Jedes Jahr werden etwa 1,1 Fälle pro 100.000 Einwohner neu diagnostiziert. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, ist aber am häufigsten bei Kindern unter 5 Jahren. Die akute lymphatische Leukämie entwickelt sich sehr schnell; führt zu schweren Krankheitssymptomen und muss umgehend klinisch behandelt werden. Je nach betroffener Lymphozyten-Population wird sie in zwei Untergruppen aufgeteilt: Die B-Zell- und die T-Zell-ALL. Trotz aller Fortschritte in der Behandlung der ALL inklusive Stammzelltransplantation sterben noch immer mehr als 10 % aller Patienten an Rezidiven ihrer Erkrankung.

Seit 2018 steht für diese Patientengruppe mit der CAR-T-Zell-Therapie eine neue Behandlungsoption zur Verfügung.

CAR steht dabei als Akronym für „Chimeric Antigen Receptor“.

Im Fall von Tisagenlecleucel (Car-T-Zell-Therapeutikum Kymriah®) werden bei diesem Verfahren vom Patienten gesammelte T-Lymphozyten mittels eines lentiviralen Vektors mit einem Konstrukt transduziert, das die kodierenden Sequenzen für ein gegen CD19 gerichtetes Antikörper-Fragment, welches über eine Transmembrandomäne mit den intrazellulären costimulierenden Domänen CD3 zeta und 4-1BB gekoppelt ist, enthält ^[1].

Nach geglückter Transduktion und Vermehrung in der Zellkultur erhält man ein zur Transfusion fertiges Zellprodukt, das zytotoxisch auf alle Zellen reagiert, die auf ihrer Oberfläche CD 19 tragen, ohne, wie es für normale T-Lymphozyten erforderlich ist, zunächst von Antigen-präsentierenden Zellen über MHC-Merkmale aktiviert zu werden.

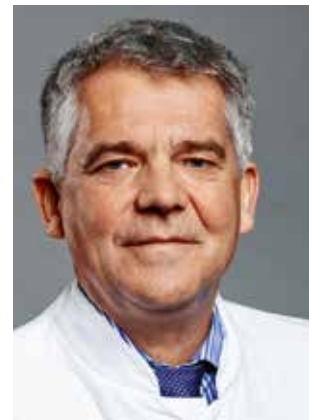
Nach Antigenkontakt setzen die CAR-T-Zellen Zytokine und andere Faktoren frei, die in der Zielzelle (Leukämiezelle) Apoptose induzieren und sie zum Absterben bringen.

CAR-T-Zellen können sich im Organismus vermehren und geben ihre Erbinformation an Tochterzellen weiter, so dass im Patienten als „living drug“ eine (dauerhafte?) T-Zell-Immunität gegen Zellen etabliert wird, die das Antigen CD 19 tragen.

Klinischer Einsatz

Zum Einsatz von CAR-T-Zellen gibt es weltweit mehr als 300 Studien. Inzwischen sind 2 Präparate (Tisagenlecleucel und Axicabtagene ciloleucel) zugelassen, ersteres für Patienten mit einer B-ALL im Alter bis zu 25 Jahren, die therapierefraktär sind, einen Rückfall nach vorheriger Stammzell-Transplantation erlitten haben oder die bereits zum zweiten Mal einen Rückfall erlitten haben, sowie für erwachsene Patienten mit rezidiert/refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr gescheiterten Therapielinien. Zweites ist nur für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiert/refraktärem DLBCL sowie mit rezidiert/refraktärem primär mediastinalen B-Zell Lymphom (PMBCL) nach mindestens 2 gescheiterten Therapielinien zugelassen. DLBCL und PMBCL sind Non-Hodgkin-Lymphome mit einer schlechten Prognose in der Rezidiv-Situation unter konventioneller Therapie.

Nach Studienergebnissen können mit Tisagenlecleucel bei den jüngeren Patienten (unter 25 Jahren) mit ALL zu über 80% in eine erneute Remission gebracht werden, und etwa die Hälfte verbleibt



Prof. Dr. med. Peter Bader



OA Dr. med. Jan Sörensen



auch nach 2 Jahren noch in Remission. Wohlge-
merkt trifft dies für eine Patientengruppe zu, die
bereits eine lange chemotherapeutische Behand-
lungsphase incl. Stammzelltransplantation durch-
laufen hat und mit anderen Behandlungsmethoden
nur noch in Ausnahmefällen geheilt werden kann.^[2]

Herstellung

Für den Herstellungsprozess werden 1×10^9 T-Lymphozyten und 2×10^9 mononukleäre Zellen (MNC) benötigt, die mit Hilfe einer Zellapherese gesammelt werden.

Vor allem bei kleineren Kindern kann die Prozedur der Apherese eine Herausforderung für das Behandlungsteam sein, und es werden häufig mehrere Sitzungen benötigt, um die erforderlichen Zellzahlen zu erreichen. Zusätzlich erschwerend ist, dass sowohl T-Lymphozyten als auch mononukleäre Zellen bei einem Rezidiv nach Transplantation in der Regel deutlich erniedrigt sind. Daraus resultieren technische Probleme, während der Apherese die Zielschicht der mononukleären Zellen zuverlässig zu identifizieren.

Nach erfolgreicher Apherese werden die Zellen mit dem oben beschriebenen Konstrukt transduziert und in Kultur vermehrt.

Selbstverständlich unterliegt dieser Prozess strengen labortechnischen und regulatorischen Auflagen. Für die Herstellung von Tisagenlecleucel, die in der Regel 4 Wochen Zeit benötigt, ist bislang nur das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und

Immunologie in Deutschland von den zuständigen Behörden zugelassen.

Letztlich erhält der Behandler ein kryokonserviertes, zur Transfusion aufbereitetes CAR-T-Zell-Präparat mit $0,2-5 \times 10^6$ Zellen pro kg Körpergewicht als individuell für den einzelnen Patienten hergestelltes Immunzelltherapeutikum; ein „lebendes Medikament“. Jede CAR-T-Zell-Infusion ist das Ergebnis eines individualisierten, innovativen Herstellungs- und Logistik-Prozesses. Das Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie IZI in Leipzig hat diesen neuartigen Herstellungsprozess als zentrale Entwicklungsstätte in Deutschland etabliert.

Klinische Anwendung

Bis das individuelle Therapeutikum produziert und der Klinik zur Verfügung gestellt werden kann, muss die Leukämie des Patienten mittels einer niedrigdosierten Chemotherapie in ihrer Ausbreitung begrenzt werden. Es ist nicht erforderlich, vor der CAR-T-Zellinfusion eine erneute Remission zu erreichen.

Vor Transfusion der CAR-T-Zellen wird eine intensive, aber in der Regel gut verträgliche Chemotherapie (Cyclophosphamid und Fludarabin) zur sogenannten Lymphodepletion verabreicht. Dies hat zum Ziel, im Patienten ein Zytokin-Milieu zu induzieren (Zytokine sind Proteine, die das Wachstum und die Differenzierung von Zellen regulieren), das die Zellvermehrung (Proliferation) von Lymphozyten fördert, so dass die CAR-T-Zellen in ein stimulierendes Umfeld transfundiert werden können.

Aktiviert CAR-T-Zellen setzen zytotoxisch und inflammatorisch wirksame Zytokine frei wie IFN-gamma, GM-CSF, IL-5, IL-6 und IL-8, die bei etwa 75 % der Patienten im Verlauf der ersten 14 Tage (beginnend im Median an Tag 3) Fieber, Schüttelfrost, bei einigen aber auch Kreislaufversagen, Lungenversagen und eine Hepatopathie auslösen können. Dieses Beschwerdebild wird als „Cytokine Release Syndrom“ (CRS) bezeichnet; klinisch führend ist hier Interleukin 6. Wird das Beschwerdebild nicht rechtzeitig oder ausreichend durch eine Kreislauf-supportive und antiphlogistische Therapie kontrolliert, kann die Interleukin 6-Rezeptor-Blockade durch Tocilizumab zu einer raschen Besserung führen, ohne die Effektivität der CAR-T-Zellen zu beeinträchtigen. Glucocorticoide zur Re-



duktion der Inflammationsreaktion sollten erst bei Versagen von supportiver Therapie und Tocilizumab eingesetzt werden.

In lebensbedrohlichen Situationen kann die Gabe anti-T-lymphozytärer Antikörper wie ATG oder Campath rettend sein, geht aber mit dem Verlust der CAR-T-Zellen einher.

Dramatische Verläufe des CRS sind berichtet worden. Differentialdiagnostisch müssen Infektionen mit septischen Episoden in Erwägung gezogen werden.^{[3] [5]}

Zeitgleich mit oder einige Tage nach CRS, kann sich bei etwa 30% der Patienten ein neurologisches Krankheitsbild mit Müdigkeit, Desorientiertheit bis hin zu Lähmungen und Krampfanfällen zeigen. Ursächlich dafür können im Liquorraum produzierte Zytokine und direkte neurotoxische Wirkungen der CAR-T-Zellen sein. Klinisch wird das Bild als „CAR-T-Cell-Related Encephalopathiesyndrom“ (CRES) bezeichnet.

Tocilizumab kann die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und ein CRES nicht beeinflussen. Bildgebende Verfahren des ZNS zeigen dabei einen unauffälligen Befund, Liquor-Befunde können pathologisch sein. Üblicherweise klingt die Enzephalopathie spontan ab und heilt folgenlos aus.^[6]

Auch hier liegt die klinische Herausforderung darin, andere Ursachen wie Infektionen und/oder einen Progress der Leukämie auszuschließen.

CRS und CRES treten umso häufiger und schwerwiegender auf, je höher die Leukämiezelllast zum Zeitpunkt der Infusion ist und je älter der Patient ist.

Andere und seltenere unerwünschte Wirkungen können Gerinnungsstörungen und langanhaltende Aplasien mit allen damit verbundenen Infektionsrisiken sein.

Solange CAR-T-Zellen im Organismus aktiv sind, führen sie zu einer Depletion reifer (CD 19 tragender) B-Lymphozyten und lösen so ein Antikörpermangelsyndrom aus, wenn Immunglobuline nicht regelmäßig substituiert werden.

Bei den ALL-Patienten sind 3 Monate nach Infusion der CAR-T-Zellen noch 80 % der Patienten in Remission, nach 2 Jahren noch 50 %. Die Ergebnisse bei den Lymphom-Patienten sind insgesamt schlechter.

Zu Rückfällen der Leukämie oder des Lymphoms kann es kommen,

- wenn die CAR -T-Zellen keinen antileukämischen Effekt entwickeln oder ihn wieder verlieren.
- wenn die CAR-T-Zellen im Verlauf wieder aus dem Organismus verschwinden.
- wenn die Tumorzelle die Präsentation von CD 19 auf ihrer Zelloberfläche herunterreguliert (Escape Mechanismus).

Bislang ist noch nicht klar, wie lange CAR-T-Zellen im Organismus verbleiben können und wie lange sie verbleiben müssen, um den malignen Zellklon zu eliminieren und den Patienten zu heilen.

Eventuell kann eine CAR-T-Zell-therapie nur als „bridging“ zu einer anderen Therapie (zum Beispiel eine 2. Stammzelltransplantation) eingesetzt werden.

Grundsätzlich kann eine CAR-T-Zell-Therapie wiederholt werden, eine zweite Infusion ist in der Regel aber weniger effektiv. Kymriah® hat auch dementsprechend eine Zulassung für eine einmalige Anwendung.

Fazit und Ausblick

Mit CAR-19-T-Zellen sind erstmals gentechnologisch veränderte Immunzellen als Therapeutikum bei malignen Erkrankungen erfolgreich eingesetzt und zur Behandlung zugelassen worden. Erste Behandlungsergebnisse sind vielversprechend und zeigen bei jüngeren Patienten mit Höchst-Risiko-Konstellationen und B-Vorläufer ALL ein rückfall-freies Überleben nach 2 Jahren von etwa 50%.^[7]

In naher Zukunft wird das Prinzip der CAR-T-Zell-Therapie auch zur Behandlung anderer bösartiger Erkrankungen mit Tumorzellen, die Merkmale tragen, gegen die Antikörper gebildet werden können, zur Verfügung stehen. Durch Auswahl anderer co-stimulatorischer Domänen und durch den Einsatz mehrerer CAR's gegen unterschiedliche Epitope gleichzeitig („Smart-Cars“) kann die anti-tumoröse Aktivität vielleicht noch gesteigert werden.

Die Produktion von CAR-T-Zellen als individuell hergestelltes Pharmakon ist ein Meilenstein in der Entwicklung hin zu einer personalisierten Medizin.

Literatur

- [1] Buchholz CJ, Hartmann J, Schüßler-Lenz M et al. CAR-T-Zell-therapie: Aussichten und Risiken. Dtsch Ärzteblatt 2018; 115:38-41
- [2] Yaniv I et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Aug;24(8):1629-1642.
- [3] Porter D, Frey N, Wood PA et al. Grading of cytokine release syndrome associated with CAR T cell therapy tisagenlecleucel. J Hemat Oncol 2018; 11: 35
- [4] Park JH, Riviere I, Gonen M et al. Long-Term Follow up of CD 19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378: 449-459
- [5] Ding ZC. The promise and challenges of chimeric antigen receptor T cells in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. ANN Transl Med 2018; 6: 235
- [6] Hay KA. Cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD 19 chimeric antigen receptor-modified (CAR)-T cell therapy. Br J Haematology 2018; 18: 364-374
- [7] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Eng J Med 2018; 378: 439-448

Informationen

■ Universitätsklinikum Frankfurt
Prof. Dr. med. Peter Bader
OA Dr. med. Jan Sörensen
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Schwerpunkt Stammzelltransplantation, Immunologie und Intensivmedizin
Theodor-Stern-Kai 7
D-60590 Frankfurt
www.kkjm-szt-intensivmedizin.kgu.de

www.novartis.de
www.kompetenznetz-leukaemie.de
www.kinderkrebsinfo.de

■ Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie
Jens Augustin
Leitung Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Perlickstraße 10
4103 Leipzig
<http://www.izi.fraunhofer.de>
www.izi.fraunhofer.de

Störungen der Blasen- und Darmfunktion aus neurologischer Sicht



Eine intakte Blasen- und Darmfunktion ist für den Menschen von großer Bedeutung. Störungen dieser Funktionen, die meist mit einer Inkontinenz einhergehen, stellen daher für die Betroffenen oft eine große Belastung dar. Die normale Funktion von Blase und Darm ist von der Intaktheit einer Vielzahl neuronaler Strukturen abhängig. Daher ist es verständlich, dass zahlreiche neurologische Erkrankungen mit einer Störung der Kontinenz-Funktion einhergehen können. Zu diesen Krankheiten zählen neben dem Morbus Parkinson, die Multiple Sklerose, der Schlaganfall, Rückenmarksverletzungen sowie andere Erkrankungen, die das Zentralnervensystem betreffen. Im hier vorliegenden Artikel soll auf die Ursachen und die Möglichkeiten der Kontinenz-Versorgung eingegangen werden.

Einleitung

Die Ausscheidungsorgane (Blase und Rektum) speichern Urin und Stuhl, gewissermaßen die Abfallprodukte des menschlichen Körpers. Die Entleerung dieser Abfallprodukte durch Miktions und Stuhlgang stellen sehr komplexe Abläufe dar, deren neurologische Zusammenhänge erst in den letzten Jahren verstanden worden sind. Die Ausscheidung dient der Homöostase des Körpers. Sie ist eine vitale Funktion, ohne die ein Überleben nicht möglich ist.

Es ist ein Irrglaube anzunehmen, dass es sich um einfache Vorgänge handelt, die der Mensch nach Belieben regulieren kann. Man mache sich nur bewusst, dass niemand in der Lage ist, auf Kommando die Miktions einzuleiten. Genau wie Hunger und Durst haben auch Miktions und Stuhlentleerung Einfluss auf unser Verhalten. Die Ausscheidungsvorgänge sind deshalb nicht nur von der gesunden

Funktion der Nerven in Blase und Darm abhängig, sondern auch von einer normal funktionierenden Nervenleitung in Rückenmark und Gehirn.

Die Ausscheidung ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Dazu zählen unter anderem:

- der Füllungsstatus von Blase und Darm,
- die Umgebungsbedingungen,
- der allgemeine Status des Organismus (Erkrankungen und Gesundheit).

Kontinenz – komplexe systemische Zusammenhänge

Die Entleerung von Blase und Darm sind unterschiedlich erforscht. Anhand von kernspintomographischen Untersuchungen über den Aktivierungszustand verschiedener Hirnareale während der Blasenfüllung und der Miktions ist die Blasenentlee-



Prof. Dr. med. Dirk Voitalla

rung besser verstanden worden. Die Vorgänge, die die Blasenentleerung beeinflussen, sollen im Folgenden dargestellt werden.

Der Füllungszustand der Blase kann in verschiedene Phasen unterteilt werden:

In der Speicherphase füllt sich die Blase allmählich. Die Füllung erfolgt unbewusst. Damit sich die Blase nicht spontan entleert, sorgt ein als „Wächterreflex“ bezeichneter Reflexbogen für die gleichzeitige Anspannung der Schließmuskulatur und Entspannung der Blasenmuskulatur. Dadurch kann die Blase ihre Reservoirfunktion ausüben. Dies gilt in gleicher Weise für die Stuhlentleerung, wobei sich die Entspannung hierbei auf den letzten Abschnitt des Darmes, das Rektum, bezieht.

Dieser Wächter-Reflexbogen besteht aus Nerven des Rückenmarks und den peripheren, Blase und Darm versorgenden Nerven. Selbst bei vollständiger Durchtrennung des Rückenmarks bleibt dieser Reflexbogen erhalten. Rückenmarkserkrankungen führen deshalb nicht automatisch zu einer Inkontinenz.

Mit zunehmender Füllung der Blase in der Speicherphase, werden Nervenzellen in höheren Hirnregionen erregt. Dem Menschen wird zu einem bestimmten Zeitpunkt signalisiert, dass die Blase ausreichend gefüllt ist, so dass die Miktions zu einem produktiven Ergebnis führen würde. Diese Phase der ersten Wahrnehmung (first sensation) tritt bei einer Blasenfüllung von etwa 40% ein. Mit zunehmender Füllung tritt das Bedürfnis ein, die Blase zu entleeren (first desire). Die Blase ist zu diesem Zeitpunkt zu etwa 60% gefüllt. In dieser Phase ist der Mensch in der Lage die Entleerung der Blase zu verzögern, bis sich eine geeignete Gelegenheit zur Miktions ergibt. Spätestens zu diesem Zeitpunkt ist die Blasenfüllung in das Bewusstsein vorgedrungen, die eigentlich unbewusste Füllung der Blase bestimmt nun zunehmend das Handeln. Bei einer Blasenfüllung von etwa 90% wird aus dem Wunsch die Blase zu entleeren ein starker Drang (strong desire). Spätestens in dieser Phase ist die Blasenfüllung bewußt, sie bestimmt das Denken und das Handeln. Gleichzeitig bestimmen nun die Umgebungsbedingungen maßgeblich, ob dem Drang nachgegeben werden kann (z. B. Schulstunde, Busfahrt etc.). Natürlich ist die Blasenentleerung vom allgemeinen Status des Organismus abhängig und damit von verschiedenen Erkrankungen, die die Möglichkeit der Stuhlentleerung und Miktions limitieren, etwa die Bewegungssteife beim Morbus Parkinson.

Blasenfunktionsstörungen

Dieser Reservoirfunktion der Blase sind verschiedene Störungen zugeordnet:

- imperativer Harndrang; plötzliches Auftreten eines Harndranges, der nur schwer beherrscht werden kann
- Dranginkontinenz; unfreiwilliger Harnverlust in Zusammenhang mit imperativem Harndrang

- Harninkontinenz; jeglicher unfreiwilliger Harnverlust
- Belastungsinkontinenz; unfreiwilliger Harnverlust aufgrund von körperlicher Anstrengung, Husten, Niesen
- Pollakisurie; häufiges Wasserlassen
- Nykturie; nächtliches Wasserlassen.

Der Speicherphase folgt die dynamische Phase der Entleerung. Die Entleerung der Blase setzt eine Entspannung des Schließmuskels (Sphinktermuskel) und die gleichzeitige Anspannung des Blasenmuskels voraus. Die Blase ist von einem Muskel umgeben, der sich aktiv zusammenziehen muss. Über viele Jahre hat man das Zusammenspiel von Gehirnaktivität und Blasenmuskulatur nicht verstanden, bis Untersuchungen im Kernspintomographen weiterführende Ergebnisse lieferten.

Um das komplexe Zusammenspiel der verschiedenen Hirnareale bei der Blasenentleerung zu verstehen, legte man Probanden in einen Kernspintomographen, um durch Aktivitätsmessungen des Gehirns zu eruieren, welche Hirnareale bei der Miktions beteiligt sind. Die Blase wurde durch einen Katheter zunehmend gefüllt und man bat die Probanden schließlich, im Kernspintomographen ihre Blase zu entleeren. Dies war allerdings nicht allen Probanden möglich (im Englischen werden diese Probanden als shy pisser bezeichnet). Nachdem dieses Verhalten zunächst für Frustration bei den Untersuchern führte, konnte man jedoch ein Hirnareal identifizieren, welches von diesen Probanden nicht aktiviert werden konnte, ein Kerngebiet im sogenannten „pontinen Miktionszentrum“. Auslösend hierfür war eine starke Aktivität in den vorderen Abschnitten des Gehirns, die wir mit sozial adäquatem Verhalten in Verbindung bringen. Diese Probanden haben offensichtlich große Scham empfunden.

Im Gehirn kommt es zu einem Wechselspiel des limbischen Systems, welches vereinfacht für triebhaftes Verhalten verantwortlich ist und den, im vorderen Anteil des Gehirns gelegenen Arealen, die das menschliche Verhalten hinsichtlich der sozialen Adäquanz bewerten. Den Wettkampf zwischen diesen beiden Hirnarealen vermitteln die Stammganglien, jene Hirnregion, die beim M. Parkinson erkrankt ist.

Stuhlgang und Miktions sind Verhaltensweisen die normalerweise mit einem Schamgefühl einhergehen. Der Mensch sucht einen Schutzraum auf, in dem er sich in sozialer Isolation befindet, um diesem Bedürfnis der Entleerung nachzugehen. Diese Verhaltensweise wird ganz wesentlich durch den vorderen Abschnitt des Gehirns reguliert, der für die soziale Adäquanz des Verhaltens mit verantwortlich ist. Durch verschiedene Genussmittel, beispielsweise Alkohol, lässt sich der vordere Anteil des Gehirns ausschalten. Die soziale Adäquanz des Verhaltens spielt nun eine untergeordnete Rolle,



Blasenfunktionsstörungen, Blasenschwäche und Harnverhalt sowie Darminkontinenz können unterschiedliche Ursachen haben und treten auch bei neurologischen Grunderkrankungen auf. Produkte für die medizinische Versorgung und die individuellen Bedürfnisse der betroffenen Patienten stehen für Frauen und Männer zur Verfügung. Für Patientinnen mit neurologischen Erkrankungen oder Querschnitt z. B. der SpeediCath® Compact Eve.



Zur Behandlung von Harninkontinenz bei Männern werden oftmals aufsaugende Produkte wie Windeln oder Vorlagen für Erwachsene verwendet. Diskrete Produktalternativen wie Kondom-Urinalen und Urinbeutel sind hygienisch in der Anwendung und verbessern die Lebensqualität.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Dirk Weitalla
Chefarzt der Klinik für Neurologie
St. Josef-Krankenhaus Kupferdreh
Heidbergweg 22-24
45257 Essen
www.contilia.de

■ Coloplast GmbH
Kuehnstrasse 75
22045 Hamburg
www.coloplast.de

■ Deutsche Kontinenz
Gesellschaft e.V.
Friedrichstrasse 15
60323 Frankfurt
www.kontinenz-gesellschaft.de

der Ort der Miktions wird nebensächlich. Dieses Verhalten ist überall dort zu beobachten, wo viel Alkohol konsumiert wird, beispielsweise auf Volksfesten.

Die Aktivierung des pontinen Miktionszentrums ist die Voraussetzung für die Einleitung der Blasenentleerung. Diese Aktivierung benötigt einige Sekunden; sie führt dann zu einer Entspannung des Schließmuskels (Sphinkter) und zu einer gleichzeitigen Anspannung des Blasenmuskels über eine Erregung von Rückenmarksnervenzellen und schließlich auch durch Nerven, die die Blase und den Darm versorgen. Für die Entleerung von Blase und Darm gilt prinzipiell das Gleiche. Gerade die Einleitung der Miktions setzt voraus, dass der Mensch sich in einem entspannten Zustand befindet, ansonsten ist die Einleitung der Miktions nicht möglich.

Zu den Störungen der Entleerungsphase zählen:

- verzögerte Initiation
- erhöhte Anspannung
- verminderter Harnstrahl
- Nachtröpfeln.

Sowohl die Miktions als auch die Stuhlentleerung sind sehr komplexe Vorgänge, die eine Vielzahl neurologischer Strukturen beteiligen. Es leuchtet daher ein, dass neurologische Erkrankungen, die sich in ganz verschiedenen Regionen des Gehirns ereignen, zu Störungen der Blasen- und Darmfunktion führen können. Die Inkontinenz kann dabei genauso Folge sein wie ein Stuhl- oder Harnverhalt. Dies ist für die Betroffenen von großer Bedeutung und verlangt häufig nach medikamentösen oder nicht medikamentösen Maßnahmen, auch um Komplikationen zu verhindern. Ist die Blasenentleerung nicht möglich, kommt es zum Harnaufstau und sekundär potentiell zu einer Schädigung der Nieren.

Die Behandlung von Blasen- und Darmfunktionsstörungen setzt eine genaue Analyse und Diagnostik des Problems voraus. Hierzu ist es für den Neurologen notwendig urologische oder gastroenterologische Expertise hinzuzuziehen. In Abhängigkeit von der Schädigung, kommen unterschiedliche medikamentöse oder nicht medikamentöse Ansätze zum Tragen. Dabei stehen eine Vielzahl medikamentöser Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, um die Blasenfunktion zu normalisieren.

Ein sehr häufiges Problem bei neurologischen Erkrankungen ist die Dranginkontinenz. Bereits bei einem geringen Füllungsgrad der Blase tritt ein unwillkürlicher Harnverlust mit imperativem Harndrang auf. Reflexhaft zieht sich dabei der Blasenmuskel zusammen und führt zu einer unwillkürlichen Miktions. Dieser Zustand ist nicht mit dem eines gesunden Menschen vergleichbar, wenn sich die Blase zunehmend füllt. Diese Form der Inkontinenz führt natürlich bei den Betroffenen zu einem großen Schamgefühl. Nicht immer können diese Störungen durch Medikamente ausreichend behandelt werden.

Schlafdefizite durch Blasenfunktionsstörungen

Viele Patienten berichten über eine gehäufte Miktions in der Nacht (Nykturie), die sie als sehr belastend empfinden. Erkrankungen, die dazu führen, dass die Blase sich bereits bei einem niedrigen Füllungsgrad leert, führen zu einer Störung des Nachtschlafes. Ab einem gewissen Füllungsgrad der Blase erfolgt eine Weckreaktion durch das Unterbewusstsein. Der Schlaf wird negativ beeinflusst, der Betroffene wird in oberflächliche Schlafstadien geführt und wacht schließlich auf. Auch wenn Menschen nach dem Toilettengang rasch wieder einschlafen können, ist die Schlafarchitektur bereits vor dem Aufwachen gestört und der Schlaf nicht erholsam. Erfolgt der Toilettengang in der Nacht mehrfach, so bedeutet dies, dass die Betroffenen keinen ausreichenden Nachtschlaf erhalten und sich deshalb am nächsten Morgen oft erschöpft fühlen. Bei Patienten mit Störungen der Hirnfunktion kann dies zur Verwirrtheit beitragen. Die Behandlung der gehäuften nächtlichen Miktions ist daher von großer Bedeutung für das körperliche und geistige Wohlbefinden. Patienten, die an motorischen Einschränkungen leiden, beispielsweise durch einen Morbus Parkinson oder eine Querschnittslähmung, sind besonders betroffen. Im Rahmen der nächtlichen Steifigkeit gelingt es Parkinson-Patienten häufig nicht, rechtzeitig die Toilette aufzusuchen. Für diese Patienten stellen Hilfsmittel, die die Miktions erleichtern eine große und wertvolle Hilfe dar.

Die Hilfsmittel für eine gezielte und individuelle Kontinenz-Versorgung wurden in den letzten Jahren erheblich erweitert und optimiert. Eine Vielzahl von Katheter-Systemen steht zur Verfügung. Hierbei wird versucht, die natürliche Schließfunktion der Blase zu erhalten und nach Möglichkeit keine Fremdkörper dauerhaft in die Blase einzubringen. Patienten, die ausreichend mobil sind, können sich inzwischen mit unauffälligen Einmalkathetern versorgen, die ständig mitgeführt werden können. Für männliche Patienten stehen unter anderem sogenannte „Urinalkondome“ zur Verfügung, so dass der natürliche Miktionsweg erhalten bleibt. Eine Vielzahl der Hilfsmittel können auch diskret und unsichtbar über den Tag getragen werden. Dies ermöglicht den Betroffenen ein nahezu normales Leben zu führen.

Fazit

Störungen der Blasen- und Darmfunktion können neben den neurologischen auch andere Ursachen haben und treten in der klinischen Praxis häufig auf. Aus falsch verstandener Scham scheuen sich viele Patienten die Inkontinenz im Arztgespräch zu thematisieren. Neben den Möglichkeiten einer medikamentösen Versorgung stehen gute Hilfsmittel zur Verfügung, die den Betroffenen ein normales Leben ermöglichen.

Generersatztherapie der spinalen Muskelatrophie



Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine schwere und lebenslimitierende neurodegenerative Erkrankung. Sie führte bisher zum vorzeitigen Versterben der Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung. Seit Juli 2017 steht eine krankheitsmodifizierende Therapie mit Nusinersen (Spinraza®) zur Verfügung. Der Wirkstoff führt bei rechtzeitigem Therapiebeginn zum Zugewinn motorischer Fähigkeiten und zum nachhaltigen Überleben der Patienten, eine präsymptomatische Therapie unmittelbar nach Geburt erlaubt im besten Fall eine annähernd normale motorische Entwicklung. Eine weitere vielversprechende Behandlungsmöglichkeit durch eine einmalige Applikation („once-in-a-lifetime“) bieten konzeptionell Gentherapien. Im Mai 2019 wurde erstmals eine kausale Generersatztherapie für die Behandlung der spinalen Muskelatrophie von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) zugelassen; die Zulassung in Europa ist beantragt. Das Präparat Onasemnogene Abspavovec-xioi – AVXS-101 (Zolgensma®) verspricht eine vollständige Korrektur des genetischen Defekts der SMA, der Erfolg der Behandlung hängt allerdings auch vom Zeitpunkt der Applikation und damit vom Krankheitsfortschritt ab. Die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-Screenings auf das Vorliegen einer spinalen Muskelatrophie wird aktuell diskutiert, dies ermöglicht eine Behandlung vor Ausbruch der Symptome der Erkrankung. Die Zukunft besteht in einer auf den Patienten maßgeschneiderten „individualisierten Medizin“, weitere Therapieoptionen befinden sich in fortgeschrittener klinischer Prüfung.



Einführung

Die spinale Muskelatrophie (SMA) ist eine autosomal-rezessiv vererbte neuromuskuläre Erkrankung. In etwa 95% der betroffenen Patienten liegt eine homozygote Deletion des sog. Survival Motor Neuron-1-Gens (SMN-1) vor. Zentraler Pathomechanismus der Erkrankung ist ein fortschreitender Untergang spinaler Motoneuronen (der sog. Vorderhornzellen). Die daraus resultierende neurogene Muskelatrophie führt zu den Leitsymptomen der Erkrankung, einer zunehmenden proximalen Muskelschwäche und Muskelatrophie mit Verlust der Muskeleigenreflexe. Der neurodegenerative Progress der Erkrankung ist mit einem komplexen Profil an Begleitsymptomen assoziiert: mit orthopädischen Komplikationen (Skoliose, Kontrakturen), Ernährungsstörungen und der Notwendigkeit einer künstlichen Ernährung und Beatmung sowie palliativmedizinischer Begleitung. Letztlich lebenslimitierend ist dabei eine zunehmende respiratorische Insuffizienz mit Notwendigkeit der non-invasiven Beatmung. Die geistige und sprachliche Entwicklung der Kinder ist vollständig intakt.

Etwa 1 von 7500 Neugeborenen wird in Deutschland mit einer spinalen Muskelatrophie geboren. Die SMA stellt damit historisch die häufigste genetisch bedingte Todesursache bei Säuglingen und Kleinkindern dar. Legt man Berechnungen auf der Grundlage der vorhandenen Prävalenzdaten zugrunde, geht man in Deutschland von etwa 1000–1500 Betroffenen aus, die an einer SMA erkrankt sind. Die SMA tritt klinisch in unterschiedlichen Schweregraden auf und wird in drei unterschiedliche Formen eingeteilt (Typ I–III). Der klinische Verlauf der spinalen Muskelatrophie stellt in der Praxis aber eher ein Kontinuum mit breiter phänotypischer Variabilität dar.

Die SMA Typ I (sog. Werdnig-Hoffmann-Erkrankung) ist die schwerste und mit einer relativen Häufigkeit von 60% an der Gesamtinzidenz häufigste Verlaufsform mit Beginn der Symptome bereits im Neugeborenenalter bzw. spätestens im Verlauf der ersten 6 Lebensmonate. Die betroffenen Kinder erlernen per Definition nicht den motorischen Meilenstein des freien Sitzens. 50% der Patienten mit klassischer SMA Typ I versterben ohne non-invasive Beatmung bzw. Therapie innerhalb



Dr. med. Andreas Ziegler



Dr. med. Afshin Saffari



der ersten 12 Lebensmonate, 90% versterben innerhalb der ersten beiden Lebensjahre ohne krankheitsmodifizierende Therapie. Bei der SMA Typ II (Intermediärform) treten erste klinische Symptome der Erkrankung innerhalb der ersten 7-18 Lebensmonate auf, die Ausprägung unterliegt dabei einer erheblichen Spannweite. Die betroffenen Patienten können ohne Hilfe frei sitzen, mildere Verlaufsformen erlernen das freie Stehen mit Hilfsmitteln, freies Laufen ist aber niemals möglich. Die Lebenserwartung konnte durch den Einsatz der non-invasiven Beatmungsmethoden bis ins Erwachsenenalter verlängert werden. Bei der SMA Typ III (Kugelberg-Welander-Erkrankung) zeigen die Patienten eine profunde Variabilität bezüglich des Alters der Krankheitsmanifestation und des klinischen Verlaufs. Alle wesentlichen motorischen Meilensteine inklusive des freien Laufens werden primär erreicht. Einige Patienten werden im späten Kindesalter bereits Rollstuhl-pflichtig und verlieren das freie Laufen, andere führen ein annähernd normales Leben mit diskreter Schwäche bis ins Erwachsenenalter (bei Manifestation in der 2.- 3. Lebensdekade häufig auch als Typ IV bezeichnet). Die Lebenserwartung ist insbesondere bei später Manifestation nur unwesentlich eingeschränkt.

Therapie der SMA in der Gegenwart

Bis Ende des Jahres 2016 bestanden die wesentlichen Säulen der Therapie von Patienten mit spinaler Muskelatrophie in der Einleitung supportiver bzw. palliativmedizinischer Maßnahmen. Im Rahmen allgemeingültiger "standards of care" fokussiert sich die Betreuung der Patienten auf eine Optimierung der Ernährungssituation, der Respiration bis hin zur Atemunterstützung mittels non-invasiver Beatmungsmethoden, der Rehabilitation und physiotherapeutischer Begleitung, der orthopädischen Hilfs- und Rehamittelversorgung und ggf. operativer Skoliosekorrektur und Kontrakturlösung.

In Europa wurde im Juli 2017 eine erste krankheitsmodifizierende Therapie mit dem Antisense-Oligonucleotid (ASO) Nusinersen (Spinraza®) zur Therapie der spinalen Muskelatrophie für alle Subtypen und Altersstufen zugelassen. Der Wirkstoff bewirkt eine Steigerung der Menge des bei der

SMA fehlenden SMN-Volllängenproteins. Dies erfolgt über eine komplexe Modifikation des beim Menschen vorhandenen paralogen SMN2-Gens, welches jeweils nur unzureichende Mengen an funktionalem SMN-Protein produziert. Die Zulassung erfolgte auf der Basis von zwei zulassungsrelevanten Studien (sog. CHERISH- und ENDEAR-Studie) mit insgesamt 248 Teilnehmern. In beiden Studien konnte der im natürlichen Verlauf der Erkrankung zu erwartende Verlust an motorischen Fähigkeiten im Studienzeitraum vermieden werden, bei einem relevanten Prozentsatz der Patienten (51% bei ENDEAR) kam es zu einer Verbesserung der motorischen Funktionen. Der Erfolg der Behandlung mit Nusinersen hängt vom Zeitpunkt des Therapiebeginns ab. Je früher die Behandlung beginnt, desto besser ist die motorische Entwicklung der Patienten. Eine Studie an präsymptomatischen Neugeborenen und jungen Säuglingen, die vor dem Eintreten des Verlusts an motorischen Fähigkeiten behandelt wurden (sog. NURTURE-Studie), zeigte, dass im besten Fall bei früh einsetzender Behandlung eine annähernd normale motorische Entwicklung bei einem Teil der behandelten Kinder mit SMA möglich ist.

Generersatztherapie der SMA mit Onasemnogene Aporvovec-Xioi

Aufgrund ihrer gut charakterisierten, monogenetischen Ursachen eignen sich neuromuskuläre Erkrankungen wie die SMA besonders gut für die Gentherapie. Dabei können ein fehlendes oder mutiertes Gen ersetzt, ein pathologisch überaktives Gen abgeschaltet oder modifizierende Gene eingebracht werden. Der Ersatz des im Rahmen der SMA genetisch veränderten und damit funktionslosen SMN1-Gens stellt prinzipiell einen sehr interessanten und kausalen Therapieansatz dar. Die relativ kurze kodierende Sequenz des SMN1-Gens macht die SMA zur Modellerkrankung für die Gentherapie.

Die Übertragung des fremden Gens (Transgen) erfolgt dabei über virale Vektoren, die das defekte Gen in einer Virushülle zur gewünschten Zielzelle in den Körper „shutteln“. Während verschiedene virale Vektoren für gentherapeutische Ansätze getestet wurden, haben sich für neuromuskuläre Erkrankungen besonders Adeno-assoziierte Viren (AAV) bewährt. Die AAV besitzen eine Protein-Hülle, das sog. Kapsid. Die breite Anwendung von AAV-Vektoren ist ihrem günstigen Sicherheitsprofil, ihrer robusten Persistenz als ringförmige Struktur in der Zielzelle des menschlichen Wirts und ihrer Fähigkeit, gleichermaßen mitotische (teilungsaktive) und post-mitotische (nicht mehr teilungsfähige) Zellen zu infizieren, zu verdanken. Die Auswahl des AAV-Serotyps erlaubt aufgrund unterschiedlicher Gewebeaffinitäten (Tropismus) die gezielte Ansteuerung spezifischer Organsysteme, z.B. dem zentralen Nervensystem.

Die Firma AveXis Inc. entwickelte einen AAV9-Vektor, der ein stabiles, voll-funktionales humanes SMN1-Gen transduziert, ohne in das Wirtsgenom

des Menschen zu integrieren (Onasemnogene Apeparovect-Xioi – AVXS-101, Zolgensma®). Der Serotyp AAV9 zeichnet sich durch die Fähigkeit aus, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden und damit ins Gehirn und Rückenmark zu gelangen. Eine einmalige minimal-invasive, intravenöse Applikation ist bei der spinalen Muskelatrophie in der frühen Kindheit möglich. Eine vereinfachte Darstellung des Mechanismus der Genübertragung ist in Abbildung 1 gezeigt.

Nach intravenöser Applikation der Viren und Überschreiten der Blut-Hirn-Schranke werden Oberflächenmoleküle des AAV-Kapsids durch die motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark erkannt und gebunden. Anschließend erfolgt der Transport des übertragenen Gens in den Zellkern der Zielzelle. Nach Freigabe der Virustransporthülle, des Kapsids, folgt die Bindung an den Zellkern mit Freigabe des SMN1-Gens. Das SMN1-Gen persistiert im Zellkern als kleine ringförmige DNA-Struktur, die für die rasche Bildung des essentiellen SMN-Proteins verantwortlich ist. Auf diese Weise kann sehr rasch nach der Gabe bereits funktionsfähiges SMN-Protein gebildet werden. Die Virushülle wird in den ersten Wochen nach Gabe abgebaut und auf Dauer eliminiert.

In einer Phase I-Studie bei 15 Kleinkindern mit SMA Typ I konnte eine einmalige intravenöse Infusion von AVXS-101 ein verlängertes Überleben, das Erreichen altersentsprechender motorischer Meilensteine und eine bessere motorische Funktion im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe erzielen. Als transiente Nebenwirkung traten asymptomatische Leberwerterhöhungen auf. Phase III-Studien zur systemischen Applikation von AVXS-101 in Europa und den USA sind ebenfalls bereits abgeschlossen. Eine erste kürzlich veröffentlichte Interims-Analyse der sog. STRIVE-Studie (ClinicalTrials.gov, NCT03306277), einer Phase III-Studie, die symptomatische Kleinkinder mit SMA Typ I untersucht, zeigte ein verlängertes ereignisfreies Überleben, eine früh einsetzende Verbesserung in motorischen Funktionstests und ein Erreichen von höheren motorischen Meilensteinen verglichen zu einer historischen Kontrollgruppe. Als Nebenwirkungen wurden transiente Erhöhungen der Leberwerte und ein Abfall der Blutplättchen berichtet. Aufgrund der positiven Zwischenergebnisse der STRIVE-Studie wurde Zolgensma® kürzlich von der FDA für die Therapie von Kindern unter 2 Jahren mit bi-alleli-schen Mutationen im SMN1-Gen zugelassen. Bei den europäischen Zulassungsbehörden wurde eine Zulassung ebenfalls beantragt, steht zum Zeitpunkt der Verfassung des Artikels aber noch aus.

Trotz der vielversprechenden Interimsergebnisse der STRIVE-Studie ist eine abschließende Beurteilung der Gensatztherapie im Hinblick auf die Sicherheit und die robuste Langzeitwirkung derzeit nicht möglich.

Zusammenfassung

Durch die Anwendung der ersten krankheitsmodifizierenden Therapie für die SMA mit dem Antisense-

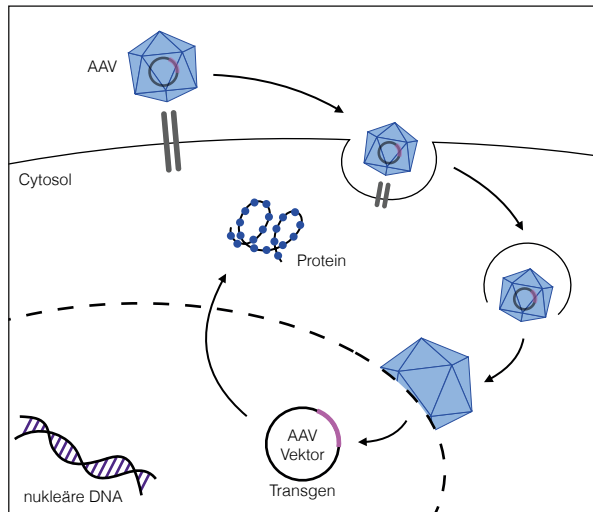


Abbildung 1: Wirkmechanismus der Gensatztherapie: Nach intravenöser Infusion gelangt das in die Virushülle des AAV9-Vektors (Kapsid) eingebrachte SMN1-Gen über die Blut-Hirn-Schranke direkt zur motorischen Vorderhornzelle ins Rückenmark und wird dort in mehreren Schritten in den Zellkern freigegeben. Bereits rasch nach Gabe wird das bei der SMA fehlende SMN-Protein gebildet, der Mangel damit „korrigiert“.

Oligonucleotid Nusinersen konnte in den letzten Jahren bereits ein erheblicher medizinischer Fortschritt zum Wohle der schwer betroffenen Patienten mit SMA erzielt werden. Weitere Antisense-Oligonucleotide und sog. Small molecules, befinden sich in fortgeschrittenen Phasen der klinischen Entwicklung, teilweise können die neuen Substanzen oral verabreicht werden.

Im Mai 2019 wurde in den USA die erste kausale Gensatztherapie der spinalen Muskelatrophie mit Onasemnogene Apeparovect-Xioi – AVXS-101 (Zolgensma®) zugelassen, ein weiterer Meilenstein in der Behandlung dieser Erkrankung. Die bisherigen Ergebnisse der klinischen Studien sind sehr vielversprechend für die Zukunft der Behandlung dieser schweren Erkrankung. Dennoch hängt der Therapieerfolg vom Zeitpunkt der Applikation und damit vom Krankheitsfortschritt ab, im besten Fall und bei Gabe vor Ausbruch der Symptome der Erkrankung kann eine weitgehend normale motorische Entwicklung der Kinder erreicht werden. Dieser Therapieerfolg ist an die Einführung eines flächendeckenden Neugeborenen-Screenings für die SMA gebunden, welches aktuell diskutiert und in Pilotprojekten getestet wird.

Die Einführung dieser neuen Therapieformen stellt die neuromuskulären Zentren in Deutschland vor große Herausforderungen. Die Versorgung und Nachbetreuung der Patienten ist sehr aufwendig, dringend müssen die Erfolge der Behandlung in systematischen Anwendungsbeobachtungen erfasst und ausgewertet, die Wirksamkeit der unterschiedlichen Behandlungsoptionen verglichen werden. Qualitätskriterien für die Auswahl geeigneter „Gentherapie-Zentren“ mit entsprechender Behandlungsexpertise müssen definiert und regelmäßig überprüft werden, die Zentren müssen eine Refinanzierung der sehr aufwendigen Betreuung erhalten. Es müssen neue Erstattungsformen wie ein „pay-for-performance“-Modell diskutiert werden, welches die vollständige Erstattung der Kosten mit dem Erreichen definitiver Zielparameter verbindet, z.B. das Erreichen von motorischen Meilensteinen.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ **Universitätsklinikum Heidelberg**
Dr. med. Andreas Ziegler, M.Sc
Oberarzt Neuropädiatrie
 Ärztliche Leitung des pädiatrisch
 klinisch-pharmakologischen
 Studienzentrums paedKlIPS
 Sprecher des neuromuskulären Zent-
 rums Rhein-Neckar
Dr. med. Afshin Saffari
 Sektion für Neuropädiatrie und
 Stoffwechselmedizin
 Zentrum für Kinder- und
 Jugendmedizin
 Universitätsklinikum Heidelberg
 Im Neuenheimer Feld 430
 69120 Heidelberg
<http://www.klinikum.uni-heidelberg.de>

■ **Initiative „Forschung und
 Therapie für SMA“**
 im Förderverein für die Deutsche
 Gesellschaft für Muskelkranke e. V.
 c/o Dr. Inge Schwersenz, Seidlhofstr.
 14, 80639 München
www.initiative-sma.de



Invasive Mykosen

Invasive Mykosen sind schwerwiegende, durch humanpathogene Pilze ausgelöste Infektionen. Insbesondere bei immunsupprimierten Patienten zählen sie zu den Hauptursachen von Morbidität und Mortalität. Der Infektionsverlauf ist hierbei im Wesentlichen von der Virulenz und vom individuellen Risikoprofil abhängig.

Einleitung

Innerhalb der vergangenen Jahre konnte weltweit eine Zunahme invasiver Pilzinfektionen beobachtet werden. Zeitgleich stieg die Zahl resistenter Erreger. Schätzungsweise kommt es jährlich zu mehr als 150.000.000 Neuinfektionen weltweit. Die Sterblichkeitsrate wird stellenweise mit 30-90% angegeben. In Deutschland liegt die jährliche Inzidenzrate für invasive Pilzinfektionen bei 6 Fällen je 100.000 Einwohner, in anderen europäischen Ländern sogar bei 20 Fällen, in Amerika bei 27 Fällen je 100.000 Einwohner. Vergleichbare epidemiologische Daten sind jedoch kaum vorhanden. Abweichungen in den Häufigkeitsangaben invasiver Pilzinfektionen sind unter anderem durch sozioökonomische und geoökologische Unterschiede sowie durch die Heterogenität gefährdeter Patientengruppen bedingt.

Zu den wichtigsten humanpathogenen Pilzen zählen neben *Candida* und *Aspergillus* spp. unter anderem *Cryptococcus* spp. und *Mucorales*, wobei der Fokus dieser Übersicht auf *Candida* und *Aspergillus* liegen soll.

Candida-Infektionen

Die häufigsten Erreger invasiver Mykosen sind Hefepilze der Gattung *Candida*. Weitere klinisch relevante Hefen sind *Cryptococcus*, *Trichosporon* und *Malassezia* spp. In mehr als 90% der Fälle manifestiert sich eine invasive Candidiasis als Blutstrominfektion (Candidämie). In einer kürzlich publizierten Meta-Analyse wurde die Häufigkeit für Candidämien europaweit mit 3,88 Fällen je 100.000 Einwohner p.a. angegeben. Andere Studien berichten von 2 – 21 Fällen je 100.000 Einwohner. In Deutschland

beträgt die jährliche Inzidenz etwa 5 Fälle je 100.000 Einwohner. Schätzungen zu Folge kommt es täglich zu 79 Neuinfektionen. *Candida* spp. sind die vierthäufigste Ursache für nosokomiale Blutstrominfektionen. Die Mortalitätsrate beträgt 30–55% und ist mit denen schwerwiegender bakterieller und viraler Blutstrominfektionen vergleichbar. Die Hefepilze der Gattung *Candida* gehören zur mikrobiellen Flora von Haut und Schleimhäuten. Folglich sind *Candida*-Infektionen primär endogener Genese, die im Wesentlichen durch Störungen und Schädigungen der natürlichen Barriere sowie Veränderungen in der Immunabwehr bedingt sind. Eintrittspforten sind häufig zentrale Venenverweilkatheter oder der Gastrointestinaltrakt. Zu den zentralen Risikogruppen zählen Patienten in immunkompromittierter Situation mit Zytopenien oder Immunselldefekten, beispielsweise im Zuge einer neoplastischen oder infektiösen Grunderkrankung oder Patienten in intensivmedizinischer Betreuung. Generell ist eine invasive Candidiasis auch bei immunkompetenten Menschen möglich.

Von den 150 bekannten *Candida* spp. sind rund ein Dutzend klinisch relevant. Die auslösende Spezies bedingt sich durch Infektionsstelle, patientenbezogene Risikofaktoren und Geographie. Den mit Abstand häufigsten Erreger in Europa stellt *Candida albicans* dar. Weltweit traten innerhalb der vergangenen Jahre zudem häufiger Infektionen mit non-*Albicans Candida* spp. (NAC) auf. NAC sind häufig intrinsisch Azol-resistent und mit einer höheren Mortalität assoziiert. In den meisten Fällen einer Infektion mit NAC wird *C. glabrata* isoliert. Als Kommensale der intestinalen Schleimhäute kann sie häufig bei nicht-neutropenen Patienten mit abdominalchirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden, zeigt sich aber auch in einer Vielzahl



Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal



Dr. med. Maria Rührich

hämatologischer Patienten mit Candidämien. Weitere relevante NAC sind *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, und *C. krusei*. Als ursächlich für die steigende Zahl der non-*Albicans* Stämme wird der Selektionsdruck durch den Einsatz von Azolen in Therapie und Prophylaxe diskutiert. Invasive Candida-Infektionen können sich klinisch asymptomatisch, mit Fieber und Schmerzen oder mit hochakutem septischem Krankheitsbild manifestieren.

Klinisch relevante Schimmelpilze Aspergillosen

Nach Candida-Infektionen spielen Infektionen durch die Schimmelpilz-Gattung *Aspergillus* eine zunehmende Rolle. Lag das Verhältnis invasiver Mykosen durch *Candida* und *Aspergillus* spp. vor einigen Jahren noch bei 15:1, wird es aktuell mit 4-5:1 angegeben. Die Gattung *Aspergillus* umfasst weit mehr als 200 Arten, welche allgegenwärtig, unter anderem in Boden, Pflanzen und Lebensmitteln zu finden sind. Zu den wichtigsten humanpathogenen Arten zählen *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* und *A. nidulans*. Unter ihnen stellt *A. fumigatus* den häufigsten Erreger invasiver Aspergillosen dar. Weitere klinisch relevante Schimmelpilze sind *Fusarium* spp. und die *Mucorales*. Bei *Aspergillus*-Infektionen handelt es sich meist um exogene Infektionen. Die Sporenaufnahme erfolgt inhalativ. Täglich werden hunderte Pilzsporen über die Atemluft aufgenommen, welche aufgrund ihrer kleinen Größe bis in die Alveoli der Lunge gelangen können. Zu den exogenen und klinisch bedeutsamen Streuungsquellen gehören unter anderem Baumaßnahmen, kontaminiertes Dusch- oder Waschwasser, Topf- und Zimmerpflanzen sowie verschimmelte oder kontaminierte Nahrungsmittel. Bei immunkompetenten Patienten sind Schimmelpilzinfektionen sehr selten. Sie treten vornehmlich als lokale Infektionen oder Absiedlungen, sog. Aspergillome, bei Patienten mit Mukoviszidose als *Aspergillus*-Bronchitiden oder *Aspergillus*-assoziierte allergische Syndrome auf. Insbesondere im Falle einer strukturell vorgeschädigten Lunge, beispielsweise bei vorbestehenden Hohlräumen, sog. Kavernen, welche im Rahmen einer Tuberkulose beobachtet werden, kann es auch bei Immungesunden zur Ausbildung von Aspergillomen kommen. Bei immunsupprimierten Patienten manifestieren sie sich primär als invasive pulmonale Aspergillose (IA). Infolge der unzureichenden Immunabwehr kommt es zur Keimung der Pilzsporen, zu Gewebestruktion, Gefäßinvasion und ggf. Systembefall. Schätzungsweise kommt es jährlich zu 200.000 bis 300.000 lebensbedrohlichen IA weltweit. Die Mortalität ist abhängig von Virulenz und prädisponierenden Faktoren und wird mit 30-90% angegeben. Neben der hämato- oder onkologischen Grunderkrankung sowie der Transplantation solider Organe, sind wesentliche Risikofaktoren anhaltende Kortikosteroidtherapien und Funktionsdefekte der Granulozyten. Ferner weisen auch Patienten mit strukturellen Lungenerkrankungen sowie

intensivmedizinisch betreute Patienten eine erhöhte Inzidenz auf. Zu den wichtigsten Risikofaktoren hämatologischer Patienten zählen Dauer und Grad der Neutropenie, Graft versus Host Disease (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation sowie stattgehabte invasive Mykosen. Klinisch stellt sich die IA unspezifisch mit Fieber, Husten, Auswurf sowie pleuritischen Beschwerden, als Pneumonie ohne Erregernachweis dar.

Diagnostik

Die frühzeitige und sichere Diagnose einer invasiven Pilzinfektion ist für die zügige Einleitung einer ziel- und resistenzgerechten Therapie obligat. Nach initialem Verdacht basiert die Diagnose, unter Berücksichtigung der lokalen Epidemiologie und individueller Risikofaktoren, auf einer Kombination aus mikrobiologischen, klinischen und bildgebenden Kriterien. Zu den wesentlichen prädisponierenden Faktoren zählen hierbei die prolongierte (>10 Tage) Neutropenie ($<0,5 \times 10^9/L$), Zustand nach allogener Stammzelltransplantation, eine angeborene Immundefizienz, die medikamentöse Immunsuppression sowie die Therapie mit Prednisolon (äquivalent mindestens 0,3 mg/kg/d über mindestens 3 Wochen). Mit dem direkten mikrobiologischen Nachweis von Hefe- und Schimmelpilzen aus primär sterilen Materialien gilt die Verdachtsdiagnose einer invasiven Mykose als bestätigt. Auch der Nachweis von *Candida* spp. in der Blutkultur ist als sicherer Nachweis einer invasiven Pilzinfektion, einer Candidämie zu werten. Der Nachweis von *Aspergillus* spp. aus der Blutkultur hingegen gilt infolge des natürlichen Vorkommens seiner Sporen in der Umgebungsluft als Kontamination. Mittels indirekter Testverfahren können spezifische Bestandteile der Pilzzellwand detektiert und zur Diagnostik herangezogen werden. So ist der Nachweis von Beta-D-Glucan spezifisch für invasive Pilzinfektionen. Da die Pilzart jedoch nicht abgeleitet werden kann, sind weitere Untersuchungen notwendig. Ein negatives Testergebnis ist nicht mit dem Ausschluss einer invasiven Mykose gleichzusetzen. Aufgrund fehlender Daten werden serologische Candida-Antigen Antikörper-Nachweise in aktuellen Leitlinien



Der labordiagnostische Nachweis basiert auf Kultivierung oder Mikroskopie, wobei vor allem die Anzucht nur in ca. 50 % der Infizierten gelingt. Als zusätzliche Untersuchung hat sich der Nachweis von Aspergillus-Antigenen aus Körperflüssigkeiten etabliert. Dieser ermöglicht die sensitive Detektion bereits früher Aspergillosen. Aus diesem Grund wurde der Nachweis von Aspergillus-Antigenen in den Richtlinien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und des National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG) als Kriterium einer wahrscheinlichen („probable“) invasiven Aspergillose aufgenommen. Der Mechanismus etablierter Testsysteme basiert auf dem Nachweis von Polysacchariden aus der Zellwand.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
Dr. med. Maria Rüthrich
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07747 Jena
onkologie@med.uni-jena.de

■ Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
Nationales Zentrum für invasive Mykosen
Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie Hans-Knöll-Institut
Adolf-Reichwein-Straße 23
07745 Jena
www.nrz-myk.de

■ EUROIMMUN AG
Wissenschaftlicher Informationsdienst
Aspergillus-Antigen-ELISA
Seekamp 31
D-23560 Lübeck
www.euroimmun.de

nicht empfohlen. Für Aspergillus spp. hingegen ist es möglich die Aspergillus-spezifischen Antigene Galactomannan und Galaktomannoprotein aus Serum, BAL oder Liquor zu detektieren und zu quantifizieren. Beide Nachweisverfahren sind in Sensitivität und Spezifität vergleichbar und können zudem zur Abschätzung des Infektionsverlaufes unter antifungaler Therapie herangezogen werden. Falsch-negative Ergebnisse werden bei nicht-neutropenen Patienten und bei Patienten unter Therapie mit Azolen beobachtet. Zusätzlich ist eine molekulare Infektionsdiagnostik möglich. Die Kombination verschiedener Nachweisverfahren wird für eine frühzeitige und möglichst genaue Diagnostik empfohlen. Aufgrund unterschiedlicher artspezifischer Resistenzprofile ist die Identifizierung der Pilzart obligat. So traten bei Candida spp., insbesondere C. glabrata, neben der bereits bekannten Fluconazol-Resistenz nunmehr zunehmend Resistenzen gegenüber Echinocandinen auf. Der Anteil Fluconazol-resistenter Candida-Isolate liegt bei 7%. In den USA konnte über einen Zeitraum von 10 Jahren ein Anstieg Echinocandin-resistenter C. glabrata um 10% beobachtet werden. In Dänemark zeigte sich eine Zunahme resistenter Candida spp. von 0,9 auf 3,1% (2008 – 2013). Von Azol-resistenten A. fumigatus-Stämmen wurde erstmals Mitte der 90er Jahre in den Niederlanden berichtet. Mittlerweile werden sie weltweit in steigender Inzidenz beobachtet. Zeitgleich zeigt sich eine Zunahme der Mortalitätsrate um 21–31%. Der Anteil resistenter Stämme variiert abhängig von Grunderkrankung und Geographie. So wurde die Resistenzrate in den USA für Patienten nach allogener Stammzelltransplantation mit 7% angegeben. Das Referenzzentrum für Pilzinfektionen in Manchester (Mycology Reference Centre Manchester) ermittelte eine Rate von 28% und einen Anstieg der Jahresprävalenz von 5 auf 20% innerhalb von 6 Jahren. In den Niederlanden zeigten sich Azol-Resistenzraten von 5–10% in der Gesamtbevölkerung, von 29% in der Risikogruppe hämato-onkologischer Patienten. In Deutschland wurde erstmals 2012 von Azol-Resistenzen berichtet. Die Rate schwankt auch hier erheblich und wurde bei Patienten nach Stammzelltransplantation mit bis zu 30% angegeben. Als Ursache für die Zunahme resistenter Erreger werden unter anderem der Gebrauch von Fungiziden in der Landwirtschaft und der Einsatz von Antimykotika in Therapie und Prophylaxe diskutiert. Eine Resistenztestung wird bei invasiven Pilzinfektionen sowie bei unzureichendem Therapieansprechen empfohlen.

Therapieoptionen

Die frühe Einleitung einer antimykotischen Therapie geht mit einem verbesserten Gesamtüberleben einher. Da die Diagnostik invasiver Mykosen komplex ist, sollte bei Risikopatienten bereits bei dringendem Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion die Therapie begonnen werden. Für Hochrisikopatienten mit einer malignen hämatologischen Grunderkrankung (AML/MDS) unter Induktionstherapie

oder nach allogener Stammzelltransplantation wird zudem die Pilzprophylaxe empfohlen. Die Datenlage für andere Risikogruppen ist weniger klar, wird aber insbesondere für Patienten mit kompliziert verlaufenden abdominalchirurgischen Eingriffen, für intensivpflichtige Patienten und für Patienten nach Lungentransplantation diskutiert. Eine klare Empfehlung gibt es nicht. Grundsätzlich werden in der Therapie invasiver Pilzinfektionen Substanzen aus drei Antimykotikaklassen genutzt: Polyene, Echinocandine, Azole. In der Erstlinientherapie invasiver Candida-Infektion sind Echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin) Mittel der Wahl. Fluconazol sollte in der Primärtherapie nur bei nicht kritisch kranken Patienten ohne Vorbehandlung mit Azolen oder in der oralen Weiterbehandlung nach einer erfolgreichen Primärtherapie mit Echinocandinen eingesetzt werden. Die Therapie sollte mindestens 14 Tage über den Zeitpunkt der letzten positiven Blutkultur hinaus fortgesetzt werden, bei anhaltender Symptomatik länger. Im Falle einer disseminierten invasiven Candidiasis oder einer Resistenz ist die Therapie mit L-AmphB indiziert. Da Candida spp. an Kunststoffoberflächen haften und einen Biofilm bilden, sollten zudem zentralvenöse Gefäßzugänge entfernt werden. Um Candida-Absiedlungen im Auge auszuschließen ist noch während der Therapie die augenärztliche Vorstellung empfohlen. In der Primärtherapie der invasiven Aspergillose wird der Einsatz von Voriconazol oder Isavuconazol empfohlen. Im Falle einer Vortherapie mit Azolen, einer unter Einbezug der lokalen Epidemiologie vermuteten oder nachgewiesenen Azol-Resistenz ist L-AmphB Mittel der Wahl. Zusätzlich sollte eine operative Infektsanierung erwogen werden. Die Therapiedauer umfasst in Abhängigkeit vom klinischen Verlauf sowie den individuellen Risikofaktoren 6–12 Wochen.

Fazit

Invasive Mykosen stellen eine häufig übersehene Infektion und unterschätzte Gefahr für hospitalisierte und immunsupprimierte Patienten dar. Die initial häufig unspezifischen Symptome erschweren eine frühzeitige Diagnose. Um die Sterblichkeit zu reduzieren und möglichst zeitnah die Therapie einleiten zu können, ist die zügige Diagnosesicherung notwendig. Diese basiert auf klinischen, radiologischen, mikrobiologischen und molekularen Untersuchungen. Infolge der Zunahme intrinsischer und auch erworbener Resistenzen wird neben der Speziesidentifizierung die Resistenztestung empfohlen. Neue antifungale Substanzen und Kombinationstherapien sind Gegenstand verschiedener Studien. Insgesamt sollte die Therapie von Patienten mit invasiven Pilzinfektionen interdisziplinär, in Kooperation mit erfahrenen Spezialisten erfolgen. Zudem ist es notwendig, diagnostische Algorithmen und therapeutische Strategien regelmäßig kritisch zu überprüfen und gemeinsam mit Fachvertretern Leitlinien, angepasst an die lokale Epidemiologie und Risikogruppen, zu erarbeiten.

Asthma-Therapie in der Kinder- und Jugendmedizin

Einleitung

Asthma bronchiale gehört in die Gruppe der sogenannten Atopischen Krankheitsbilder, zu denen auch die allergische Rhinitis, Nahrungsmittelallergien und die Atopische Dermatitis gezählt werden. In den Querschnittsuntersuchungen des Robert-Koch-Institutes (die sogenannte KIGGS-Studie) konnte gezeigt werden, dass jedes 4. Kind heute bereits unter einer atopischen Erkrankung leidet. Im Alter von 10-17 Jahren finden sich atopische Erkrankungen bei über 30% der Bevölkerung, mehr als 8% aller Kinder in diesem Alter leiden unter Asthma bronchiale. Diese Zahlen verdeutlichen, dass Asthma nicht nur eine Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Familien und Patienten bedeutet, sondern ein großes gesundheitsökonomisches und gesundheitspolitisches Problem darstellt. Mit diesen Zahlen steht Deutschland nicht allein: Asthma ist ein globales Gesundheitsproblem, weltweit leiden ca. 3 Millionen Menschen an Asthma bronchiale. Besonders hohe Kosten entstehen vor allem durch die Behandlung der Patienten mit schlecht kontrollierten Symptomen und schwerem Asthma. Hier ergeben sich teilweise immense Kosten für die Beanspruchung von Ärzten, Notfallambulanzen und Kliniken sowie für die medikamentöse Versorgung. Für die Pädiatrie ergibt sich hieraus eine klare Forderung: Asthma muss möglichst früh erkannt und leitliniengerecht behandelt werden; alle Möglichkeiten zur primären und sekundären Prävention von Asthma müssen ausgenutzt werden!

Klinische Erscheinungsformen

Asthma bronchiale im Kindesalter ist sowohl von der Klinik als auch im Verlauf sehr variabel, was vor allem bei jüngeren Kindern immer wieder zu diagnostischen Unsicherheiten führen kann. Die typischen Asthma-Zeichen wie obstruktive Atemgeräusche („wheezing“), reversible Atemwegsobstruktion, bronchiale Überempfindlichkeit und die zugrundeliegende Atemwegsentszündung sowie – bei der Mehrzahl der Kinder – eine allergische Sensibilisierung – sind nicht bei allen Kindern und nicht zu jeder Zeit anzutreffen. Insbesondere im Säuglings- und Kleinkindesalter ist Wheezing ein häufiges Symptom und Zeichen von viral-getriggerten obstruktiven Bronchitiden. Die Mehrzahl dieser Kinder haben eine günstige Prognose. Das frühzeitige Wheezing ist an sich noch kein Risikofaktor für späteres Asthma.

Bei Kindern, bei denen eine positive Familienanamnese für atopische Erkrankungen oder gar Asthma bronchiale vorliegt und eine frühe Infektion mit einem respiratorischen Virus (RV) oder respiratorischen Synzitial-Virus (RSV) aufgetreten ist, entsteht ein deutlich erhöhtes Asthma-Risiko.

Bei Patienten mit einer Kombination aus frühkindlichem Wheezing, einer familiären Atopie und dem Nachweis einer allergischen Sensibilisierung und/oder Atopischen Dermatitis („Neurodermitis“) ist mit einer über 80%igen Wahrscheinlichkeit davon auszugehen, dass sich ein persistierendes Asthma bronchiale entwickelt. Die besondere Rolle der Atopischen Dermatitis wird dabei immer besser erkannt, da hier aufgrund des genetisch bedingten Barrieredefektes der Haut die allergische Sensibilisierung mit Nahrungsmittel- und Aeroallergenen deutlich erleichtert wird.

Viele Patienten hoffen, dass sich das Asthma im Laufe des 2. Lebensjahrzehnts „auswächst“; das ist leider in den meisten Fällen nicht zu erwarten. Besonders beim weiblichen Geschlecht, dem Vorliegen von Allergien und bei ausgeprägten bronchialen Überempfindlichkeiten ist mit einer Persistenz der Erkrankung zu rechnen.

Asthma bronchiale wird häufig von anderen Erkrankungen (Komorbiditäten) begleitet, führend sind hier andere Atopische Erkrankungen, insbesondere die allergische Rhinitis. So ist davon auszugehen, dass zwischen 50-70% aller Patienten mit Asthma bronchiale auch an einer allergischen Rhinokonjunktivitis leiden und umgekehrt, leicht nachzuvollziehen durch das Konzept der „United Airways“, nach dem die allergische Atemwegsentszündung als eine Systemerkrankung der oberen und unteren Atemwege aufgefasst wird. Weiterhin findet sich bei Kindern mit Asthma gehäuft Übergewicht. Zum einen stellt die Adipositas selber einen Risikofaktor für die Entstehung von Asthma dar, zum anderen neigen Kinder mit Asthma zu weniger Bewegung und entwickeln daher häufiger Übergewicht.

Das **klinische Leitsystem** bei Asthma bronchiale ist die wiederkehrende Atemwegsobstruktion mit einem überwiegend expiratorischen Giemen, welches durch entsprechende medikamentöse Behandlung oder auch spontan komplett reversibel ist. Häufig äußert sich Asthma auch durch einen persistierenden, teils nächtlich betonten trockenen Husten. Auslösende Faktoren der Atemnot bzw. eines akuten Asthmaanfalls sind häufig Allergenkontakte (allergisches Asthma bronchiale), virale oder bakterielle Infektionen („Infekt-Asthma“), körperliche Aktivität/Sport („Belastungs-Asthma“) oder unspezifische Reize wie Tabakrauch, kalte oder trockene Luft. Bei Kindern und Jugendlichen ist das allergische Asthma die häufigste Form. Entsprechend finden sich bei Baum- und Gräserpollenallergikern saisonale Symptome, bei Milbenallergikern jedoch auch ganzjährige mit eher versteckten Anzeichen. Ein schwerer Asthmaanfall ist für das betroffene Kind ein einschneidendes Erlebnis, die Atemnot wird durch die



Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann

Tabelle 1: Typische Konstellation für die Diagnose Asthma bronchiale

Typische Anamnese	• anfallsweise Atemnot • Hustenepisoden • häufige oder protrahiert verlaufende Infekte • unspezifische und spezifische Auslöser für Atemnot
Typische Befunde	• Atemnot, trockener Husten • Pfeifende Atemgeräusche • Überblähung im Thorax-Röntgen
Typische Lungenfunktionsbefunde	• Obstruktive Ventilationsstörung • Reversibilität der Obstruktion • Unspezifische Überempfindlichkeit

CAVE: Die typischen Befunde können beim Kind mit Asthma auch sehr variabel sein oder gar fehlen.

aufkommende Angst deutlich verstärkt, die Kinder können sich respiratorisch erschöpfen und müssen dann nicht selten auf einer Intensivstation entsprechend behandelt werden. Auch hier gilt wieder die Forderung: Asthma frühzeitig erkennen und frühzeitig Leitlinien-gerecht behandeln!

Asthma bleibt eine klinische Diagnose

Die Diagnose von Asthma bronchiale richtet sich nach der Klinik und stützt sich vor allem auf die Anamnese. Tabelle 1 zeigt, welche typische Konstellation bei der Diagnose „Asthma bronchiale“ zu erwarten ist, wobei nicht alle Komponenten zur einfachen Diagnosestellung erforderlich sind.

In der Anamnese müssen neben den typischen Beschwerden die wesentlichen Triggerfaktoren abgefragt werden: Infekte, Allergene, körperliche Belastung, Schimmel, Tabakrauch, psychosoziale Belastungen. Die Grundlage der Diagnostik ist die Lungenfunktionsuntersuchung, die typischerweise außerhalb eines akuten Asthmaanfalls durchgeführt wird. Deswegen ist es notwendig, neben einer Untersuchung in Ruhe auch die Lungenfunktion nach körperlicher Belastung und/oder eine unspezifische bronchiale Überempfindlichkeit nach Provokation z. B. mit kalter Luft oder Methacholin zu messen. Im Anschluss kann dann durch die Inhalation mit kurzwirksamen Betamimetikum die Reversibilität der Obstruktion als wesentliches Kriterium für Asthma im Gegensatz zu einer COPD nachgewiesen werden. Bei Schulkindern und Jugendlichen sind mindestens 80% der Patienten

mit Asthma von einer Atopie betroffen, deswegen ist eine gründliche allergologische Diagnostik zwingend erforderlich. Daraus ergibt sich dann auch die Einschätzung, welche Maßnahmen zur Allergenkarrenz getroffen werden können, und ob eine spezifische Immuntherapie möglich und sinnvoll erscheint.

Das wesentliche Therapieziel: Asthmakontrolle

Die Beurteilung der Asthmakontrolle ist der wesentliche Parameter der langfristigen Verlaufskontrolle und damit Grundlage der therapeutischen Entscheidungen und Anpassungen. Für diese Entscheidung werden 3 Grade der Asthmakontrolle unterschieden: Kontrolliertes Asthma, teilweise kontrolliertes Asthma und unkontrolliertes Asthma. Das Ziel der Asthma-Therapie ist es, dem erkrankten Kind oder Jugendlichen ein völlig normales Leben mit der Teilnahme an den entsprechenden altersgemäßen körperlichen und sozialen Aktivitäten zu ermöglichen. Die Therapie des Asthma bronchiale von Kindern und Jugendlichen basiert auf 3 Säulen: Asthma-Schulung, allergologische Maßnahmen, medikamentöse Langzeittherapie.

Die strukturierte Asthma-Schulung

Informationen zu den Grundlagen der Entstehung und Behandlung von Asthma sowie die Einbeziehung von Patienten und Angehörigen sind ein wesentlicher Garant für eine erfolgreiche Behandlung. Neben der strukturierten Asthma-Schulung ist die wiederholte Inhalations-schulung mit den entsprechenden altersgerechten Inhalationshilfen (Spacer mit Mundstück bzw. Maske, Autohaler, Diskus, Turbohaler etc.) von besonderer Bedeutung, um Anwendungsfehler aufzudecken und zukünftig zu vermeiden.

Allergologische Maßnahmen

Bei Kindern und Jugendlichen mit allergischem Asthma sind alle sinnvollen Maßnahmen zur Allergenkarrenz zu ergreifen. Hierzu zählen Matratzenüberzüge bei Milbenallergie, Verzicht auf entsprechende Haustiere bei Tierhaarallergie und Maßnahmen zur Verminderung der saisonalen Belastung (ausschließlich nächtliches Lüften des Schlafzimmers, Umziehen und Duschen bei Betreten der Wohnung) bei Pollenallergie. Bei klarem Zusammenhang zwischen allergischer Sensibilisierung und asthmatischen Beschwerden ist eine Allergen-Immuntherapie angezeigt.

Der medikamentöse Stufenplan

Für die medikamentöse Langzeittherapie von Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter gibt es einen festgelegten Stufenplan nach den Richtlinien der „Nationalen Versorgungsleitlinie Asthma bronchiale“.

Dieser Stufenplan basiert auf den folgenden, wesentlichen Therapieprinzipien:

- Asthma ist eine chronische, entzündliche Atemwegserkrankung, eine antientzündliche Langzeitbehandlung ist daher Basis der Therapie. Aktuell sind hier weiterhin inhalative Kortikosteroide (ICS) die Medikamente der ersten Wahl.
- In allen Graden der Erkrankung stehen kurzwirksame Betamimetika als Bedarfsmedikament („Reliever“) zur Verfügung.
- Der Wechsel zwischen den Stufen („step down“ bzw. „step up“) richtet sich nach dem Grad der Kontrolle; ein gut kontrolliertes Asthma sollte immer Anlass zur Reduktion der inhalativen Steroide geben, bei schlechter Kontrolle erfolgt der Wechsel nach oben.



Langzeittherapie						Stufe 6
						zusätzlich zu Stufe 5
						– Anti-IgE-Antikörper*
						Alternative in begründeten Fällen: – OCS (zusätzlich oder alternativ)
Bedarfstherapie	Stufe 1	Stufe 2	Stufe 3	Stufe 4	Stufe 5	
	– ICS niedrigdosiert (bevorzugt) oder – LTRA	– ICS mitteldosiert	– ICS mitteldosiert + LABA oder – ICS mitteldosiert + LTRA oder – ICS mitteldosiert + LABA + LTRA	– ICS mitteldosiert + LABA oder – ICS mitteldosiert + LTRA oder – ICS mitteldosiert + LABA + LTRA Bei unzureichender Kontrolle: – ICS mitteldosiert + LABA + LTRA + LAMA*	– ICS hochdosiert + LABA oder – ICS hochdosiert + LTRA oder – ICS hochdosiert + LABA + LTRA oder – ICS hochdosiert + LABA + LAMA* oder – ICS hochdosiert + LABA + LTRA + LAMA*	
	– SABA Alternative in begründeten Fällen: – Zusätzlich oder alternativ Ipratropiumbromid					
	– bei Jugendlichen ab 12 Jahren: Fixkombination aus ICS und Formoterol, wenn diese auch die Langzeittherapie darstellt					
Asthmaschulung, Allergie-/Umweltkontrolle, Beachtung von Komorbiditäten						
Spezifische Immuntherapie (bei gegebener Indikation)						
Überweisungsindikationen: Stufe 4: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (II) Stufe 5: Überweisung zum pädiatrischen Pneumologen (III), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (II) Stufe 6: Vorstellung bei einem in der Versorgung von schwerem Asthma erfahrenen pädiatrischen Pneumologen (III), Vorstellung in kinderpneumologischem Zentrum (III)						
Im Stufenschema werden zur besseren Übersicht übergeordnete Arzneimittelkategorien und keine einzelnen Präparate genannt. Nicht alle Präparate und Kombinationen sind für die jeweilige Indikation zugelassen (siehe Fachinformationen), teilweise handelt es sich um einen Off-Label-Use (siehe Kapitel 4 Medikamentöse Therapie)						
* aus der Gruppe der LAMA ist Tiotropium und aus der Gruppe der Anti-IgE-Antikörper ist Omalizumab für die Behandlung des Asthmas zugelassen (Stand: September 2018)						
ICS: Inhalative Corticosteroide, IgE: Immunglobulin E, LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika, LAMA: Langwirkende Anticholinergika, LTRA: Leukotrienrezeptorantagonisten, OCS: Orale Corticosteroide, SABA: Kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika						

Abb. 1.: Medikamentöse Stufentherapie Kinder und Jugendliche (aus: NVL Leitlinie Asthma (Reg.-Nr. 002), Stand vom 21.09.2018)

- Bei höhergradigem Asthma bietet die Möglichkeit der Kombination von antientzündlichen ICS und langwirksam-bronchialerweiternden Medikamenten (langwirksamen Beta-2-Sympathomimetika, LABA, und langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten, LAMA) die Möglichkeit, eine bessere Asthma-Kontrolle zu erreichen.
- Bei schwerem Asthma, welches sich unter der Behandlung mit hochdosiertem ICS in Kombination mit LABA/LAMA nicht ausreichend kontrollieren lässt, stehen nun verschiedene Biologika zur Phänotypen-gerichteten Therapie zur Verfügung.
- In allen Schweregraden ist die Allergen-Immuntherapie als Option bei allergischem Asthma zu erwägen.

- Eine Dosistabelle für ICS gesondert für Kinder und Jugendliche enthält klare Angaben zu hochdosiertem ICS.
- Neu zugelassen sind die langwirksamen Muskarinrezeptor-Antagonisten (LAMA), die bei nicht ausreichender Asthmakontrolle zusätzliche Optionen für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren darstellen.
- Ebenfalls neu zugelassen sind Biologika gegen Th2-Zytokine.

Fazit

- Asthma bronchiale ist eine sehr häufige Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen. Durch die frühzeitige Diagnose und Behandlung soll das Fortschreiten der Erkrankung und ein zunehmender Kontrollverlust vermieden werden.
- Die Mehrzahl der Kinder und Jugendlichen mit Asthma leidet unter Allergien; eine zielgerichtete Diagnostik und Therapie sind zwingende Maßnahmen.
- Bei schweren Formen von Asthma sollte ein Pädiatrischer Pneumologe hinzugezogen werden.

Literatur beim Verfasser

Informationen

■ Prof. Dr. med. Eckard Hamelmann
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Kinderzentrum Bethel
Evangelisches Klinikum Bethel
v. Bodelschwinghsche Stiftungen
Bethel
Akad. Lehrkrankenhaus der WWU
Münster
P: Burgsteig 13, 33617 Bielefeld
www.kinderklinik-bethel.de
1. Vizepräsident der Deutschen
Gesellschaft für Allergologie und
Klinische Immunologie (DGAKI) und
1. Vorsitzender im German Asthma
Net (GAN) e.V.

■ Boehringer Ingelheim
Pharma GmbH & Co. KG
Presse Kontakt/Atemwegs-
erkrankungen
D-55216 Ingelheim am Rhein
www.lust-auf-lunge.de
www.boehringer-ingelheim.de

■ Deutsche Lungenstiftung e.V.
Reuterdamm 77
30853 Langenhagen
www.lungenstiftung.de

■ German Asthma Net e.V.
c/o Klinische Forschung Pneumologie
III. Medizinische Klinik
Universitätsmedizin der Johannes Gu-
tenberg-Universität Mainz K.d.ö.R.
Gebäude 406, II. OG
Langenbeckstr. 1
D-55131 Mainz
www.germanasthmanet.de

■ Deutsche Atemwegsliga e.V.
Geschäftsstelle
Raiffeisenstr. 38
33175 Bad Lippspringe
www.atemwegsliga.de

Angeborene Stoffwechselerkrankungen



Genetische Ursachen und Symptomatik

Auf den Lebensmittelverpackungen vieler kalorienreduzierter Produkte findet sich der Hinweis „Enthält eine Phenylalaninquelle“. Phenylalanin ist eine sogenannte essentielle Aminosäure, ein lebenswichtiger Baustein für Proteine (Eiweiße). Phenylalanin kommt in eiweißreichen Nahrungsmitteln wie Fleisch, Fisch oder Getreide vor, ist aber auch Bestandteil des synthetischen Süßungsmittels Aspartam. Tatsächlich ist der Warnhinweis für gesunde Menschen unwichtig – für Personen, die an einer Phenylketonurie (PKU), einer seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankung, leiden, ist der Hinweis jedoch von großer Bedeutung.

Was ist eine Stoffwechselerkrankung?

Im menschlichen Organismus werden fortlaufend Stoffe umgewandelt. Proteine werden beispielsweise in einzelne Aminosäurebausteine zerlegt, die dann wieder zu körpereigenen Proteinen zusammengesetzt werden können. Diese Umwandlungsprozesse bestehen aus chemischen Reaktionen, von denen jede einzelne von spezialisierten, körpereigenen Werkzeugen gesteuert wird. Auch diese „Werkzeuge“, sogenannte Enzyme, bestehen größtenteils aus Proteinen. Ist die Funktionsfähigkeit eines Enzyms eingeschränkt oder komplett unterbunden, können die entsprechenden Umwandlungsprozesse nur noch fehlerhaft oder gar nicht erfolgen. Dadurch kann der Organismus wichtige Stoffe nicht mehr herstellen oder abbauen. Zudem können alternative Nebenreaktionen ablaufen, bei denen möglicherweise gesundheitsschädliche Verbindungen entstehen. Als Konsequenz bilden sich die Symptome einer Stoffwechselerkrankung aus.

PKU: Eine Störung des Aminosäurestoffwechsels

Normalerweise wird das Phenylalanin aus der Nahrung im Körper von einem Enzym namens Phenylalaninhydroxylase (PAH) zu Tyrosin, einer weiteren Aminosäure, abgebaut. Bei einer PKU ist das PAH-Enzym defekt. Dadurch reichert sich Phenylalanin im Körper an und es bilden sich giftige Verbindungen, die das Gehirn schädigen können. Gleichzeitig kommt es zu einem Mangel an Tyrosin. Bei unbehandelten Kindern führt die PKU zu einer schweren geistigen Behinderung, die oftmals von epileptischen Anfällen begleitet wird. Da Tyrosin für die Bildung des Hautfarbstoffs benötigt wird, haben die Betroffenen oft sehr helle Haut, Haare und Augen. Früher wurde eine PKU oft über den Geruch des Urins diagnostiziert. Dies liegt an der ausgeschiedenen Phenylpyruvatsäure, die in alternativen Stoffwechselwegen gebildet wird und für den typischen Geruch verantwortlich ist.

Heutzutage wird jedes Neugeborene in Deutschland im Neugeborenen-Screening auf das Vorliegen einer PKU hin untersucht. Wird eine PKU diagnostiziert, erhält das Kind eine Phenylalanin-arme Spe-

zialdiät, ergänzt durch eine Phenylalanin-freie Aminosäuremischung. Wird (insbesondere in den ersten Lebensjahren) die Diät konsequent eingehalten, können sich die Kinder völlig normal entwickeln. Auch später müssen die Patienten eine strikt Phenylalanin- bzw. Eiweißarme Diät führen – idealerweise ihr gesamtes Leben lang. Dies ist für ältere Kinder und Jugendliche nicht immer einfach. Geben ältere Patienten der Versuchung Phenylalanin-haltiger Nahrungsmittel nach, drohen Symptome wie Konzentrationsstörungen, Verwirrtheit, epileptische Anfälle und andere neurologische Ausfälle. Insbesondere Frauen mit PKU und Kinderwunsch oder Schwangerschaft müssen zwingend die Diät einhalten, da hohe Phenylalanin-Konzentrationen die neurologische Entwicklung des Ungeborenen schädigen.

Es existiert eine weitere, noch seltenere Variante der PKU. Bei dieser liegt ein Mangel an Tetrahydrobiopterin (BH4), einer Hilfskomponente der PAH, vor. In diesen Fällen muss das BH4 künstlich zugeführt werden. Aber auch manche Patienten, die von der herkömmlichen PKU betroffen sind, profitieren von einer BH4-Gabe. Die strengen Diät-Vorgaben können etwas gelockert werden, wenn sie diesen Wirkstoff als Medikament einnehmen, weil BH4 die Restfunktion des defekten Enzyms unter bestimmten Umständen verbessern kann.

Stoffwechselstörungen sind genetisch bedingte Erkrankungen

Die Ursache von Erbkrankheiten wie der PKU liegt in den Erbanlagen (Gene). In den Genen speichert der Organismus Baupläne für Enzyme und viele andere Proteine. Liegt in einem Gen eine Veränderung (Mutation) vor, kann die Funktionsfähigkeit des zugehörigen Proteins, im Falle der PKU die der PAH, eingeschränkt oder komplett aufgehoben sein. Es sind mittlerweile hunderte verschiedener Mutationen im PAH-Gen bekannt, die zu Beeinträchtigungen der Enzymfunktion führen. Von der individuellen Schädigung des Enzyms hängt es ab, welche Phenylalanin-Mengen vom Patienten toleriert werden.

Die meisten menschlichen Gene liegen in zweifacher Kopie vor. Dies bedeutet, dass, selbst wenn eine der beiden Kopien eine krank-

heitsverursachende Mutation trägt, über die verbliebene funktionsfähige Kopie meist ausreichend Enzym produziert wird. Sind beide Elternteile Träger jeweils eines mutierten und eines funktionsfähigen Gens, sind sie gesund. Es besteht aber die Möglichkeit, dass ein gemeinsames Kind zwei defekte Kopien erbt und erkrankt. Dieses Vererbungsmuster, das bei Stoffwechselerkrankungen wie der PKU häufig vorkommt, wird autosomal-rezessiv genannt (Abbildung 1). Es können aber auch, abhängig von der jeweiligen Erkrankung, unterschiedliche Vererbungsmuster auftreten. Diese sind, insbesondere in Hinblick auf ein mögliches Wiederholungsrisiko, bei einer weiteren Familienplanung zu berücksichtigen. Betroffenen wird deshalb eine humangenetische Beratung empfohlen.

Neugeborenen-Screening: Frühe Diagnosen sind wichtig

Stoffwechselstörungen gehören zu den seltenen Erkrankungen. Die PKU tritt beispielsweise in Deutschland einmal unter 8.000 Neugeborenen auf. Dies bedeutet, dass in Deutschland pro Jahr etwa 100 Kinder mit PKU geboren werden. Die PKU gehört damit noch zu den häufigeren Stoffwechselkrankheiten. Oftmals gehen angeborene Stoffwechselerkrankungen mit schwerwiegenden Symptomen einher, die sich in manchen Fällen durch geeignete Therapien verhindern oder abmildern lassen. Da sich viele Symptome, insbesondere, wenn sie Gehirn und Nervensystem betreffen, aber kaum oder gar nicht rückgängig machen lassen, ist eine frühzeitige Behandlung wichtig. Dazu muss die Erkrankung rechtzeitig diagnostiziert werden. Nach vielen behandelbaren Stoffwechselerkrankungen wird deshalb im sogenannten Neugeborenen-Screening gesucht. Dabei wird allen neugeborenen Kindern kurz nach der Geburt in einer standardisierten Reihenuntersuchung eine kleine Menge Blut abgenommen und analysiert. Sollte dabei beispielsweise eine PKU entdeckt werden, kann sofort mit der Therapie begonnen werden.

Stoffwechselerkrankungen können viele Stoffwechselwege betreffen

Neben einer Reihe von Aminosäuren benötigt der menschliche Organismus noch eine Vielzahl anderer Stoffe, die auf- und abgebaut oder umgewandelt werden müssen. Zu diesen gehören beispielsweise Kohlenhydrate (Zucker), Lipide (Fette) oder Vitamine. In allen dazu gehörigen Stoffwechselabläufen kann es zu Störungen kommen, die Krankheiten verursachen.

Störungen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels

Kohlenhydrate sind aus verschiedenen Zuckermolekülen aufgebaut. Einfachzucker wie Traubenzucker (Glucose) oder Fruchtzucker (Fructose)

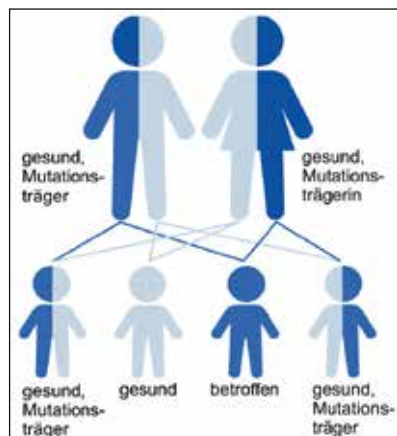


Abbildung 1:
Eine Erkrankung mit einem autosomal-rezessiven Erbgang bricht aus, wenn der Betroffene zwei Genkopien mit der krankheitsverursachenden Mutation erbt. Dies kann geschehen, wenn beide Elternteile Träger der Mutation sind. Die Wahrscheinlichkeit für das Kind betroffen zu sein, liegt dann bei 25%.

bestehen nur aus einem Zuckerbaustein. Zweifachzucker bestehen aus zwei miteinander verbundenen Zuckerbausteinen. Zu ihnen gehören Haushaltszucker (aus Glucose und Fructose) und Milchzucker (Lactose, aus Glucose und Galactose). Eine dritte Gruppe sind Polysaccharide (z. B. Stärke), die aus einer Vielzahl von Zuckerbausteinen bestehen. Kohlenhydrate werden im Verdauungstrakt in ihre Einfachzucker zerlegt. Diese gelangen ins Blut und werden so im gesamten Organismus verteilt, wo sie als wichtiger Energielieferant dienen. Können bestimmte Zucker durch einen Enzymdefekt nicht oder nur ungenügend abgebaut werden, kommt es zu Stoffwechseldefekten.

Ein Beispiel ist die Galactosämie, bei der sich der Zucker Galactose, der ein Bestandteil des Milchzuckers ist, im Körper anreichert. Betroffene Neugeborene zeigen bei normaler Milchnahrung schwerwiegende Krankheitssymptome, die bis zum Tod führen können. Überleben die Kinder die kritische Phase, kommt es unter anderem zu körperlichen und geistigen Behinderungen. Um dies zu verhindern, müssen die Patienten eine lebenslange Galactose- und Lactose-freie Diät einhalten. Auch herkömmliche lactosefreie Milch ist für diese Patienten schädlich, da in diesem Spezialprodukt die Lactose zwar aufgespalten, die Galactose aber nach wie vor enthalten ist. Leider lassen sich bei der Galactosämie Symptome (neurologische Störungen) selbst bei strenger Diät oft nicht vermeiden, da der menschliche Organismus geringe Mengen Galactose selbst bildet.

Störungen des Lipid-(Fett)-Stoffwechsels

Fette bestehen unter anderem aus verschiedenen Fettsäuren und dienen dem Körper beispielsweise als Energielieferant und als Grundbaustein von Zellbestandteilen. Verschiedene Gruppen von Fettsäuren werden mithilfe spezialisierter Enzyme abgebaut. Ist eines dieser Enzyme defekt, kommt es zu einer Stoffwechselerkrankung. Die Patienten benötigen eine spezielle Diät, in der die jeweils betroffene Gruppe von Fettsäuren reduziert ist. Gefährlich sind für die Betroffenen Situationen, in denen der Körper viel Energie benötigt (z. B. bei Infekten) oder weniger Kohlenhydrate aufnimmt (z. B. bei Erbrechen und Durchfall oder längeren Fastenperioden). In solchen Fällen können lebensbedrohliche Stoffwechselkrisen auftreten, denen sofort mittels einer Glucose-Infusion gegengesteuert werden muss.



Prof. Dr. med. Jutta Gärtner



Prof. Dr. med.
Chris Mühlhausen



Dr. rer. nat. Stina Schiller

Lysosomale Speicherkrankheiten – Störungen in der zelleigenen Abfallentsorgung

Lysosomen sind besondere Strukturen innerhalb der Körperzellen. In den Lysosomen wird eine Reihe von Stoffwechselprodukten abgebaut. Ist ein lysosomales Enzym defekt, reichert sich der entsprechende Stoff an. Dies stört die Zellfunktionen und führt schließlich zu Organschäden. Die betroffenen Patienten sind als Neugeborene meist unauffällig. Je nach Art und verbliebener Restaktivität des betroffenen Enzyms treten die ersten Symptome wenige Monate nach der Geburt oder auch erst später im Leben auf. Da sich Lysosomen in allen Körperzellen finden, zeigen lysosomale Speicherkrankheiten ein breites Symptomspektrum. Betroffen sind oftmals Leber, Milz, Haut, Kno-

chen und Knorpelgewebe, aber auch Gehirn und Nervensystem. Da die angereicherten Stoffe auch vom Körper selbst stammen, haben spezielle Diäten keinen positiven Effekt auf den Krankheitsverlauf. Stattdessen kann bei einigen Erkrankungen beispielsweise versucht werden, das entsprechende Enzym künstlich herzustellen und dem Körper zuzuführen (Enzyersatztherapie). In manchen Fällen werden Stammzelltransplantationen durchgeführt. Hier übernehmen die Spenderzellen die Produktion des fehlenden Enzyms.

Transporterstörungen

Manchmal sind es keine funktionseingeschränkten Enzyme, die eine Stoffwechselerkrankung auslösen, sondern defekte Transporter auf der Oberfläche der Körperzellen, die normalerweise einzelne Stoffe in das Innere der Zellen transportieren. Ein Beispiel ist die Glucose-Galactose-Malabsorption, bei der die Zucker Glucose und Galactose nicht aus dem Darm in die Zellen der Darmschleimhaut aufgenommen werden können. Konsequenzen sind z. B. schwere Durchfälle bei den betroffenen Neugeborenen. Hier dient eine Glucose- und Galactose-freie Diät als Therapie. Bei der cerebralen Folatdefizienz hinge-

Informationen

■ **Prof. Dr. med. Jutta Gärtner**
Direktorin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen und Vorstandssprecherin des Zentrums für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG).

■ **Prof. Dr. med. Chris Mühlhausen**
Stoffwechselspezialist und Oberarzt in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen und Sprecher des Zentrums für Stoffwechselerkrankungen des ZSEG.

■ **Dr. rer. nat. Stina Schiller**
Wissenschaftliche Koordinatorin der Klinik für Kinder und Jugendmedizin und des ZSEG.

■ **Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen**
Universitätsmedizin Göttingen
Robert-Koch-Str. 40
37075 Göttingen
www.zseg.uni-goettingen.de

■ **Nutricia GmbH**
Metabolics Expert Centre D-A-CH
Am Hauptbahnhof 18
60329 Frankfurt am Main
HELPLINE:
T: 00800 747 737 99
F: 069 719 135 4699
E: info-metabolics@nutricia.com
www.nutricia-metabolics.info

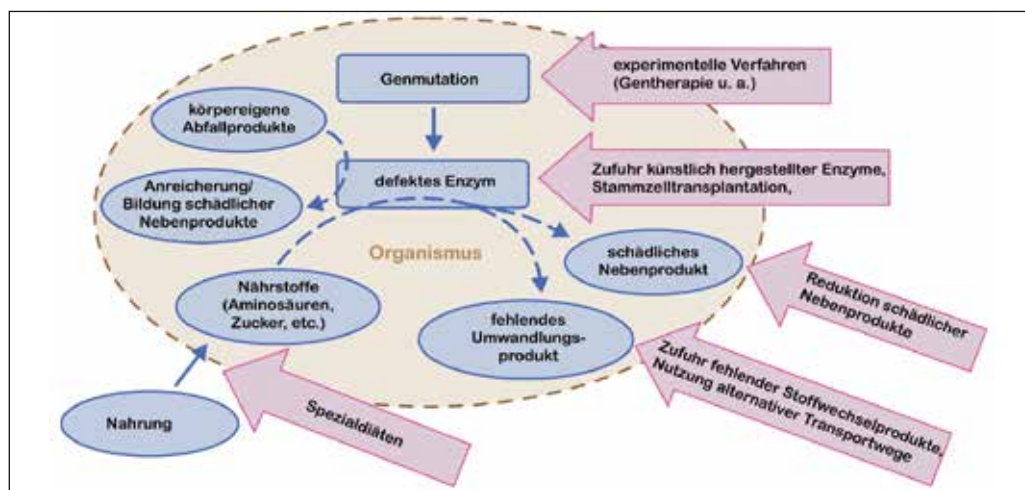


Abbildung 2: Krankheitsmechanismen und Therapiemöglichkeiten bei verschiedenen Stoffwechseldefekten.

gen kann Folsäure, ein lebenswichtiges Vitamin, nicht aus dem Blut in das Gehirn gelangen. Die Folge sind schwere Funktionsstörungen des Gehirns. Durch Gabe von zusätzlicher Folsäure in die Vene und in das Nervenwasser kann der herkömmliche Transportweg umgangen und das Gehirn mit ausreichend Folsäure versorgt werden. Frühzeitig begonnen, kann so die schwerwiegende Symptomatik verhindert oder gelindert werden.

Zentren für Seltene Erkrankungen: Spezialisten für angeborene Stoffwechselerkrankungen

Dieser Artikel soll zeigen, wie vielfältig und komplex sich Stoffwechselerkrankungen äußern können, wobei jede einzelne einer speziellen Therapie bedarf (Abbildung 2). Es wird auch an neuartigen Verfahren geforscht, in denen beispielsweise versucht werden soll, mutierte Gene zu reparieren – solche Behandlungsansätze sind jedoch beim Menschen bisher nur bei einer kleinen Anzahl von Krankheiten einsatzbereit.

Die Seltenheit eines einzelnen Stoffwechseldefekts erschwert die Suche nach einem Spezialisten, der sich mit Diagnostik und Therapie auskennt. Helfen sollen die interdisziplinär arbeitenden und miteinander kooperierenden Zentren für Seltene Erkrankungen wie das Zentrum für Seltene Erkrankungen Göttingen (ZSEG). Sie dienen als Ansprechpartner für Patienten, bei denen eine seltene Erkrankung vermutet wird oder diagnostiziert wurde.



Psoriasis – eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung

Therapeutische Innovationen haben hohe Nutzen

Die Schuppenflechte, auch Psoriasis genannt, ist eine chronisch-entzündliche Systemerkrankung mit primärem Befall der Haut und der Gelenke, die meist über Jahre bis Jahrzehnte verläuft und die Lebensqualität der Betroffenen meist stark beeinträchtigt. Die häufigste Form der Schuppenflechte ist die Psoriasis vulgaris. Zu den selteneren Formen gehören die intertriginöse Psoriasis mit Befall der anogenitalen Region und der Beugen sowie die primär pustulösen Formen an Händen, Füßen oder sogar dem ganzen Integument.

Mit freundlicher Unterstützung von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG



Abb. 1

Einleitung

Klinisch zeichnet sich Psoriasis vulgaris durch erythematöse (rötliche) Plaques aus, die von einer silbrigen, fein- bis groblamellären Schuppung bedeckt sind (Abbildung 1). Die Schuppenflechte kann den ganzen Körper befallen, wobei an den Extremitäten vor allem die Streckseiten betroffen sind. Neben der starken Schuppung, die der Erkrankung ihren Namen gab, leiden die Patienten an vielfältigen Symptomen, die durch die Entzündung der Haut verursacht werden. Dazu gehören Juckreiz, Brennen oder Spannen an den betroffenen Bereichen, aber auch die Entstehung schmerzhafter Hautrisse. Schuppenflechte gehört mit einer Prävalenz von ca. 2,8 % zu den häufigen Hauterkrankungen¹. Patienten mit einer Psoriasis entwickeln neben der Hautbeteiligung in bis zu 30 % der Fälle auch eine Gelenkbeteiligung (Psoriasis-Arthritis)².

Eine systemische Entzündungsreaktion mit unterschiedlichen internistischen Begleiterkrankungen

Von Psoriasis betroffene Patienten haben im Durchschnitt einen höheren Body-Mass-Index (BMI) und leiden somit auch häufiger an Bluthochdruck, Diabetes mellitus und erhöhten Blutfettwerten. Als vor ein paar Jahren die Diskussion um einen möglichen pathogenetischen Zusammenhang zwischen der Entzündungslast eines Psoriasis-kranken und einer Entzündungsreaktion im Bereich der Herzkranzgefäße aufkam, gab es zunächst viele Skeptiker, die an einen solchen Zusammenhang oder gar eine Systementzündung nicht glaubten. Inzwischen ist längst bekannt, dass chronisch-entzündliche Erkrankungen wie Psoriasis oder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen mit einer systemischen Entzündungsreaktion einhergehen. Dabei konnte man in den letzten

Jahren vermehrt Erkenntnisse darüber gewinnen, wie sich die einzelnen entzündlichen Prozesse im Körper gegenseitig beeinflussen. Zu häufigen Begleiterkrankungen der Schuppenflechte zählen neben den Herz-Kreislauf-erkrankungen, der Adipositas oder dem Diabetes mellitus auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und Depressionen.

Entstehung der Schuppenflechte

Schaut man sich die Pathogenese der Schuppenflechte an, dann kann man zusammenfassend sagen, dass es sich dabei um das Ergebnis von Wechselwirkungen zwischen dem angeborenen und erworbenen Immunsystem handelt³. Neben den genetischen Faktoren spielen Umweltfaktoren bei einem initialen Ausbruch eine wichtige Rolle. So können zum Beispiel bestimmte Medikamente wie Betablocker oder Infektionen die Erkrankung triggern. Dabei kann eine Verletzung der Haut oder eine Infektion zur Freisetzung von antimikrobiellen Peptiden (AMP) durch Keratinozyten führen. Die AMPs sind Peptide, die in fast allen Organismen vorkommen und den Körper vor unerwünschten Keimen schützen. Die AMPs aktivieren über die Bindung an spezifische Rezeptoren, in dem Fall die Toll-like-Rezeptoren, die dendritischen Zellen, eine Art der Makrophagen. Aktivierte dendritische Zellen stellen das Schlüsselereignis der Entzündungskaskade bei Psoriasis dar. Einmal aktiviert, schütten sie zahlreiche entzündungsfördernde Moleküle, auch Zytokine genannt, wie Interleukin-12 (IL-12) oder Interleukin-23 (IL-23) aus, die ihrerseits weitere Zellen des Immunsystems aktivieren. Eine zentrale Rolle bei Schuppenflechte spielen dabei die T-Lymphozyten, die zu den weißen Blutzellen gehören. Aktivierte T-Zellen führen zur weiteren Ausschüttung von entzündungsfördernden Molekülen wie Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha), Interleukin-17 (IL-17), Interleukin-22 (IL-22) und Inter-



Prof. Dr. med.
Matthias Augustin



Dr. med. Natalia Kirsten

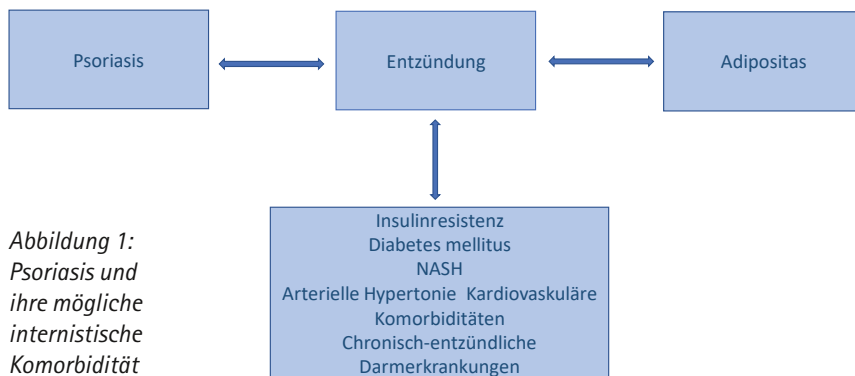


Abbildung 1:
Psoriasis und
ihre mögliche
internistische
Komorbidität

leukin-36 (IL-36). Als Folge werden Keratinozyten aktiviert⁴, und es kommt zur Ausbildung von Plaques.

Therapie der Schuppenflechte

Die Therapie der Schuppenflechte verfolgt einen antientzündlichen Ansatz. Dabei wird zwischen der „topischen Therapie“ (ein Wirkstoff wird lokal auf die betroffenen Stellen aufgetragen) und der „systemischen Therapie“ unterschieden. Während milde Formen der Schuppenflechte häufig äußerlich behandelt werden, sollen die mittelschweren bis schweren Formen der Psoriasis systemisch behandelt werden. Um den Schweregrad der Schuppenflechte zu bestimmen wird häufig ein sogenannter PASI-Wert eingesetzt. Ein PASI-Wert ≥ 10 definiert dabei den mittelschweren bis schweren Befall durch die Schuppenflechte. Eine weitere Orientierung stellt der Anteil an betroffener Körperoberfläche dar. Diese kann ganz einfach mit Hilfe der Handflächen berechnet werden. Dabei entspricht eine Handfläche einem Prozent der Körperoberfläche. Hier wird die Grenze zum mittelschweren Befall bei $\geq 10\%$ gesetzt. Neben der Bewertung der rein klinischen Parameter, wird bei der Therapieentscheidung auch die Einschränkung der Lebensqualität der Betroffenen berücksichtigt. Die Lebensqualität wird standardisiert mit Hilfe des Dermatology Life Quality Index (DLQI) erhoben. Ein DLQI-Wert ≥ 10 bei gleichzeitig geringem PASI kann auch eine Indikation zur systemischen Therapie darstellen.

Wurde die Indikation zur Systemtherapie gestellt, muss sich der behandelnde Arzt in Abstimmung mit dem Patienten für eine der mittlerweile zahlreichen Therapien entscheiden. Die zugelassenen Systemtherapien werden dabei in klassische und moderne Systemtherapeutika unterteilt. Zu den klassischen Therapien zählen Wirkstoffe wie Methotrexat, die Fumarsäureester oder Ciclosporin A. Die Wirkung der Medikamente basiert auf einer Immunsupprimierung. Dabei wirken diese nicht selektiv auf bestimmte Zytokine, sondern unterdrücken auf unterschiedliche Weise die Funktion der T-Zellen. In den meisten Fällen wird die Systemtherapie mit den oben beschriebenen

Wirkstoffen begonnen. Eine Ausnahme stellt ein sehr schwerer Befall durch die Schuppenflechte dar, PASI-Wert $\geq 20^5$. In diesen Fällen kann sofort eine Einleitung mit den modernen Therapieoptionen in First-line erfolgen. Auch bei einer unzureichenden Wirksamkeit, dem Auftreten von Nebenwirkungen oder aber dem Bestehen von Kontraindikationen besteht die Indikation zur Einleitung einer Behandlung mit den modernen Therapeutika.

Zu den modernen Therapien zählen die Biologika und die small molecules. Auf die Letzteren soll in diesem Artikel nicht näher eingegangen werden. Biologika sind Antikörper, die sich ganz gezielt gegen bestimmte Entzündungsbotenstoffe, wie z. B. TNF-alpha, Interleukin-17 oder Interleukin-23 richten. Dabei funktionieren diese nach einem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Ein Antikörper bindet nur eine bestimmte Art der Entzündungsbotenstoffe. Durch das gezielte Wirkprinzip ist diese Therapie höchst effektiv und das bei einem meist sehr guten Nutzen/Risikoprofil. Die meisten Biologika werden mit Hilfe von Spritzen in das Unterhautfettgewebe injiziert. Unterteilt nach dem Zielmolekül werden insgesamt 3 Biologikagruppen unterschieden. Zu den älteren Biologika gehören die TNF-alpha-Inhibitoren. Zu den neueren Biologika gehören die Interleukin-17- und die Interleukin-23-Inhibitoren. Im direkten Vergleich zeigen die neueren Biologika ein deutlich besseres Ansprechen bei einem zum Teil noch günstigeren Nebenwirkungsprofil.

Doch neben der Wirksamkeit stellt sich natürlich für Behandler und Patienten eine wichtige Frage: Welche Nebenwirkungen sind unter der Therapie zu erwarten? Und wie häufig sind diese?

Grundsätzlich kann man festhalten, dass die modernen Therapien ein sehr gutes Nutzen/Risikoprofil aufweisen. Da alle Biologika Entzündungsmediatoren blockieren, die auch für die Abwehr gegen unerwünschte Mikroorganismen benötigt werden, äußern sich die häufigsten Nebenwirkungen in Form von einem gesteigerten Risiko eine Infektion zu entwickeln. Das Profil der Infektionen unterscheidet sich auch von dem jeweiligen Wirkansatz der Biologika. Während man bei Interleukin-17-Inhibitoren vor allem Pilzinfektionen beobachtet, sind es eher bakterielle Infektionen bei TNF-alpha-Inhibitoren und den Interleukin-12/23- und -23-Inhibitoren⁶. Aus diesem Grund sollte vor einer Therapieeinstellung eine vorliegende Infektion ausgeschlossen werden. Ein besonderes Augenmerk wird dabei auf die Tuberkulose gelegt. Sollte beim Patienten in der Vorgeschichte eine Tuberkulose bekannt sein oder ein spezieller Bluttest für Tuberkulose (Interferon-Gamma-Test) positiv ausfallen, ist eine Tuberkulose-Prophylaxe vor der Therapie unbedingt durchzuführen. Neben den Infektionen werden auch selten Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber einem Biologikum beobachtet. Bisweilen kommt es auch zu lokalen Reaktionen im Injektionsbereich.

Interaktion mit anderen Medikamenten treten äußerst selten auf. Zu beachten wäre jedoch, dass

die Kombination mit Medikamenten, die das Immunsystem unterdrücken, zu einer stärkeren Immunsuppression führen könnte.

Wirkung der antientzündlichen Biologika-Therapie auf die internistische Komorbidität

Schaut man sich die Pathogenese der internistischen Komorbiditäten etwas genauer an, dann stellt man schnell fest, dass die Entzündungsreaktion in unterschiedlichen Organen nach ähnlichem Muster abläuft. Es sind grundsätzlich die gleichen Entzündungsmoleküle, wie zum Beispiel das TNF-alpha involviert. Die neueren Therapiemöglichkeiten der Psoriasis bieten die Möglichkeit gezielt an der Psoriasisentzündung beteiligte Zytokine zu hemmen. Während noch vor einigen Jahren vor allem die Frage nach potentiellen Nebenwirkungen solcher Therapieangebote in Form von kardiovaskulären Erkrankungen im Mittelpunkt der medizinischen Diskussionen stand, ist es aktuell die Frage nach einem potentiell protektiven Effekt dieser neuen Medikamente, um der Entwicklung der oben genannten Komorbiditäten gegen zu wirken. Große Studien, die genau diesen antientzündlichen Effekt der modernen Therapeutika prospektiv untersuchen, fehlen jedoch noch. Bei Patienten mit Psoriasisarthritis konnte aber zum Beispiel für die Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren gezeigt werden, dass das Risiko, Diabetes mellitus zu entwickeln, nach bzw. unter Therapie abnahm⁷. Auch für die Entstehung einer Fettleber konnte das Risiko bei Patienten, die eine TNF-alpha inhibierende Therapie bekommen haben, reduziert werden⁸.

Insgesamt scheint es naheliegend, dass insbesondere Biologika, die TNF-alpha inhibieren, einen positiven Effekt auf die mit Psoriasis assoziierte Komorbidität haben. Aber auch IL-17 und IL-23-Inhibitoren stellen einen vielversprechenden therapeutischen Ansatzpunkt dar. Erste Empfehlung für das Management/Screening der Begleiterkrankungen bei Patienten mit Psoriasis wurden schon publiziert. Es wird empfohlen, Patienten mit einer milden Psoriasis alle 12 Monate und Patienten mit einer schweren Psoriasis alle 6 Monate auf internistische Begleiterkrankungen zu untersuchen.

Fazit

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Schuppenflechte eine systemische entzündliche Erkrankung darstellt, die Dank der neueren Therapien sehr gut behandelbar ist. Die neueren Erkenntnisse über die systemische Entzündungsreaktionen, die im ganzen Körper im Rahmen der Schuppenflechte entstehen und dadurch zahlreiche Begleiterkrankungen fördern und unterhalten, unterstreichen dabei die wichtige Rolle der rechtzeitigen Einleitung einer Systemtherapie.

Literaturhinweise

1 Radtke MA1, Schäfer I1, Glaeske G2, Jacobi A1, Augustin M1. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Jan;31(1):151-157.

2 Pap T, Sunderkötter C. Psoriasis vs. psoriatic arthritis: Similarities and differences in the pathophysiology. Z Rheumatol. 2017 Aug;76(6):477-483.

3 Harden JL, Krueger JG, Bowcock AM. The immunogenetics of Psoriasis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2015 Nov;64:66-73.

4 Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, Chamilos G, Feldmeyer L, Marinari B, Chon S, Vence L, Ricciari V, Guillaume P, Navarini AA, Romero P, Costanzo A, Piccolella E, Gilliet M, Frasca L. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. Nat Commun. 2014 Dec 3;5:5621.

5 v. Kiedrowski et al. Onkoderm Behandlungspfad. 2016 5 Bonilla E, Lee YY, Phillips PE, Perl A. Hypoglycaemia after initiation of treatment with etanercept in a patient with type 2 diabetes mellitus. Ann Rheum Dis. 2007 Dec;66(12):1688.

6 Cui L et al. Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int Immunopharmacol. 2018; 62: 46-58).

7 Bonilla E, Lee YY, Phillips PE, Perl A. Hypoglycaemia after initiation of treatment with etanercept in a patient with type 2 diabetes mellitus. Ann Rheum Dis. 2007 Dec;66(12):1688.

8 Barbuio R, Milanski M, Bertolo MB, Saad MJ, Velloso LA. Infliximab reverses steatosis and improves insulin signal transduction in liver of rats fed a high-fat diet. J Endocrinol. 2007 Sep; 194(3): 539-50.

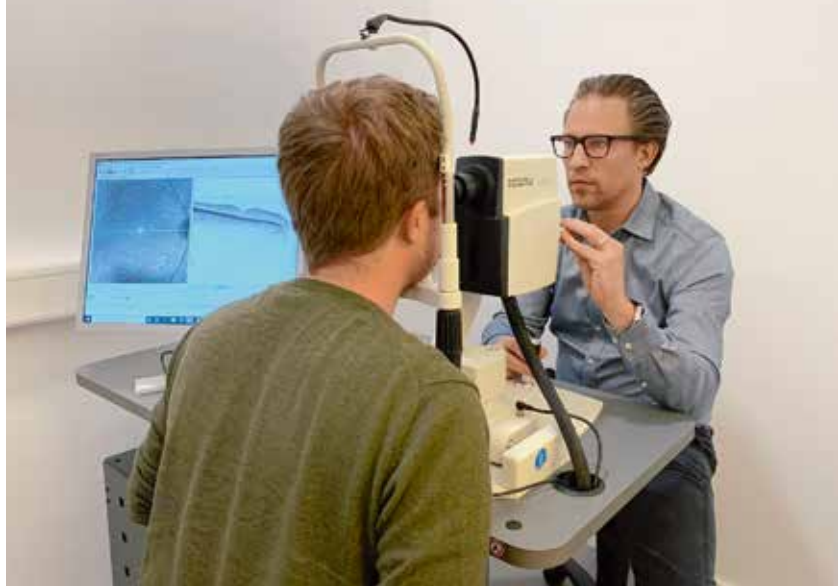
Informationen

■ Prof. Dr. med. Matthias Augustin
Institutsdirektor
Dr. med. Natalia Kirsten
Ober- und Prüfarztin für Dermatologie und Venerologie
CeDeF – Dermatologische Forschung und Ambulanzen
Institut für Versorgungsforschung in der Dermatologie und bei Pflegeberufen
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg
www.uke.de

■ Deutscher Psoriasis Bund e.V. (DPB)
Seewartenstraße 10
20459 Hamburg

■ www.psoriasis-bund.de
■ www.psoriasis-gespraech.de
■ www.biologika-info.de
■ www.derma.de
■ www.psoriasis-netz.de

Differenzierung und Therapie von Makula-Erkrankungen



Einleitung

Die Makula ist der zentrale Bereich der Netzhaut am hinteren Pol des Auges. Im Volksmund wird die Makula als „gelber Fleck“ bezeichnet, dem Punkt des schärfsten Sehens. Die etwa 1,5 mm durchmessende Fovea centralis liegt im Zentrum der Makula.

Die Photorezeptoren, auch Sehzellen genannt, werden in Stäbchen und Zapfen unterteilt. Die periphere Netzhaut ist vorwiegend mit Stäbchen ausgestattet. Diese ermöglichen bei hoher Lichtempfindlichkeit monochromatisches Sehen. Die zentrale Netzhaut, insbesondere die Fovea centralis, enthält Zapfenzellen in hoher Dichte. Dies erklärt das hohe Auflösungsvermögen der Fovea, darüber hinaus ermöglichen die Zapfen das Farbsehen. In der Fovea wird die hohe Sehschärfe erreicht, mit der wir Lesen und Detailsehen bewerkstelligen. Die Zapfen der Netzhaut funktionieren nur bei guter Beleuchtung, sie sind nicht sehr lichtempfindlich. Daher auch das Sprichwort: Nachts sind alle Katzen grau. Die extrafovealen Anteile der Netzhaut dienen dem peripheren Sehen, dem Gesichtsfeld.

Unter der Netzhaut liegt das retinale Pigmentepithel am Übergang zur Aderhaut. Diese Zellschicht übernimmt wichtige nutritive Funktionen für die Photorezeptoren.

Symptome

Die Funktion der Makula kann durch verschiedene Erkrankungen beeinträchtigt werden. Während die Systematik dieser Erkrankungen relativ komplex ist, so zeigt sich meist eine recht eindeutige Symptomatik. Bei allen Makulaerkrankungen sind das zentrale Gesichtsfeld und die Sehschärfe mehr oder weniger betroffen. Neben einem Absinken der Sehschärfe kommt es sehr häufig zu sog. „Zentralskotonen“, also Störungen im zentralen Gesichtsfeld. Die Patienten benötigen mehr Licht, um weiterhin lesen zu können. Das Erkennen von Gesichtern kann beeinträchtigt sein, das führt folglich zu Einschränkungen im sozialen Leben. Dies kann zu ausgeprägten psychischen Belastungen führen. Typisch sind darüber hinaus Verzerrungen im zentralen Gesichtsfeld (Metamorphopsien). Diese können

sehr einfach mit dem Amsler-Gitter-Test überprüft werden. Wenn mit geeigneter Nahbrille Verzerrungen im symmetrischen Gitter-Muster wahrgenommen werden, sollte zügig ein Besuch beim Augenarzt erfolgen.

Diagnostik

Neben der Überprüfung der Sehschärfe, natürlich mit Korrektur einer eventuellen Fehlsichtigkeit, muss eine biomikroskopische Untersuchung der Netzhaut mit der Spaltlampe in medikamentöser Pupillenerweiterung erfolgen, auch Funduskopie genannt.

Die weiterführende Diagnostik bei Verdacht auf eine Makulaerkrankung sollte dann in jedem Fall eine optische kohärenztomographische Untersuchung umfassen, eine OCT. Diese Untersuchungstechnik wird seit knapp 20 Jahren in zunehmend hoher Auflösung und optimiertem Durchführungskomfort in der klinischen Routine eingesetzt. Sie stellt einen diagnostischen Meilenstein in der modernen Augenheilkunde dar. Die OCT ermöglicht die Aufnahme von Schnittbildern der Netzhaut mittels Reflexionsmessung einer diagnostischen Laserlichtquelle. Die Untersuchung ist vollkommen schmerzfrei, das schwache Laserlicht hat keine bekannten Nebenwirkungen. Durch die hohe Auflösung ermöglicht die OCT heute die Differenzierung verschiedenster Makulaerkrankungen (auch bei Frühformen) durch ein nichtinvasives Verfahren, welches aus der klinischen Routine nicht mehr wegzudenken ist. Hinter der OCT steht ein technisch aufwendiges Verfahren; die derzeitige Auflösung der OCT liegt im Mikrometerbereich. Zum jetzigen Zeitpunkt ist die OCT-Untersuchung keine generelle Kassenleistung. Aufgrund der erheblichen Wichtigkeit der Untersuchung für die Entscheidung über das weitere diagnostische und eventuell therapeutische Vorgehen ist eine entsprechende Aufklärung der Patienten über den Sinn einer individuellen Gesundheitsleistung grundsätzlich zu empfehlen.

Abhängig von der Art der Makulaerkrankung, welche sich im OCT sehr häufig schon weitgehend differenzieren lässt, schließt sich eventuell eine fluoreszenzangiographische Untersuchung der



Prof. Dr. med.
Philipp S. Mütter

Netzhaut an. Hierbei wird ein Fluorescein-Farbstoff intravenös appliziert und die Perfusion der retinalen Gefäße mit entsprechenden Filtern fotografiert. Undichte oder neu gebildete pathologische Gefäße werden dargestellt; eine weitere Differenzierung der vermuteten Erkrankung ist so möglich.

Medikamentös therapierbare Makula-Erkrankungen (IVOM)

Den Makulaerkrankungen ist generell eine fehlende Schmerz Wahrnehmung gemein (Ausnahmen bestätigen die Regel, zum Beispiel wenn die Makulaerkrankung im Rahmen einer entzündlichen Augenerkrankung auftritt).

Die häufigste Erkrankung stellt heute die altersbedingte Makuladegeneration (AMD) dar. Es handelt sich um ein degeneratives Geschehen des höheren Lebensalters, definitionsgemäß ab dem 60. Lebensjahr. Die AMD wird unterschieden in die häufigere trockene Variante (tAMD) und die neovaskuläre, „feuchte“ Form (nAMD). Die trockene Form zeichnet sich durch Ablagerungen von Stoffwechselprodukten unter der Makula aus, sogenannten Drusen. Im Rahmen der tAMD kommt es zur Degeneration und letztendlich Atrophie des retinalen Pigmentepithels. Die Photorezeptoren sind in ihrer Funktion gestört, die Lesefähigkeit geht langsam – meist über viele Jahre hinweg – verloren. Häufig verbleibt eine Restsehschärfe, welche mit Hilfe von vergrößernden Sehhilfen oder elektronischen Lesegegeräten zum Lesen genutzt werden kann. Die tAMD macht etwa 85% der AMD-Erkrankungen aus. Sie schreitet generell eher langsam voran, neben der Empfehlung speziell zusammengestellter Nahrungsergänzungsmittel existiert keine anerkannte Therapie.

Die nAMD macht etwa 15% der AMD-Erkrankungen aus. Sie zeigt unbehandelt einen schwerwiegenden Verlauf mit einem schnellen Verlust der zentralen Sehschärfe über wenige Wochen bis Jahre. Die nAMD zeichnet sich durch Bildung von Gefäßmembranen, choroidalen Neovaskularisationen (CNV) mit Gefäßbleckage unter der Makula aus, wodurch Makulaödeme und letztendlich narbige Veränderungen der Makula entstehen.

Zu den vaskulären Erkrankungen zählen die retinalen Gefäßverschlüsse und die diabetische Netzhauterkrankung. Das komplexe Krankheitsbild der Uveitis entspricht entzündlichen Veränderungen der Aderhaut, welche alle Teile des Auges beeinträchtigen kann. Diesen Erkrankungen ist gemein, dass Makulaödeme entstehen können, die Symptomatik ähnelt der nAMD.

Die Therapie der genannten Erkrankungen erfolgt dabei meist durch intravitreale Applikation von Medikamenten. Im Rahmen einer ambulanten Operation unter sterilen Bedingungen in Lokalanästhesie (meist ausschließlich durch Augentropfen) wird das Medikament in den Glaskörperraum injiziert. Ernsthafte Nebenwirkungen sind selten, die Injektion ist meist schmerzarm. Die intravitreale operative Medikamenteneingabe (IVOM) stellt den

therapeutischen Goldstandard vieler Makulaerkrankungen dar. Die Diagnostik und Therapie der bis hier aufgeführten Erkrankungen fällt unter den Begriff „Medical Retina“.

Medical Retina

Auch wenn die vaskulären Pathologien der bislang genannten Erkrankungen komplex und heterogen sind, so haben sie eines gemeinsam, der Wachstumsfaktor Vascular Endothelial Growth Factor, (VEGF), spielt eine entscheidende Rolle. VEGF vermittelt sowohl physiologische als auch pathologische Gefäßbildungen im Körper. Seine Entdeckung und seine Relevanz im Rahmen von Tumorerkrankungen datiert auf die frühen 1990er Jahre. Es folgte die Entwicklung von Antikörpern gegen VEGF. Derzeit stehen für die intravitreale Therapie zwei zugelassene Medikamente zur Verfügung, Ranibizumab (Lucentis) und Aflibercept (Eylea), im offlabel-Bereich wird Bevacizumab ebenfalls häufig angewendet. Als Avastin ist der Wirkstoff z. B. für die Therapie metastasierter Colon-Karzinome zugelassen. Im Fokus gesundheitsökonomischer Diskussionen stehen seit langer Zeit die stark unterschiedlichen Kosten bei ähnlicher Wirksamkeit und der Zulassungsstatus der unterschiedlichen Medikamente. Für einige der genannten Erkran-

Die Optische Kohärenz Tomographie (OCT) ist ein modernes, bildgebendes Verfahren. Während der Untersuchung werden durch den Augenarzt verschiedene Strukturen des Auges analysiert, welche durch eine AMD, eine diabetische Retinopathie oder ein Glaukom verändert sein können. Dies sind zum Beispiel der Sehnervenkopf, die Nervenfaserschicht und die Ganglienzellschicht. Da diese Strukturen sehr klein sind, lassen sich krankhafte Veränderungen mit üblichen Verfahren oft schwierig erkennen. Durch das OCT können frühe Anzeichen einer Erkrankung erkannt werden, noch bevor Beeinträchtigungen im Sehvermögen auftreten.

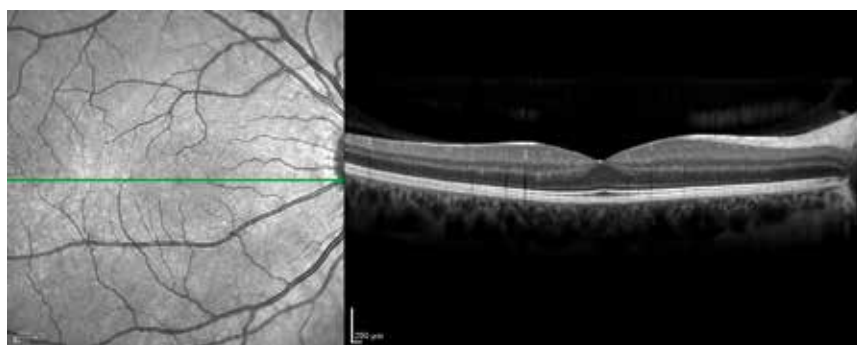


Abb. 1

Fovealer Schnitt durch eine gesunde Makula. Der linke Bildanteil stellt eine rotfreie Aufnahme der Makula dar. Am rechten Bildrand ist knapp der Nervus optikus mit dem Austritt der retinalen Gefäße zu erkennen. Der rechte Bildanteil zeigt den Querschnitt durch die Netzhaut entsprechend der grünen Scanlinie. Gut zu erkennen ist die physiologische foveale Depression.

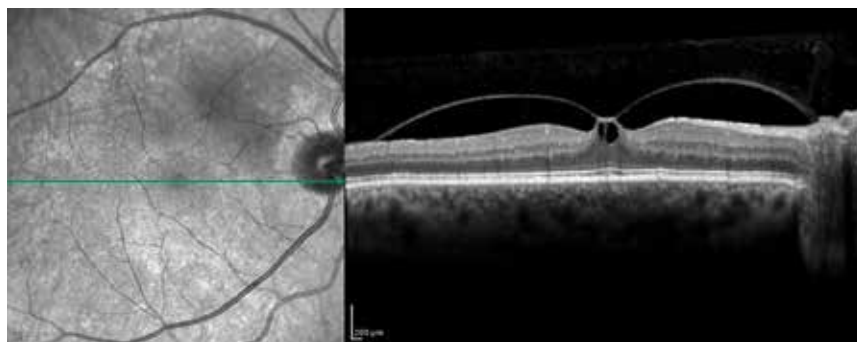


Abb. 2

Fovealer Schnitt durch ein Auge mit einer fovealen vitreomakulären Traktion. Auf dem linken Bildanteil ist diese Veränderung nicht erkennbar. Erst die OCT-Aufnahme zeigt die kuppelförmige, inkomplette hintere Glaskörperabhebung mit vitreomakulärer Traktion in der Fovea.

kungen stehen außerdem intravitreale Steroid-Depots zur Verfügung. Die Abwägung der zu verwendenden Substanz ist dabei von vielen Aspekten abhängig und individuell für jeden Patienten festzulegen.

Entscheidend für das Patientenverständnis und die Therapieadhärenz ist die Aufklärung über den Charakter und das Erscheinungsbild einer jeden chronischen Erkrankung. Diese führt häufig zu einer dauerhaften Therapieerfordernis. Viele Patienten werden in individuellen IVOM-Intervallen zwischen 4–12 Wochen über Jahre therapiert mit dem Ziel einer Stabilisierung der Sehschärfe. Heute erscheint die Wirksamkeit der anti-VEGF-Medikamente fast selbstverständlich. Die Einführung in die klinische Routine Anfang der 2000er Jahre stellte einen durchschlagenden Erfolg in der Therapie der nAMD dar. In den folgenden Jahren wurde die Wirksamkeit auch bei diabetischen Makulaödem, Makulaödem im Rahmen retinaler Venenverschlüsse bis hin zur Therapie schwerer Verlaufsformen der Frühgeborenenretinopathie gezeigt. Nun stellen sich zunehmend die Fragen der Therapieoptimierung, unter anderem:

- 1.) Erzielen der bestmöglichen visuellen Funktion
- 2.) Berücksichtigung des individuellen Therapiebedarfs
- 3.) Minimierung des Gesamtaufwands bei der Therapie einer chronischen Erkrankung
- 4.) Kostenoptimierung
- 5.) Berücksichtigung psychologischer Aspekte in der Patientenführung.

Im Fokus der klinischen Forschung stehen daher derzeit optimierte, individualisierte Therapie-Regimes.

Chirurgisch therapierbare vitreomakuläre Erkrankungen

Eine völlig andere Erkrankungsgruppe bilden die vitreomakulären Interface-Erkrankungen. Sie treten allgemein früher im Leben auf als die AMD, üblicherweise ab dem fünften Lebensjahrzehnt. Das vitreomakuläre Interface entspricht dem Übergang von Glaskörperinnenseite oder auch Glaskörpergrenzmembran zur Netzhautoberfläche. Die zunehmende Verflüssigung und Schrumpfung des Glaskörpers führt zur physiologischen hinteren Glaskörperabhebung im Laufe des Lebens. Diese ist durch eine Separation der hinteren Glaskörperinnenseite von der inneren Netzhautoberfläche, der Lamina limitans interna (ILM), gekennzeichnet. Häufige Symptome umfassen Photopsien (Lichtwahrnehmungen) und Mouches volantes (Glaskörpertrübungen). In diesem Zusammenhang können überproportional ausgeprägte Glaskörperadhäsionen zu peripheren Netzhautlöchern mit konsekutiver rhegmatogener Amotio (Netzhautablösung) führen. In der Makularegion führen diese traktiven Erkrankungen zu vitreomakulären Traktionssyndromen, epiretinalen Gliosen und Makulaforamina. All diese Erkrankungen entsprechen explizit NICHT einer Makuladegeneration, auch wenn die Symptome häufig sehr

ähnlich sind: Metamorphopsien und Zentralskotome. Bis auf wenige Ausnahmen lassen sie sich nicht durch IVOM behandeln, sondern bedürfen bei entsprechendem Schweregrad einer vitreoretinalen Chirurgie, einer Netzhaut-Glaskörper-Operation, auch Vitrektomie genannt.

In der Diagnostik erweist sich auch hier die OCT als unverzichtbar. Sie stellt den entscheidenden Fortschritt für die Indikationsstellung zur Verlaufskontrolle und operativen Versorgung dar und ermöglicht häufig überhaupt erst eine frühe Differenzierung zu den „IVOM-Erkrankungen“.

Einheitliche Empfehlungen zur chirurgischen Indikationsstellung und zum Versorgungszeitpunkt makulärer Traktionserkrankungen bestehen nicht. Entscheidend erscheinen unter anderem spezifische Anamnese, subjektive Beeinträchtigung, individuelle Lebensumstände und Komorbiditäten. Im Rahmen des netzhautchirurgischen Eingriffes, der Vitrektomie, werden vitreomakuläre Traktionen gelöst und der Glaskörper weitgehend entfernt. Hierzu wird mikrochirurgisches Instrumentarium verwendet, welches über Trokarsysteme von Hand im Auge geführt wird. Diese Eingriffe können heute bei entsprechender Patienten-Kooperation und abhängig von einer bestehenden Antikoagulation auch in ambulanter Lokalanästhesie durchgeführt werden.

Sonstige Makulaerkrankungen

Genetisch determinierte Netzhaut- und Makuladystrophien sind eine heterogene Gruppe von eher seltenen Erkrankungen, welche bereits im jungen Alter symptomatisch werden können. Die Erkrankungen selbst sind meist keiner Therapie zugänglich und der Verlauf ist ausgesprochen variabel.

Fazit

Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass unsere Patienten über die letzten Jahre von erheblichen Fortschritten in Diagnostik sowie medikamentöser und chirurgischer Therapie vitreoretinaler Erkrankungen profitieren. Die IVOM ist zu einer niederschweligen, hoch erfolgreichen Massentherapie geworden. Die vitreoretinale Chirurgie hat sich zu einem Routineverfahren entwickelt. Ihrem Einsatz sollte eine seriöse Risiko-Nutzen-Abwägung und eine ausführliche Aufklärung über Erwartungshaltung und Prognose vorausgehen. Wenn auch die spezifische Diagnostik und Differenzierung durchaus komplex ist, so sind die frühen Erkrankungssymptome recht offensichtlich und eine breitere Aufklärung wäre im Hinblick auf die effektiven Therapiemöglichkeiten äußerst wünschenswert. Die Makuladegeneration macht trotz aller Therapiemöglichkeiten weiterhin mehr als die Hälfte aller Neuerblindungen in Deutschland aus. Bei rechtzeitiger Diagnose kann effektiv behandelt werden. Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen beim Augenarzt sind zu empfehlen und bieten den größtmöglichen Schutz vor schwerwiegenden Folgen einer Makulaerkrankung.

Informationen

■ Prof. Dr. med. Philipp S. Mütter
Facharzt für Augenheilkunde
Netzhaut- und Glaskörperchirurg
Geschäftsführer MVZ OculAix
Augenheilkunde Aachen GmbH
Belegärzte im Luisenhospital Aachen
Wilhelmstraße 8
52070 Aachen
www.oculaix.de

■ Heidelberg Engineering GmbH
Max-Jarecki-Straße 8
69115 Heidelberg
www.HeidelbergEngineering.com

ATEMWEGS- KOMPETENZ

*Innovative Lösungen
für viele Betroffene*



Boehringer
Ingelheim

Nachhaltiger Hautschutz – ganzheitlich weiterentwickelt.

Bei trockener, beanspruchter und
zu Neurodermitis neigender Haut.



Physiotop® mit
OLT®-Technologie



PHYSIOTOP®

MEDIZINISCHE HAUTPFLEGE

Für anspruchsvollste Hautbedürfnisse. Mit dermatologischer Kompetenz entwickelt.

Nähere Informationen finden Sie unter: www.physiotop.dermapharm.de

Dermapharm AG | Lil-Dagover-Ring 7 | 82031 Grünwald