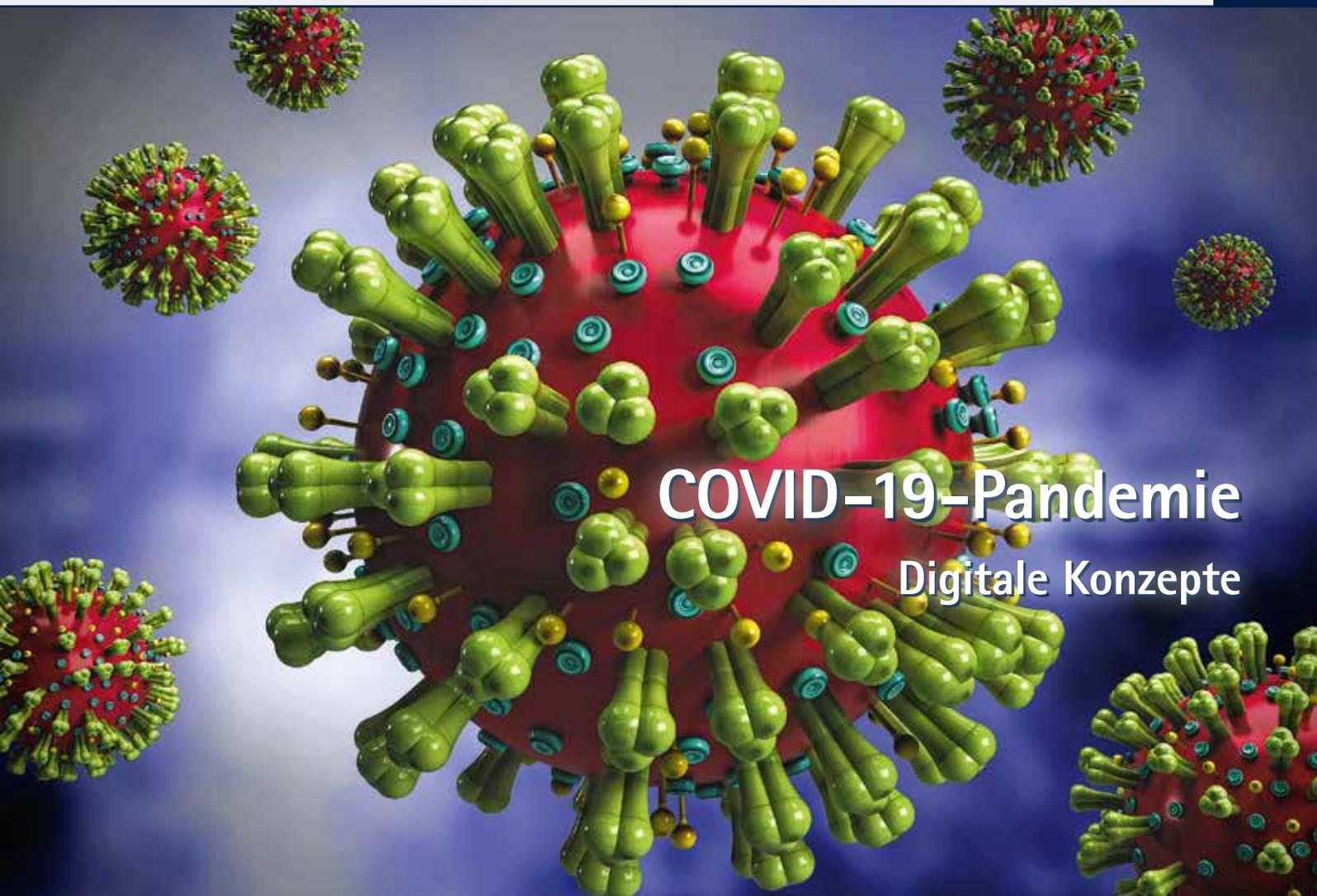


# Forum Sanitas

Das informative Medizinmagazin

4. Ausgabe 2020  
3,50 Euro



## COVID-19-Pandemie

### Digitale Konzepte



#### ■ Mammakarzinom

| Bildgebende Diagnostik  
| Metastasierter Brustkrebs



#### ■ Dermatologie

| Venenerkrankungen  
| Hautlymphome



#### ■ Seltene Erkrankungen

| Hämophilie  
| Epilepsiesyndrom

- 3 ■ **Kutane T-Zell-Lymphome**  
Priv.-Doz. Dr. med. Marion Wobser
- 6 ■ **Bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms**  
Dr. med. Holger Zentgraf  
Prof. Dr. Dr. med. Walter Wohlgemuth  
Prof. Dr. med. Christoph Thomssen
- 9 ■ **Hormonrezeptor-positives/HER2-negatives metastasiertes Mammakarzinom**  
Prof. Dr. med. Christoph Thomssen
- 12 ■ **Coronavirus Disease 2019**  
Dr. med. Martin Schultz  
Christine Carius, Mag. rer. soc. oec.
- 15 ■ **Immunsuppression nach Organtransplantation**  
PD Dr. med. Markus J. Barten
- 18 ■ **Epilepsiesyndrom im Kindesalter**  
Prof. Dr. med. Gerhard Kurlemann  
Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk
- 21 ■ **Seltene Erkrankungen erfordern interdisziplinäre Zusammenarbeit spezialisierter Behandlungszentren**  
Dr. med. Bettina Faridi  
Dr. med. Georg Goldmann
- 24 ■ **Orale Kontrazeption – moderne monophasische Präparate**  
Prof. Dr. med. Thomas Römer
- 27 ■ **Hämophilie Arthropathie**  
Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Hilberg  
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg  
Dr. med. Georg Goldmann
- 30 ■ **Spinale Muskelatrophie – eine behandelbare Erkrankung**  
Prof. Dr. med. Andreas Hahn
- 33 ■ **Hypercholesterinämie**  
Dr. med. Bilgen Kurt  
Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer  
Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer
- 36 ■ **Hüftgelenknahe Femurfrakturen – Risikofaktor Osteoporose**  
Dr. med. Michael Müller
- 39 ■ **Varikose – ein ernstzunehmendes Krankheitsbild**  
Prof. Dr. med. Markus Stücker  
Prof. Dr. med. Achim Mumme
- 42 ■ **Beckenbodensenkung**  
Priv.-Doz. Dr. med. habil. Gert Naumann
- 45 ■ **Endovaskuläre Behandlung des Aortenaneurysmas**  
Florian Elger  
Prof. Dr. med. René Müller-Wille



## Liebe Leser,

SARS-CoV-2 ist ein zoonotischer Erreger, der vom Tier auf den Menschen übertragen wurde, und der in kürzester Zeit zu einer globalen Infektionswelle geführt hat. Über 18 Millionen Menschen weltweit sind aktuell mit diesem RNA-Virus infiziert. Die Erkrankung Covid-19 oder Coronavirus Disease 2019 kann – insbesondere bei Risikopatienten – durch eine Infektion des Respirationstraktes schwere virale Pneumonien auslösen, die in Einzelfällen eine intensivmedizinische Behandlung erfordern, um das Leben des Patienten zu erhalten. Das akute Atemnotsyndrom (ARDS) ist Medizinern auch bei anderen viralen Infektionen bekannt. ARDS präsentiert sich durch einen Alveolarschaden der Lunge und eine respiratorische Insuffizienz. Schlimmstenfalls ist das ARDS mit einem tödlichen Ausgang verbunden. Typische Erreger wie z. B. Influenza- und Parainfluenza-Viren, Rhinoviren, Adenoviren und natürlich Coronaviren führen bei immungeschwächten Patienten schnell zum klinischen Bild einer viralen Pneumonie. Die in der Regel umgehend eingeleitete molekularbiologische Infektionsdiagnostik ermöglicht einen direkten Erregernachweis.

Nicht jeder mit SARS-CoV-2 infizierte Patient erleidet einen schweren Verlauf der Erkrankung. Bei rund 85 % der Infizierten wird eine milde Symptomatik diagnostiziert. Dennoch ist das Virus hochinfektiös und verbreitet sich rasend schnell. SARS-CoV-2 ist mit Ängsten, Fehlinterpretationen und Verunsicherungen assoziiert. Labore, Ärzte und Klinikpersonal sind überlastet. Die Kapazitäten für serologische Testverfahren und für den Erreger-Direktnachweis mittels RT-PCR sind limitiert, aber von größter Relevanz. Denn gerade in der Inkubationszeit ist der präsymptomatische oder asymptomatische Patient hochinfektiös. Neue digitale Konzepte mit Dokumentations- und Kommunikationskomponenten identifizieren und überwachen infizierte Patienten, fördern das Verständnis für die Epidemiologie des Virus und unterstützen Mediziner im Kampf gegen die Pandemie.

B. Reckendorf  
Redaktionelle Leitung

Mit mineralölfreien Farben alkoholfrei und klimaneutral drucken. Unsere Druckverfahren halten qualitätsgeprüfte Standards ein. Durch die Kombination von neuester Technik und ökologischen Materialien sowie dem Vorhalten wegweisender Umweltzertifikate erfüllen wir unseren Anspruch, bei besten Druckergebnissen Mensch und Umwelt zu schützen.  
[www.bonifatius.de](http://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](http://www.forum-sanitas.com)  
[info@forum-sanitas.com](mailto:info@forum-sanitas.com)

**Redaktionelle Leitung**  
Birgit Reckendorf

**Redaktionelle Mitarbeit**  
Priv.-Doz. Dr. med. M. J. Barten; Dr. med. B. Faridi  
Dr. med. G. Goldmann; Prof. Dr. med. A. Hahn  
Prof. Dr. Dr. med. T. Hilberg; Prof. Dr. med. G. Kurlemann  
Dr. med. B. Kurt; Dr. med. M. Müller  
Prof. Dr. med. R. Müller-Wille  
Priv.-Doz. Dr. med. G. Naumann; Prof. Dr. med. T. Römer  
Prof. Dr. med. J. Schäfer; Dr. med. M. Schultz  
Prof. Dr. med. A. Strzelczyk; Prof. Dr. med. M. Stücker  
Prof. Dr. med. C. Thomssen; Priv.-Doz. Dr. med. M. Wobser  
Prof. Dr. Dr. med. W. Wohlgemuth; Dr. med. H. Zentgraf

**Layout**  
Bonifatius GmbH, Druck | Buch | Verlag, Paderborn  
Elke Brosch, Michael Meermeyer | prepress  
[forum-sanitas@bonifatius.de](mailto:forum-sanitas@bonifatius.de)

**Bildredaktion | Bildbearbeitung**  
Elke Brosch, Michael Meermeyer

**Webdesign**  
Heiko Garzosch, [www.hg-webdesign.de](http://www.hg-webdesign.de)

**Webmaster | Internetservice**  
Heiko Garzosch, [h.garzosch@forum-sanitas.com](mailto:h.garzosch@forum-sanitas.com)

**Bezug | Verteilung**  
Lesezirkel – Leserkreis Daheim, Hamburg  
Abonnement-Service Bonifatius GmbH  
[christine.boeddeker@bonifatius.de](mailto:christine.boeddeker@bonifatius.de)

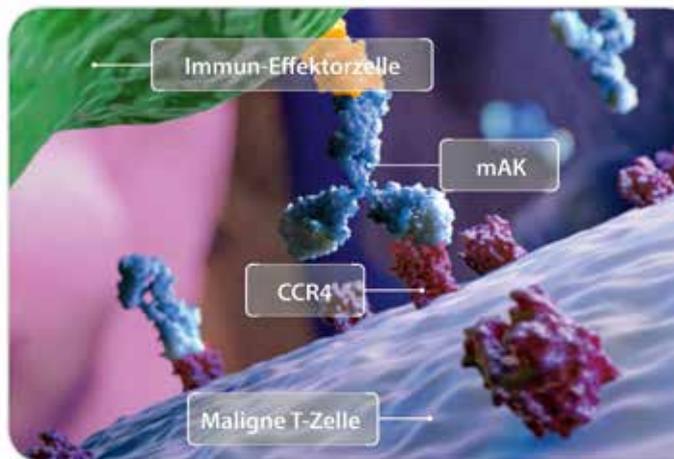
**Titelbild**  
Dr. med. Martin Schultz  
telmedicon GmbH

**Copyright**  
Verlag für PR und Printmedien, Birgit Reckendorf.  
Nachdrucke und Vervielfältigungen jedweder Art sind – auch lediglich auszugsweise – nur mit Genehmigung der Chefredaktion oder der jeweiligen Autoren gestattet und gegebenenfalls honorarpflichtig. Artikel, die namentlich gekennzeichnet sind, stellen nicht in jedem Fall die Meinung der Redaktion dar. Für unverlangt eingesandte Manuskripte und Bildmaterial wird keine Haftung übernommen.



# Kutane T-Zell-Lymphome

## Mycosis fungoides und Sézary-Syndrom



### Einleitung

Hautlymphome sind seltene Tumoren des blutbildenden Systems, welche sich bei Diagnosestellung am Hautorgan manifestieren. Das häufigste Hautlymphom ist die Mycosis fungoides. Diese zählt – wie auch das deutlich seltenere Sézary-Syndrom – zu den kutanen T-Zell-Lymphomen. Während in frühen Stadien der Mycosis fungoides die Prognose sehr gut ist, sind in späteren Stadien der Mycosis fungoides sowie beim Sézary-Syndrom die Überlebensraten eingeschränkt und die Patienten leiden unter Symptomen wie Juckreiz oder Schmerzen im Bereich der betroffenen Areale. Auch wenn eine Heilung in der Regel nicht zu erreichen ist, sind frühe Krankheitsstadien der Mycosis fungoides meist über Jahre und Jahrzehnte mit den zur Verfügung stehenden Therapieformen gut kontrollierbar und länger währende Remissionen zu erzielen. Allerdings sind die therapeutischen Möglichkeiten bei fortgeschrittenen Hautlymphomen – insbesondere in der Rezidivsituation – häufig limitiert, und die Lebenserwartung ist deutlich begrenzt. Dementsprechend besteht hier ein hoher Bedarf an verträglichen, besser und nachhaltig wirksamen innovativen Substanzen. Im Zuge einer genaueren immunphänotypischen Charakterisierung und zunehmenden Entschlüsselung der molekularen Grundlagen kutaner T-Zell-Lymphome haben sich in den letzten Jahren neuartige Konzepte für zielgerichtete und individualisierte Therapiestrategien entwickelt. Aufgrund der Seltenheit kutaner T-Zell-Lymphome ist eine Behandlung in klinischen Studien, sofern diese verfügbar sind, sowie die Anbindung an ein Expertenzentrum und die Aufnahme in klinische Register sinnvoll.

### Klinik

#### I. Mycosis fungoides

In frühen Stadien der Mycosis fungoides finden sich rote Flecken (Patches) und infiltrierte, teils schuppige Plaques an der Haut. Diese Hautveränderungen können schwierig von anderen entzündlichen Erkrankungen wie einem (atopischen) Ekzem, einer Pilzerkrankung der Haut oder einer Schuppenflechte zu unterscheiden sein, sodass bis zur endgültigen Diagnosestellung Monate und Jahre vergehen können. Bei längerem Bestehen können sich Tumore bilden (Abbildung 1), welche auch

ulzerieren können. Eine Variante der Mycosis fungoides kann auch mit Papeln, kleinen Zysten und Komedonen einhergehen; hier findet sich häufig auch ein Haarverlust im Bereich betroffener Areale, da die Tumorzellen die Haarfollikel zerstören (follikulotrope Mycosis fungoides). Bei Kindern zeigt die Mycosis fungoides häufig eine Änderung der Pigmentierung (hyper- oder hypopigmentierte Mycosis fungoides), zudem kann die Hautinfiltration durch die Lymphomzellen auch einen scheckigen Aspekt des Hautkolorits bewirken (Poikilodermie). Selten bewirkt das Tumorerfiltrat auch eine Blasenbildung an der Haut (bullöse Mycosis fungoides).

#### II. Sézary-Syndrom

Das Sézary-Syndrom ist gekennzeichnet durch eine universelle Rötung des Hautorgans (Erythrodermie) (Abbildung 2), vergrößerte Lymphknoten und eine Blutbeteiligung. Charakteristisch ist ein starker Juckreiz. Auch beim Sézary-Syndrom kann es im Bereich des Kopfes zu einem Haarverlust durch eine diffuse Tumorzellinfiltration kommen. Des Weiteren finden sich häufig Nagelveränderungen sowie Hyperkeratosen an Handinnenflächen und Fußsohlen, welche von einer Pilzinfektion abzugrenzen sind, und eine Hautverdickung (Pachydermie). Patienten mit einem Sézary-Syndrom sind bei Erstmanifestation meist deutlich älter als Patienten mit einer Mycosis fungoides. Wie auch bei der Mycosis fungoides kann bei Patienten mit Sézary-Syndrom initial differentialdiagnostisch an andere entzündliche Dermatosen wie ein atopisches Ekzem oder eine erythrodermatische Psoriasis gedacht werden, sodass sich auch bei diesem Lymphom-Subtyp die endgültige Diagnosestellung verzögern kann.

#### Diagnostik

Diagnostische Maßnahmen sind u.a. in der deutschen Leitlinie zu Kutanen Lymphomen zusammenfasst. Mittels einer sorgfältigen Untersuchung der gesamten Haut wird die Ausbreitung durch die Lymphomerkkrankung erfasst. Im Rahmen dieser Ganzkörperuntersuchung werden auch die peripheren Lymphknoten getastet. Diagnostisch wegweisend ist die Entnahme einer Gewebeprobe (Hautbiopsie) zur mikroskopischen Untersuchung. Hierbei können auch genetische Analysen (Klonali-

Abb. 3:  
Die Bindung von Immun-Effektorzellen via Fc-Rezeptor des therapeutischen Antikörpers führt zur Freisetzung von zytotoxischen Faktoren und Lyse der Tumorzelle. (mAK: monoklononaler Antikörper, CCR4: C-C-Chemokin-Rezeptor Typ 4)



Priv.-Doz. Dr. med.  
Marion Wobser



Abbildung 1



Abbildung 2

tätsanalysen des T-Zell-Rezeptors) zur eindeutigen Diagnose herangezogen werden, welche den histologischen Befund samt immunhistologischer Sonderfärbungen unterstützen. Wichtig ist die Korrelation der Histologie mit dem klinischen Befund, um eine sichere diagnostische Zuordnung vornehmen zu können. Bei histologisch bestätigter Diagnose erfolgt eine Ausbreitungsdiagnostik (Primärstaging), welche neben Blutuntersuchungen auch bildgebende Untersuchungen (Sonographie, Computertomographie) umfasst. Zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung einer Blutmanifestation erfolgt in Ergänzung zum Differentialblutbild und einem mikroskopischen Blutausstrich auch eine Immunphänotypisierung der Blutzellen (FACS-Analyse), welche eine Expansion atypischer Lymphozyten identifiziert. Auch hier können Klonalitätsanalysen zur Verifizierung des gleichen T-Zell-Klons im peripheren Blut und in der Haut diagnostisch herangezogen werden. Sofern in der klinischen Untersuchung und Bildgebung vergrößerte und malignitätsverdächtige Lymphknoten auffallen, ist eine Lymphknotenexstirpation/-biopsie zur histologischen Untersuchung zu erwägen.

## Therapie

### I. Allgemeinmaßnahmen

Für die Therapieplanung ist es wichtig, das genaue Stadium der Erkrankung zu erfassen, da sich die Behandlung danach richtet. Pflegende und topisch desinfizierende Maßnahmen in Ergänzung zu spezifischen topischen und systemischen onkologischen Therapiemaßnahmen stabilisieren die Hautbarriere, verhelfen zu einer Keimreduktion und reduzieren insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener und extensiv vorbehandelter Lymphomerkkrankung das Risiko einer invasiven Infektion mit Bakterien und entsprechender Sepsisgefahr, insbesondere dann, wenn ulzerierte Tumoren oder eine krankheits- oder therapieassoziierte Immunsuppression vorliegen. Hier sollte auch großzügig die Indikation zu einer systemischen Antibiose evaluiert werden. Bei Juckreiz helfen Antihistaminika häufig nur begrenzt, ergänzend werden dann nervenstabilisierende und zentral wirkende Substanzen zur Juckreizlinderung eingesetzt. Insbesondere in fortgeschrittenen Krankheitsstadien werden eine intensive psychoonkologische und palliativmedizinische Anbindung notwendig.

## II. Topische und physikalische Therapien

Therapie der Wahl für frühe Stadien der Mycosis fungoides sind topische Steroide, welche auch in Kombination mit UV- oder Systemtherapien eingesetzt werden können. Hierdurch kann auch eine Juckreizlinderung erzielt werden.

Das topisch zu applizierende Alkylans Chlormethin-Gel ist als Alternative bzw. bei Nebenwirkungen einer Steroidtherapie (wie z. B. einer Hautatrophie) auch in Deutschland zur Therapie der Mycosis fungoides zugelassen worden. In der randomisierten Zulassungsstudie an 260 Patienten zeigten sich Ansprechraten von 77 % bei mit Chlormethin-Gel über 6 Monate behandelten Patienten mit Mycosis fungoides. Hauptnebenwirkung ist eine (reversible) Irritation an der Applikationsstelle.

Bei ausgedehnteren Hautläsionen bietet sich eine Lichttherapie mit Schmalband-UVB (UVB311nm) oder einer oralen PUVA-Therapie (Psoralen plus UVA) an. Die Bestrahlung mit Licht wird ebenso bei der extrakorporalen Photopherese angewendet; hierbei wird ein kleiner Teil des Patientenblutes extrakorporal mit UV-Licht bestrahlt und anschließend zurück infundiert, sodass insbesondere gegen die Tumorzellen gerichtete immunologische Effekte resultieren. Dieses Verfahren wird vorzugsweise beim Sézary-Syndrom angewendet, meist in Kombination mit einer Systemtherapie. Auch eine örtliche Bestrahlung der Haut mit Röntgenstrahlen oder schnellen Elektronen kann insbesondere bei Hauttumoren ergänzend zum Einsatz kommen. Da von einer hohen Strahlensensibilität ausgegangen werden kann, reichen meistens niedrigdosierte Anwendungsschemata. Bei disseminierten Hautläsionen bietet sich eine (niedrigdosierte) Ganzhautradiatio an.

## III. Systemtherapie

In fortgeschrittenen Krankheitsstadien oder bei Progress unter den weiter oben erläuterten Therapiekonzepten umfassen die Behandlungsmöglichkeiten auch Systemtherapien, welche oral, subkutan oder intravenös verabreicht werden. Nur ein Teil dieser Medikamente ist allerdings aufgrund der Seltenheit der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms ausdrücklich zu deren Behandlung zugelassen.

Die Auswahl der jeweiligen Behandlungsform und auch die Festlegung der Dosis und der Dauer der Therapie erfolgt individuell für jeden Patienten in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Auch mögliche Vorerkrankungen, Begleitmedikamente und Vortherapien werden für die Entscheidungsfindung berücksichtigt.

Das Medikament Bexaroten, welches zur Substanzklasse der Retinoide gehört, ist zur Behandlung kutaner T-Zell-Lymphome zugelassen, die Einnahme erfolgt in Abhängigkeit der Körperoberfläche oral als Kapsel. Häufig auftretende Nebenwirkungen sind eine Erhöhung der Blutfettwerte, sodass parallel eine entsprechende Diät beachtet werden muss und eine ergänzende lipidsenkende Therapie eingeleitet wird. Zudem induziert Bexaroten eine zentrale Hypothyreose (Unterfunktion der Schilddrüse); aus diesem Grund erfolgt ergänzend eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen. Weitere Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, trockene Haut/Schleimhaut und Haarausfall sein. Diese Nebenwirkungen sistieren nach Therapieende.

Ebenso für die Behandlung der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms zugelassen ist Interferon- $\alpha$ , das in Abhängigkeit von der Verträglichkeit mehrfach wöchentlich als subkutane Injektion verabreicht wird. Da insbesondere zu Therapiebeginn Kopfschmerzen und grippeähnliche Symptome auftreten können, welche sich bei fortgeführter Therapie meist jedoch zurückbilden, ist die begleitende Einnahme von Paracetamol oder eines anderen nichtsteroidalen Antiphlogistikums zu empfehlen.

Aus der Substanzklasse der Chemotherapeutika kommen Methotrexat (niedrigdosierte), Gemcitabine und bei rasch progredienter Tu-

## Fallbeispiel

Ein 72-jähriger Patient stellte sich 2019 mit seit Jahren bestehenden juckenden Hautveränderungen in unserer dermatologischen Poliklinik vor. Unter der externen Verdachtsdiagnose eines atopischen Ekzems war er auswärts im Vorfeld über mehrere Monate mit topischen Steroiden und einer Lichttherapie behandelt worden. Nach anfänglicher intermittierender Besserung unter diesen Therapiemaßnahmen zeigte sich allerdings eine zunehmende Verschlechterung des Hautbefundes, ein ausgeprägter Juckreiz und eine schleichende Reduktion des Allgemeinzustandes.

Klinisch zeigte sich eine Erythrodermie und Pachydermie, deutlich vergrößerte Lymphknoten und palmoplantare Hyperkeratosen mit Onychodystrophie der Finger- und Zehennägel. Histologisch fand sich ein atypisches CD4+ epidermotropes T-Zell-Infiltrat mit Antigenverlust für CD7. In den laborchemischen Untersuchungen fiel eine LDH-Erhöhung, eine Leuko- und Lymphozytose mit zirkulierenden atypischen Zellen im peripheren Blut auf, welche in der weiteren Immunphänotypisierung eine deutlich erhöhte CD4/CD8 Ratio mit Antigenverlust der T-Zellen von CD7 und CD26 aufwiesen und

somit in klinisch-pathologischer Korrelation die Diagnose eines Sézary-Syndroms bestätigten. Die daraufhin veranlasste Bildgebung zeigte eine periphere Lymphadenopathie ohne Hinweis auf viszerale Manifestationen durch das kutane T-Zell-Lymphom.

Unter einer eingeleiteten Kombinationstherapie mittels extrakorporaler Photopherese sowie Interferon-alpha konnte über einen Zeitraum von 6 Monaten eine Besserung des Hautbefundes sowie eine Linderung des Juckreizes bei Stabilisierung der übrigen Tumorparameter erzielt werden. Allerdings zeigte sich nachfolgend eine zunehmende Erythrodermie und ein deutlicher Progress der Blutbeteiligung bei progredienter Lymphadenopathie, sodass nach Besprechung im interdisziplinären Tumorboard und gemeinsam mit dem Patienten nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung auf eine Systemtherapie mit Mogamulizumab umgestellt wurde. Bis auf eine leichtgradige Infusionsreaktion im Zuge der ersten Mogamulizumab-Gabe hat der Patient die mittlerweile 5 Gaben der Mogamulizumab-Therapie gut vertragen und der Hautbefund hat sich bei lediglich moderatem Juckreiz bereits gebessert.

morerkrankung auch eine Polychemotherapie mit CHOP (debulking) zum Einsatz. Zu beachten ist insbesondere bei Polychemotherapie-Protokollen eine hohe Letalität vor allem aufgrund von Infektionskomplikationen, da die durch das kutane Lymphom betroffene und alterierte Hautoberfläche eine Eintrittspforte für Bakterien bildet.

In den letzten Jahren hat ein besseres Verständnis der Tumorbiologie kutaner T-Zell-Lymphome dazu verholfen, gezieltere Therapiemaßnahmen zu entwickeln. So wurde im Sinne einer zielgerichteten Therapie im Jahre 2017 der CD30-Antikörper Brentuximab vedotin, ein humanisierter monoklonaler CD30-Antikörper, welcher mittels eines linkers an Monomethylauristatin E gebunden ist, als Infusionslösung in Deutschland für die Rezidivsituation kutaner CD30-exprimierender T-Zell-Lymphome zugelassen. Somit entspricht das Wirkprinzip nicht nur dem einer Antikörper-abhängigen Zytotoxizität, sondern auch dem eines (vorzugsweise lokal wirksamen) Chemotherapeutikums. Zur Wirkung tragen weiterhin bystander-Effekte auf das Tumormikromilieu bei. Im Vergleich zu etablierten Therapieformen (Bexaroten, Methotrexat = „physician's choice“) erwies sich Brentuximab vedotin in der randomisierten Phase 3-Studie (ALCANZA-Studie, NCT01578499) hinsichtlich sämtlicher klinischer Parameter (Ansprechrate, Dauer des Ansprechens und Nebenwirkungsprofil) als signifikant überlegen. Die pharmakologische Hauptnebenwirkung besteht in einer dosisabhängigen (meist reversiblen) Neuropathie. Bei jeder Therapiengabe ist nach den Symptomen einer Nervenschädigung (v.a. Gefühlsstörungen, Bewegungseinschränkungen) zu fragen, um ggfs. bei Auftreten einer Neuropathie das Therapie-regime entsprechend zu modifizieren.

Ein weiterer humanisierter monoklonaler Antikörper, welcher seit 2018 für die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom zugelassen ist, stellt der defucosylierte CCR4-Antikörper Mogamulizumab dar. CCR4 (C-C Chemokine receptor type 4) dirigiert in Interaktion mit seinen Liganden wie CCL17 und

CCL22 die Migration von T-Zellen in extranodale Organe und wird vorwiegend von (aktivierten) Th2-Zellen, regulatorischen T-Zellen und im Sinne eines Adressins von skin homing T-Zellen exprimiert. In einer großen randomisierten Studie der Phase 3 mit insgesamt >300 Patienten mit Mycosis fungoides/Sézary-Syndrom fanden sich Gesamtansprechraten im Mogamulizumab-Arm von 28 % im Vergleich zu 4,8 % im Vergleichsarm (Vorinostat). Bei gesonderter Betrachtung der einzelnen von der Erkrankung betroffenen Kompartimente erwies sich insbesondere die Blut- und Hautmanifestation als besonders responsiv (NCT01728805). Da in allen Krankheitsstadien der Mycosis fungoides und des Sézary-Syndroms Lymphomzellen auch im peripheren Blut auftreten können, eignet sich diese Therapie insbesondere für Patienten mit Sézary-Syndrom sowie für Patienten mit Mycosis fungoides, die im Vorfeld mindestens eine systemische Therapie durchlaufen haben. Kombinationsmöglichkeiten von Mogamulizumab mit z.B. einer (Ganzhaut-) Radiatio sind zukünftig Gegenstand klinischer Studien.

## Zusammenfassung

Die Mycosis fungoides und das Sézary-Syndrom sind seltene Lymphome, welche sich an der Haut manifestieren. Goldstandard zur Diagnose ist die Untersuchung einer Hautbiopsie, wobei die genaue Subtypzuordnung in klinisch-pathologischer Korrelation zu erfolgen hat. Die Therapiestrategie richtet sich nach dem Krankheitsstadium. Im Zuge eines besseren Verständnisses der Tumorbiologie konnte in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung der Behandlungserfolge durch die Entwicklung und Zulassung neuer zielgerichteter Substanzen wie z. B. den humanisierten monoklonalen Antikörpern erreicht werden.

*Literatur beim Verfasser  
und über  
info@forum-sanitas.com*

## Informationen

### ■ Priv.-Doz. Dr. med.

**Marion Wobser**

Klinik und Poliklinik für Dermatologie,  
Venerologie und Allergologie  
Universitätsklinikum Würzburg  
Josef-Schneider-Str. 2  
97080 Würzburg



### Weitere Informationen

Deutsche Leukämie- &  
Lymphom-Hilfe e.V.  
Thomas-Mann-Straße 40  
53111 Bonn  
www.leukaemie-hilfe.de

### ■ Kyowa Kirin GmbH

Medizinischer Informationsdienst  
„Poteligeo“  
Monschauer Str. 1  
40549 Düsseldorf  
www.kyowakirin.com



# Bildgebende Diagnostik des Mammakarzinoms



Dr. med. Holger Zentgraf



Prof. Dr. Dr. med.  
Walter Wohlgemuth



Prof. Dr. med.  
Christoph Thomssen

## Einleitung

Der Brustkrebs bzw. das Mammakarzinom stellt mit für das Jahr 2020 angenommenen ca. 70.000 Neuerkrankungen in Deutschland die häufigste Krebserkrankung der Frau dar. Somit erkrankt bildlich gesehen ca. eine von acht Frauen möglicherweise in ihrem Leben an einem Mammakarzinom. Außerdem wird bei mehr als 6.000 Frauen pro Jahr ein DCIS (Duktales Carcinoma In Situ), also eine nicht invasive Vorstufe eines Mammakarzinoms, diagnostiziert. Auch diese erfordert aber im Regelfall eine weitere Therapie. Auch Männer können übrigens in ca. 1 % an einem Mammakarzinom erkranken. Bei Männern entspricht dies in Deutschland einer für 2020 prognostisch angenommen Anzahl von ca. 750 Neuerkrankungen. Das höchste Risiko an Brustkrebs zu erkranken liegt nach dem 60. Lebensjahr, wobei statistisch gesehen 80 % der betroffenen Frauen älter als 50 Jahre sind. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate von Brustkrebspatientinnen liegt heute bei ca. 87 %. Die Sterblichkeit ist damit in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken. Das liegt insbesondere an der immer besser werdenden bildgebenden Diagnostik und an Fortschritten in der Therapie. Letztendlich wird die Prognose der Patientinnen aber ganz wesentlich vom Stadium und von der Biologie des Tumors bestimmt. Als Faustregel gilt: Je früher ein Tumor erkannt wird, desto besser und schonender kann er auch therapiert werden bzw. sogar eine komplette Heilung erfolgen. Wichtigster Grundsatz ist hierbei die interdisziplinäre Zusammenarbeit von Spezialisten aus Radiologie, Pathologie, Strahlentherapie, Molekulargenetik und den operativen sowie medikamentös-onkologischen Disziplinen. In zertifizierten Brustzentren wird dieses individuelle Konzept verfolgt und dem Patienten angeboten.

## Risikoprofil und Brustkrebsfrüherkennung

Ein Instrument der Brustkrebsfrüherkennung ist das gesetzlich geregelte Mammographiescreening. Dieses strukturierte und effektive Programm steht allen Frauen vom 50. bis 69. Lebensjahr zur Verfügung. Aktuelle Auswertungen beweisen jetzt auch

erstmals, dass dadurch die Brustkrebs-bedingte Sterblichkeit gesenkt wird.

Generell wird im Rahmen der Brustkrebsfrüherkennung zwischen Patientinnen mit und ohne Risikofaktoren unterschieden.

Als allgemein risikosteigernd gelten u.a. frühe Menarche (erste Periode), späte Menopause, späte oder keine Schwangerschaft, aber auch postmenopausale Hormonersatztherapie. Des Weiteren können auch Adipositas, Rauchen und hoher Alkoholkonsum die Entstehung von Brustkrebs fördern. Unbelastete Patientinnen ohne Risikofaktoren haben den gesetzlichen Anspruch auf eine Tastuntersuchung durch einen Arzt ab dem 30. Lebensjahr und Mammographien zwischen dem 50. und 69. Lebensjahr (alle zwei Jahre im Rahmen des gesetzlichen Mammographie-Screenings).

Bei vermehrtem Auftreten von Mamma- und/oder Ovarialkarzinom bei nahen Verwandten sollte eine intensiviertere Früherkennung 5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der Familie begonnen werden. Getrennt davon zu betrachten sind nach neuen Erkenntnissen genetisch gesicherte Risikofaktoren im Sinne von Keimbahnmutationen (BRCA1-, BRCA2-, PALB2 oder RAD51C-Genen), die ca. 5 % der Neuerkrankungen ausmachen. Diese Betroffenen haben dann Anspruch auf ein umfassendes Versorgungskonzept in einem spezialisierten Zentrum des Konsortiums für familiären Brust- und Eierstockkrebs. Ähnliches gilt bei Zustand nach stattgehabter Strahlenexposition der Brust im Kindes-, Jugend- und frühen Erwachsenenalter.

## Diagnostische Abklärung bei Tastbefund

Wird nun ein Tastbefund von der Patientin selbst oder von einem Arzt festgestellt, sollte zur weiteren diagnostischen Abklärung in ein Brustzentrum überwiesen werden. Neben der genauen Anamneseerhebung, der visuellen Einschätzung und dem erneuten gründlichen Abtasten der Brust inklusive Achselhöhlen erfolgt hier nach Anfertigung einer digitalen Mammographie bzw. einer ergänzenden Mammasonographie die weitere Einstufung des Befundes mittels der BIRADS-Klassifikation (Breast Imaging Reporting And Data System). Diese Klassi-

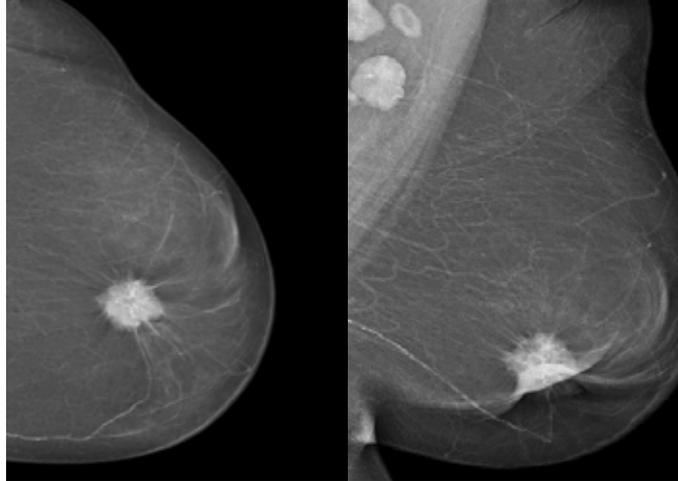
fikation ist wichtig zur Abschätzung der weiteren diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen sowie für die Prognose. Dabei ist BIRADS 1 ein komplett unauffälliger, BIRADS 2 ein sicher benigner und BIRADS 3 ein unklarer aber eher gutartiger Befund, der jedoch im Verlauf weiter kontrolliert werden sollte. Als BIRADS 4 und 5 werden unklare nicht sicher benigne bzw. sicher maligne, aber in jedem Fall weiter abklärungsbedürftige Befunde eingestuft. Bei sehr jungen Patientinnen kann dies im Rahmen des Strahlenschutzes auch nur mittels Ultraschall und der adäquaten US-BIRADS-Klassifikation erfolgen.

Die mammographische Dichte der Brust wird heute mittels der ACR (American College of Radiology)-(bzw. ABCD)-Klassifikation von 1-4 (bzw. A-D) eingestuft. Diese ist ebenfalls zur vollständigen Beurteilung einer Brustuntersuchung heute Standard um die Schwere der Beurteilbarkeit einer Brust widerzuspiegeln. ACR 1(A) stellt dabei eine nahezu drüsengeleere und ACR 4(D) eine sehr drüsenreiche Brust dar. Natürlicherweise können in einer ACR 4-Brust Herdstrukturen aufgrund der erhöhten Drüsengebidichte leichter übersehen werden. Faustregel ist hier: Je fetthaltiger die Brust ist, desto besser kann man sie mammographisch beurteilen. Neben der Herdlokalisierung stellt die Mammographie vor allem ein sehr gutes Mittel zum Nachweis von sogenanntem Mikrokalk dar. Mikrokalk kann in bestimmter Anordnung auch ein Zeichen für Brustkrebs bzw. dessen Vorstufe, das DCIS, darstellen.

Die diagnostische Ultraschalluntersuchung der Brust ist unschädlich, beliebig oft wiederholbar und liefert weitere zusätzliche Informationen insbesondere zu bindegewebigen Strukturen, Tumoren und Zysten. Die Sonografie wird im Bedarfsfall durch eine Elastographie und spezielle Kontrastmitteluntersuchungen ergänzt.

Schwer zu beurteilende Befunde wie z. B. Architekturstörungen (so werden Verziehungen bzw. Unregelmäßigkeiten im Brustdrüsenewebe genannt) oder sehr feine Mikrokalkansammlungen können im Weiteren mit speziellen mammographischen Zusatzaufnahmen abgeklärt werden. Dies sind Vergrößerungsaufnahmen, Spot-Kompression oder gerollte Aufnahmen. Besonders schwierige Fragestellungen erfordern dann ergänzende Verfahren wie z. B. die Tomosynthese (dreidimensionale Darstellung der Brust mittels Röntgensichtaufnahmen) oder die Kontrastmittelmammographie. Das jodhaltige Kontrastmittel reichert sich in bösartigen Tumoren an, dies kann durch „dual energy“ Röntgen visualisiert werden.

Sollten auch danach weitere Unklarheiten bestehen, kann eine kernspintomographische Diagnostik mittels Mamma-MRT als sensitivste (empfindlichste) Methode der Mammabildgebung angeschlossen werden. Bei Kontraindikationen (Gegenanzeigen) gegen eine MRT wie Platzangst oder Herzschrittmacher, kann auch alternativ eine Kontrastmittel-Mammographie erfolgen. Eine weitere Bildgebung der Brust, insbesondere im Falle einer



*Mammographie in 2 Ebenen mit duktalem Mammakarzinom G2 und auffälligen axillären Lymphknoten.*

blutigen Absonderung aus der Brustwarze, ist die Galaktographie. Diese Verfahren wollen wir im Folgenden erklären.

### **Ergänzende besondere Bildgebung der Brust**

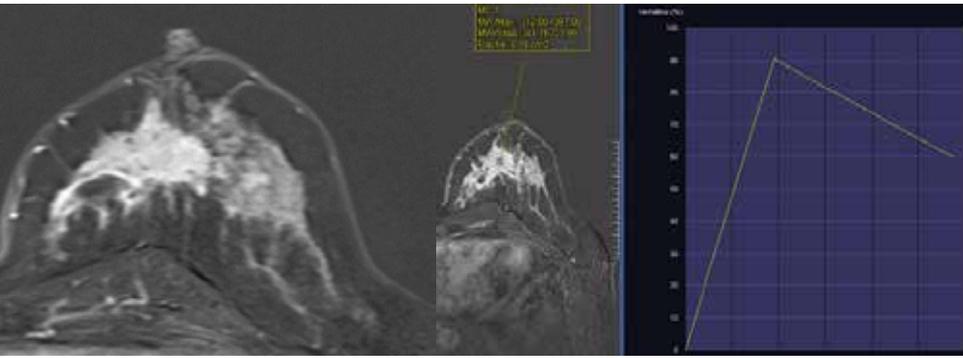
#### **Tomosynthese**

Bei der klassischen 2D-Mammographie wird die Brust lediglich in verschiedenen Ebenen geröntgt. Hierbei kann es insbesondere bei dichtem Brustdrüsenewebe zu Projektions- bzw. Überlagerungseffekten kommen, die vom betrachtenden Radiologen weiter eingeschätzt werden müssen. Im Gegensatz dazu wird bei der Tomosynthese eine Serie von praktisch überlagerungsfreien Röntgensichtaufnahmen, je nach Hersteller in einem Winkel von 15 bis 50 Grad, erzeugt, die eine dreidimensionale schichtweise Darstellung der Brust ermöglicht. Dadurch ist es möglich jede Schicht einzeln zu betrachten, um so Überlagerungen von Gewebestrukturen auszublenden und das Brustdrüsenewebe besser beurteilbar zu machen. Ebenso kann auch sehr feiner Mikrokalk besser beurteilt bzw. differenziert werden. Insgesamt können also durch diese Ergänzung zur Standardtechnik mehr Brustkrebskrankungen erkannt werden und falsch positive Befunde und Zweituntersuchungen reduziert werden. Dabei ist die Röntgendosis der beiden Methoden bei modernen Geräten annähernd ähnlich. Auch kann aus dem Datensatz der 3D-Tomosynthese ohne zusätzliche Röntgenstrahlung auf ein 2D-Bild rekonstruiert werden.

#### **Mamma MRT**

Bei der Mamma-MRT (Magnetresonanztomographie) erfolgt die Untersuchung in Bauchlage in einem in einer Röhre erzeugten starken Magnetfeld, also ohne Einsatz von Röntgenstrahlung. Nahezu immer wird zusätzlich auch ein Gadolinium-haltiges Kontrastmittel intravenös gespritzt, um tumoröse Veränderungen gegenüber dem normalen Brustdrüsenewebe abgrenzen zu können. Zudem kann durch Kontrastmittel die spezifische Morphologie und das teilweise charakteristische Kontrastmittelanreicherungsverhalten qualitativ eingestuft werden.





Mamma-MRT mit  
ausgedehntem  
Mammakarzinom G2  
und auffälliger  
Kontrastmitteldynamik.

Da durch den schwankenden Hormonspiegel im Rahmen des Monatszyklus die Durchblutung des Brustdrüsenorgans unterschiedlich stark ist und hierdurch die Beurteilbarkeit der Mamma-MRT bzw. die Detektion bösartiger Befunde deutlich erschwert sein kann, liegt der optimale Untersuchungszeitpunkt in der zweiten Woche nach Beginn der Periode. Auch etwaige Hormontherapien sollten im Regelfall vorher abgesetzt werden.

Insgesamt ist die Magnetresonanztomographie der Brust ein sehr genaues Verfahren mit einer hohen Sensitivität von über 90 %. Das bedeutet sie hat eine sehr gute Erkennungsrate für alle, also physiologische, gutartige und auch bösartige Brustveränderungen gleichermaßen. Im Gegensatz dazu sinkt bei der Mammographie die Erkennungsrate mit zunehmender Dichte der Brust stetig ab und kann gerade im sehr dichten Drüsenorgans eine Sensitivität von nur noch ca. 30–40 % aufweisen. In einem solchen Fall kann zumindest mit einem ergänzenden Brustultraschall die Sensitivität wieder deutlich angehoben werden. Die Spezifität der MRT, also die qualitative Differenzierbarkeit zwischen gutartigen und bösartigen Veränderungen in der Brust, liegt nach derzeitiger Studienlage mit 89–98 % ähnlich hoch wie für Mammographie und Ultraschall zusammen mit 95 bis 98 %. Mit Hilfe der Mamma-MRT können also auch kleinste Karzinome und Tumorstadien nachgewiesen werden. Dies jedoch unter der Voraussetzung einer erfahrenen Expertise des Radiologen hinsichtlich der Bildbeurteilung und nicht zuletzt auch einer guten technischen Bildqualität, die sich in Deutschland noch flächendeckend etablieren muss. Außerdem hat sich die Mamma-MRT zur Ausbreitungsdiagnostik bei gesichertem Brustkrebs bewährt. Hier insbesondere bei invasiv lobulärem Mammakarzinom, einer mammographisch teilweise nur sehr schwer diagnostizierbaren Unterart des Brustkrebses. Zudem zur Therapiekontrolle im Rahmen einer Chemotherapie oder bei CUP (Cancer of Unknown Primum)–Syndrom, d.h., wenn die Tumorklassifikation bei histologisch gesicherten Mammakarzinommetastasen unbekannt ist. Auch kann sie zur Unterscheidung von Narbengewebe und Tumorgewebe nach brusterhaltender Therapie, bei Patientinnen nach einer Brustvergrößerung mit Silikonimplantaten z.B. zum Nachweis eines Defektes oder einer bösartigen Veränderung eingesetzt werden.

## Galaktographie

Bei der Galaktographie wird nach Hautdesinfektion und oberflächlicher Hautbetäubung ein Milchgang der Brust mit einer sehr feinen Kanüle vorsichtig sondiert und vorsichtig geringe Mengen wasserlösliches, iodhaltiges Kontrastmittel injiziert, um nach Durchführung einer Mammographie das entsprechende Gangsystem beurteilen zu können. Die Indikation hierfür ist eine meist blutige, häufig einseitige Absonderung aus der Brustwarze, die überwiegend durch gutartige Veränderungen (z. B. Papillome) ausgelöst werden. In ca. 9 % liegt dem jedoch eine bösartige Erkrankung zugrunde. Erkennbar sind diese Läsionen durch Füllungsdefekte oder Gangabbrüche in den Milchgängen. Da durch die Galaktographie keine qualitative Aussage hinsichtlich der Dignität getroffen werden kann, besteht die Indikation zur gezielten operativen Entfernung des auffälligen Abschnitts des Milchgangsystems, also zur gezielten histologischen Abklärung. Hierzu wird präoperativ eine erneute Galaktographie des entsprechenden Milchganges unter Zumischung eines Farbstoffs (Patentblau) vorgenommen. Ergänzt wird dies meist auch um eine zusätzliche gezielte mammographische Drahtmarkierung des Befundes, die dem Operateur den Weg weist.

## Biopsiemethoden

Sollte sich im Rahmen der Diagnostik ein BIRADS 4 oder 5 Befund ergeben, bedarf dieser einer weiteren biopsischen Abklärung. Zur biopsischen Abklärung stehen die sonographisch gestützte Hochrasanzstanzbiopsie, die stereotaktisch bzw. tomosynthetisch gestützte Vakuumstanzbiopsie und die MRT gestützte Vakuumstanzbiopsie zur Verfügung. Grundsätzlich gilt, dass bei der Wahl der Biopsiemethode immer die gewählt werden sollte, in der die Läsion am besten sichtbar ist bzw. die mit den geringsten Risikofaktoren für die Patientin wie z. B. Nachblutung etc. verbunden ist. Somit wird bei sonographisch gut sichtbaren Herden die sonographische Stanzbiopsie als schonendste Methode favorisiert. Bei auffälligem Mikrokalk kommt dagegen meist die stereotaktisch bzw. tomosynthetisch gestützte Vakuumstanzbiopsie zur Anwendung. Sollte eine Läsion, z. B. aufgrund der geringen Größe, nur in der Mamma-MRT detektierbar sein, ist die MRT gestützte Vakuumstanzbiopsie indiziert. Ergibt sich dann nach Biopsie ein histologisch bösartiger bzw. als operationspflichtig eingestuft Befund, erfolgt anschließend eine Therapie durch die Gynäkologen. Früher wurden diagnostisch auffällige Befunde primär operiert. Dank der hier vorgestellten minimalinvasiven Methoden lassen sich heutzutage, aufgrund der vorherigen schonenden und gezielten histologischen Sicherung von unklaren oder suspekten Läsionen, unnötige Operationen vermeiden bzw. sehr patientenindividuelle Therapiekonzepte planen.

## Informationen

■ Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Ernst-Grube-Str. 40  
06120 Halle

Universitätsklinik und Poliklinik für  
Radiologie  
Prof. Dr. Dr. med.  
Walter Wohlgemuth  
Direktor der Universitätsklinik und  
Poliklinik für Radiologie  
OA Dr. med. Holger Zentgraf

Klinik für Gynäkologie  
Prof. Dr. med. Christoph Thomssen  
Direktor der Klinik für Gynäkologie  
www.medizin.uni-halle.de

Das interdisziplinäre Brustzentrum  
Halle am Universitätsklinikum Halle  
(Saale) wurde im Jahre 2004 als erstes  
Brustzentrum in den neuen Bundesländern  
durch die Deutsche Krebsgesellschaft  
und der Deutschen Gesellschaft für  
Senologie zertifiziert (Zertifizierungsrichtlinien).

■ Siemens Healthcare GmbH  
Diagnostic Imaging  
Lindenplatz 2  
20099 Hamburg  
www.siemens-healthineers.com

■ www.mamazone.de  
■ www.krebsinformationsdienst.de  
■ www.krebsgesellschaft.de

# Hormonrezeptor-positives/ HER2-negatives metastasiertes Mammakarzinom

## Einleitung

Metastasierter Brustkrebs ist heutzutage gut behandelbar, aber nicht heilbar. Das metastasierte endokrin-sensible, hormonrezeptorpositive Mammakarzinom kann durch den sequentiellen Einsatz verschiedener endokriner Therapien mit relativ wenigen Nebenwirkungen lange kontrolliert werden. Daher ist neben der Wirksamkeit der einzelnen Substanzen auch die Zahl der verfügbaren Therapieoptionen von Bedeutung. Mindestens 50 % der Patientinnen haben (ab dem ersten Auftreten von Metastasen) eine Lebenserwartung von mehr als 5 Jahren. Man hat dabei gelernt, dass nicht die Remission das Ziel der Behandlung ist, sondern vielmehr die Stabilisierung der Erkrankung, um die Lebensqualität der betroffenen Frauen lange auf möglichst hohem Niveau zu erhalten.

Brustkrebs ist überwiegend ein endokrin reguliertes Karzinom. Schon vor über 120 Jahren hatten der deutsche Chirurg Albert Schinzinger (Freiburg i. Brsg. 1827-1911) und der schottische Chirurg Sir George Thomas Beatson (Ceylon 1948 – Glasgow 1933) entdeckt, dass prämenopausale Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs durch die chirurgische Entfernung der Eierstöcke erfolgreich behandelt werden konnten. Schinzinger und Beatson gelten als die Väter der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms. Die Unterdrückung der Eierstockfunktion (chirurgisch oder medikamentös mittels GnRH-Agonisten) steht nach wie vor an erster Stelle in der Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms der jungen Frau.

## Endokrine und zielgerichtete Therapieoptionen

Die hormonelle Intervention ist somit die entscheidende Therapieoption beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom, die genutzt wird, bevor man eine meist nebenwirkungsreichere zytotoxische Chemotherapie einsetzt. Das Chemotherapiefreie Intervall beträgt dann häufig mehrere Jahre.

Wirkstoffe, die in die hormonelle Regulation des Mammakarzinoms eingreifen, sind Antiöstrogene (SERMs, z.B. Tamoxifen), SERDs (Östrogenrezeptor-degradierende Substanzen, z. B. Fulvestrant), Aromatasehemmer (AI; Östrogen-Depletion, z. B. Anastrozol, Exemestan, Letrozol). Grundlage

für die Wirkung endokriner Interventionen ist das Vorhandensein eines funktionierenden Östrogenrezeptors, der nach Bindung von  $17\beta$ -Östradiol mittels eines komplexen Systems an Ko-Proteinen entweder genomisch als Transkriptionsfaktor zur Induktion vieler Gene, insbesondere der Proliferation, führt oder über das Zellmembran-ständige G-Protein auch andere Signalkaskaden induziert.

Mit neuen zielgerichteten Substanzen kann der Effekt der rein endokrin wirkenden Substanzen relevant gesteigert und das Überleben der betroffenen Patientinnen verlängert werden. Sogenannte CDK4/6-Inhibitoren greifen direkt in den Zellzyklus ein, indem sie die Phosphorylierung des Zellzyklus-Motors Rb (Retinoblastom-Protein) hemmen und dabei mit der endokrinen Signalkaskade interagieren (Abbildung 1). Die doppelte Blockade der Proliferation durch simultane Hemmung des Östrogenrezeptor-Signalweges und des Zellzyklus selbst hat in mehreren Studien einen deutlichen klinischen Effekt gezeigt.

Andere wichtige Signalkaskaden werden über – auch als Rezeptortyrosinkinasen bezeichnete – Wachstumsfaktor-Rezeptoren wie EGF, HER2 oder IGF-1R aktiviert, die ihre Signale unter anderem über den Signalweg PI3K / AKT / mTOR weiterleiten und damit Zellzyklus, Proliferation, Zellstoffwechsel und Zellüberleben steuern. Manche dieser Proteine können durch Mutation ihrer Gene (des Bauplans) so verändert werden, dass sie diese Signale ungesteuert aussenden und zum unkontrollierten Zellwachstum führen.

Eingriffe in diese Signalkaskade, wie zum Beispiel die Hemmung der Signalproteine mTOR (mechanistic target of rapamycin) mit dem Hemmstoff (Inhibitor) Everolimus oder PI3K (Phosphatidylinositol-3-Kinase) mit dem Inhibitor Alpelisib (bei Nachweis einer Mutation des PIK3CA-Gens, des Bauplans für PI3K), können nachweislich die progressionsfreie Zeit in etwa verdoppeln.

Einen völlig anderen Weg nutzt man beim Einsatz von PARP-Inhibitoren (Olaparib, Talazoparib). Diese blockieren PARP (Poly(ADP-ribose)-Polymerase), eines der Enzyme des redundant angelegten DNA-Reparaturapparates der Zelle. Sie wirken insbesondere bei Ausfall weiterer Reparaturproteine, was bei Patientinnen mit vererbter BRCA-Mutation (sogenannte Keimbahnmutation) der Fall ist; daher



Prof. Dr. med.  
Christoph Thomssen

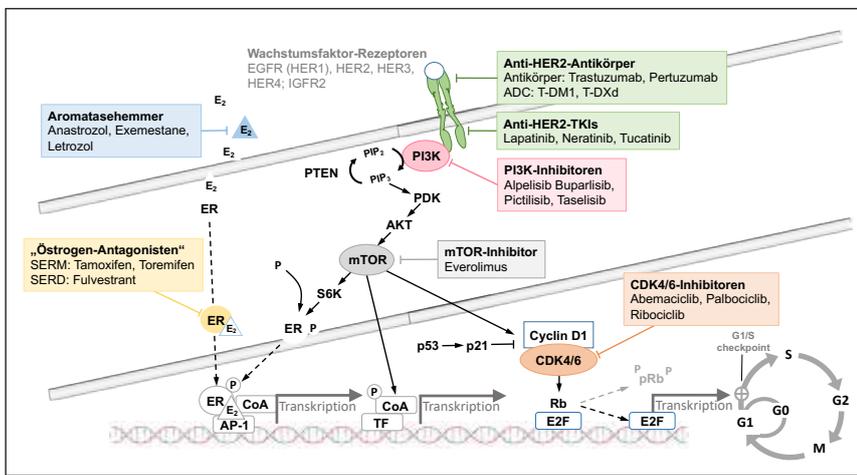


Abb. 1: Wichtige Signalwege, die bei der endokrinen Therapie ER-positiver/HER2-negativer metastasierter Karzinome genutzt werden. Im Zentrum steht der Östrogenrezeptor (ER) sowie die Signalkaskade PI3K-AKT-mTOR. Der Zyklus der Zellteilung wird über die Interaktion zwischen CDK4/6 (cyclin-dependent kinase) und dem Retinoblastom-Protein (Rb) gesteuert. Die Möglichkeiten, zielgerichtet mit der Zellregulation zu interagieren, sind in den farbigen Kästchen dargestellt.

werden diese Substanzen nur bei Nachweis einer solchen Mutation (gBRCA<sup>mut</sup>) eingesetzt.

## Vorgehensweise in der Praxis

### Diagnosesicherung

Bei Verdacht auf eine Metastasierung steht vor Therapiebeginn an erster Stelle die genaue Anamnese einschließlich der Erfassung des Beschwerdebildes, der körperlichen Untersuchung und der Abschätzung des Allgemeinzustands (ECOG, Karnofsky). Obligat ist auch ein subtiles Ganzkörper-Staging z. B. mittels Computertomographie von Thorax und Abdomen. Dann soll zunächst die Diagnose gesichert werden, indem man die suspekte Läsion durch Punktionsbiopsie einer histopathologischen Untersuchung zuführt und auch den Rezeptorstatus neu bestimmen lässt (ER, PgR, HER2 und Ki-67 sowie Mutationsanalyse auf PIK3CA und ggf. ESR1). Insbesondere bei Patientinnen, die z. B. adjuvant bereits mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt wurden, sollte auch eine Keimbahnanalyse auf eine BRCA-Mutation vorgenommen werden.

### Erstlinientherapie

Bei Hormonrezeptor-positiver Situation steht, abgesehen von akut lebensbedrohlichen Situationen (z. B. einer sog. viszeralen Krise), die endokrin-basierte Therapie an erster Stelle der Therapiesequenz. Dies gilt unabhängig von der Lokalisierung der Metastasen (viszeral oder ossär). Prämenopausale Patientinnen werden durch die Ovarsuppression mit GnRH-Agonisten (oder chirurgisch durch bilaterale Ovarektomie) in die postmenopausale Situation gebracht. Die Therapiesequenzen sind dann grundsätzlich ähnlich wie bei primär postmenopausalen Patientinnen (Abbildung 2).

In der Erstlinientherapie postmenopausaler Patientinnen mit hormonrezeptorpositiver Metastasierung war bisher der Einsatz eines Aromatasehemmers (Anastrozol, Exemestane, Letrozol) Standard. Inzwischen wurde konsistent gezeigt, dass sich mit der zusätzlichen Gabe eines CDK4/6-Inhibitors (Abemaciclib, Palbociclib, Ribociclib) die progressionsfreie Zeit von etwa 15,6 Monaten (Median) um fast 1 Jahr auf etwa 26,5 Monate verlängern lässt [Piezzo M et al. 2020]. Damit ver-

bunden auch eine erhöhte Ansprechrate und eine relevante Verlängerung der Zeit bis zum ersten Einsatz einer Chemotherapie. In einer gepoolten Analyse und einigen Einzelstudien konnte auch bereits eine signifikante Verlängerung des Überlebens um etwa 8 Monate durch die Kombination der endokrinen Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor gegenüber der endokrinen Therapie allein gezeigt werden (HR=0,76; p<0,001). Aufgrund der noch frühen Auswertung bleibt es unklar, ob dieser Vorteil ein Klasseneffekt ist oder nur für die Einzelsubstanzen Abemaciclib und Ribociclib gilt, für die in etwas größer angelegten Studien bereits ein signifikanter Überlebensbenefit gezeigt werden konnte [Piezzo M et al. 2020].

Bei der prämenopausalen Frau war bisher die ovarielle Suppression mittels eines GnRH-Agonisten (GnRH-a) in Kombination mit Tamoxifen der Standard in der Erstlinientherapie des metastasierten Mammakarzinoms. Mit den Daten einer aktuellen Studie (GnRH-a plus Tam/AI ± Ribociclib) wird belegt, dass der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren zusammen mit einer endokrinen Therapie auch bei prämenopausalen Patientinnen in der Erstlinientherapie hochwirksam ist und die progressionsfreie Zeit von 13 Monaten auf 23,8 Monate verlängern kann [Tripathy et al. 2018].

Alternativ kann statt eines Aromatasehemmers auch der hochwirksame SERD Fulvestrant eingesetzt werden. Für postmenopausale Frauen wurde in einer geplanten Subgruppenanalyse einer Studie gezeigt, dass bei Erstlinieneinsatz der Kombination Ribociclib mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant alleine die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens von 19,2 Mon. um 14,4 Monate auf im Median 33,6 Monate, und auch die des Gesamtüberlebens um etwa 8 Monate verlängert werden kann [Slamon DJ et al. 2020]. Im direkten Vergleich fand sich kein Wirkungsunterschied zwischen Fulvestrant und Aromatasehemmer in der Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor (Palbociclib) [Llombart-Cussac A et al. 2020]]

### Zweitlinientherapie

Für die Wahl der Systemtherapie nach Progression unter endokrin-basierter Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor müssen eine Reihe weiterer Parameter in Betracht gezogen werden:

- Dauer des Ansprechens unter endokrin-basierter Erstlinientherapie
- Medikation in der Erstlinientherapie
- Abschätzung der akuten Bedrohung durch die Progression
- gBRCA-Mutation (Blutuntersuchung)
- PIK3CA-Mutation (Analyse am Tumorgewebe, alternativ cfDNA im Plasma)

Bei endokrin sensitiven Tumoren (≥6 Monaten endokrin-basierte Erstlinientherapie) würde die Kombination des mTOR-Inhibitors Everolimus mit einer endokrinen Therapie – je nach Vorbehandlung Exemestane oder Fulvestrant – eine Therapieoption in

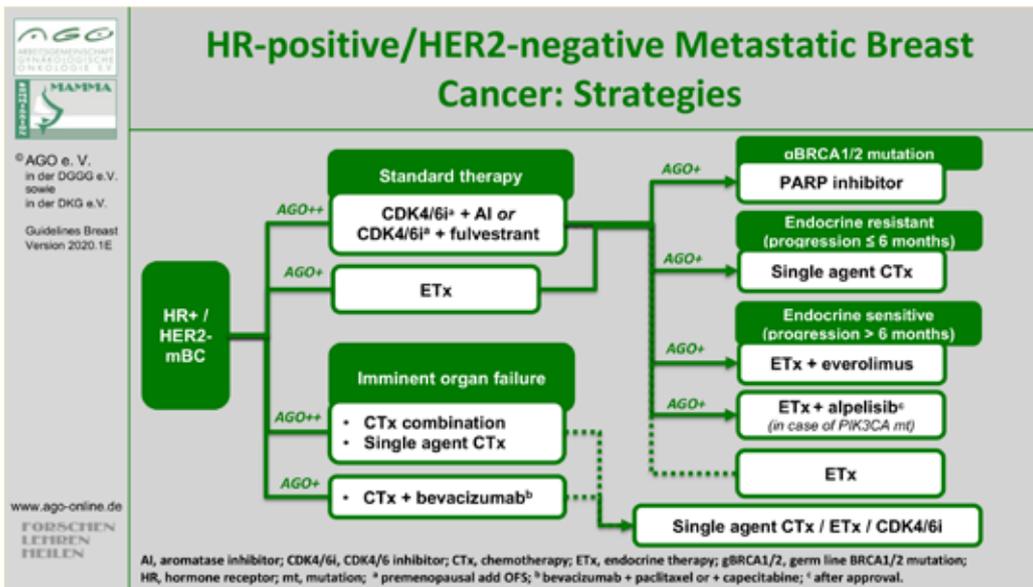


Abb. 2: Therapiealgorithmus bei ER-positivem / HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom: Prinzipielle Strategien in der ersten und zweiten Therapie-linie (with permission of Schneeweiss A et al., Breast Care 2020;15:DOI: 10.1159/000511925.) (Quelle: Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH)

dieser Situation sein. In Abhängigkeit von der Vortherapie kann auch die alleinige endokrine Zweitlinien-therapie mit Fulvestrant effektiv sein.

Bei Vorliegen einer PI3KCA-Mutation ist grundsätzlich der Einsatz PI3K-Inhibitors Alpelisib zusammen mit Fulvestrant eine weitere Option, die mit einer Verdoppelung der progressionfreien Zeit von 5,7 auf 11 Monate ähnlich effektiv ist wie die Kombination endokriner Therapien mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus [André F et al. 2019; Vernieri C et al. 2020]. Im Gegensatz zur amerikanischen FDA Zulassung hat die europäische Zulassungsbehörde EMA den Einsatz von Alpelisib allerdings für Situationen nach alleiniger endokriner Therapie beschränkt.

Bei endokrin-resistenten Tumoren (<6 Monate endokrin-basierte Erstlinien-therapie) sollte der Einsatz einer Chemotherapie diskutiert werden, bevorzugt wöchentlich Paclitaxel ggf. in Kombination mit dem gegen die Tumorgefäß-Bildung wirkenden VEGF-Antikörper Bevacizumab.

Bei Vorliegen einer Keimbahn-BRCA-Mutation ist der Einsatz eines PARP-Inhibitors (Olaparib, Talazoparib) eine zusätzliche und effektive Therapieoption, insbesondere bei Einsatz vor einer Chemotherapie [Robson ME et al. 2019; Litton JK et al. 2020].

### Zusätzliche Maßnahmen

Isolierte Progressionen, Frakturgefahr oder Schmerzen können eine gezielte Radiotherapie oder Operation notwendig machen; ohne dass ein verfrühtes Ändern der systemischen Therapie notwendig wird.

Bei Knochenmetastasen sollte immer eine osteoprotektive Therapie mit einem RANKL-Antikörper (Denosumab) oder Bisphosphonaten von Beginn an erfolgen und unabhängig vom Therapie-wechsel der Tumor-gerichteten Therapien fortgesetzt werden. Beide Substanzgruppen hemmen die Osteoklasten und verlängern damit den Eintritt skelettaler Ereignisse wie Metastasen-bedingte Schmerzen und Frakturen. Denosumab scheint dabei etwas effektiver zu sein, bei Bisphosphonaten kann die Applikation nach einer Induktionsphase mit monatlichen Intervallen auf dreimonatliche In-

tervalle reduziert werden. Der seltenen, aber gefürchteten Nebenwirkung einer Kieferosteonekrose muss durch aktives Monitoring und Management entgegen gewirkt werden.

Bei der endokrinen Therapie und gerade bei den neuen Substanzen kommt der supportiven Therapie eine besondere Rolle zu. Bei Einsatz von Aromatasehemmern sollte immer an eine Osteoporose-Prophylaxe gedacht werden, mindestens durch regelmäßige Vitamin D Gaben und ausreichende körperliche Aktivität. Auch müssen Allgemeinsymptome wie Hitzewallungen adressiert werden; gynäkologische Symptome wie vaginale Trockenheit können leicht durch Feuchtigkeits-steigernde (ggf. auch niedrige Dosen Östriol enthaltende) Cremes behoben werden. Bei Everolimus kommt prophylaktisch eine steroidhaltige Mundspüllösung zum Einsatz, um das Risiko einer Mukositis zu verringern.

Gerade bei endokrin-basierten Therapien muss eine regelmäßige Überprüfung der Therapieerträglichkeit, des Therapieeffektes und der Therapieadhärenz erfolgen, um rechtzeitig reagieren zu können. Je nach Dynamik werden drei- bis sechsmonatliche Schnittbilduntersuchungen (CT, MRT) empfohlen. Auch metastasierte Patientinnen müssen regelmäßig an die Notwendigkeit der konsequenten Einnahme ihrer oralen onkologischen Medikamente erinnert werden.

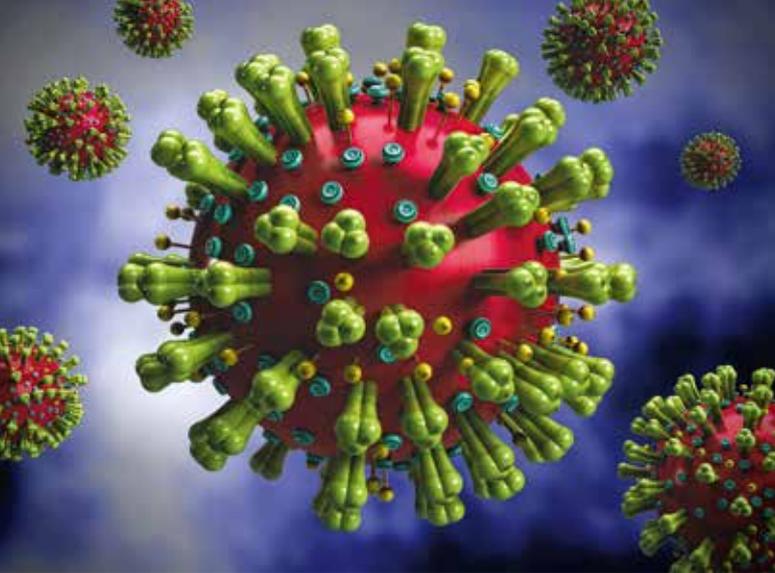
### Fazit

Das ER-positive/HER2-negative metastasierte Mammakarzinom ist nicht heilbar, aber lange gut behandelbar. Moderne medikamentöse Therapien können zu sehr langen Krankheitsstabilisierungen und auch zur Verlängerung der Überlebenszeit bei adäquater Lebensqualität führen. Bei Indikation zur endokrinen Therapie sollte immer die Wirkungsverstärkung durch Kombination mit einer zielgerichteten Substanz in Betracht gezogen werden. Durch gezielte supportive Therapiemaßnahmen kann die Lebensqualität und die Therapie-Adhärenz betroffener Patientinnen verbessert werden.

Literatur beim Verfasser

### Informationen

■ Prof. Dr. med. Christoph Thomssen  
Direktor der Universitätsklinik und Poliklinik für Gynäkologie  
Leitung interdisziplinäres Brustzentrum  
Universitätsklinikum Halle (Saale)  
Ernst-Grube-Str. 40  
06120 Halle  
www.medizin.uni-halle.de



# Coronavirus Disease 2019

## Digitale Konzepte zur Patientenversorgung

### **SARS-CoV2-Pandemie**

Die Corona-Pandemie hat weltweit die Gesundheitssysteme auf eine harte Probe gestellt. Die Zahlen infizierter, neuinfizierter, genesener und verstorbener Menschen stiegen im Frühjahr 2020 kontinuierlich an und obgleich sich die nationalen Systeme auf eine „neue Normalität“ mit Schutzmaßnahmen, wie regionalen Sperrstunden, Lockdowns, Test- und Quarantäne-Auflagen sowie Reisebeschränkungen und Maskenpflicht einstellten, sind derzeit wieder wachsende Zahlen zu verzeichnen.

Für die medizinische Bewältigung der Corona-Krise spielen unter anderem die Versorgungskapazitäten der Krankenhäuser, die Zahl von Beatmungsstationen und die Zahl der durchgeführten Corona-Tests eine wesentliche Rolle. Bedingt durch veränderte rechtliche Rahmenbedingungen sowie die Notwendigkeit zur Kontaktbeschränkung haben alternative medizinische Versorgungsangebote und Gesundheitstechnologien in der Pandemie eine Zunahme von Bedeutung und Akzeptanz erfahren – so auch die Telemedizin. Die in diesem Jahr starke Präsenz von Videosprechstunden mit Ärzten ist nur ein Beispiel dafür.



Dr. med. Martin Schultz

### **Medizinische Versorgung**

Die Versorgung von symptomatischen Patienten erfolgt derzeit je nach Schweregrad ambulant (85 %), stationär (14 %) oder mit intensivmedizinischer Betreuung (1 %) [1]. Dabei stehen für die therapeutische Versorgung der Patienten momentan je nach Symptomatik und Ausprägung verschiedene Strategien zur Verfügung, die der Behandlung der Virusinfektion, der Stabilisierung der Vitalfunktionen und der Vermeidung von Spätfolgen dienen. Die Bereitstellung der dafür notwendigen ambulanten und stationären sowie diagnostischen Kapazitäten stellte gerade zu Beginn der Pandemie eine große Herausforderung für das Gesundheitssystem dar. Basierend auf bekannten Nachweismethoden kamen verschiedene Testverfahren zum diagnostischen Einsatz (serologische Verfahren zum indirekten Nachweis von SARS-CoV-2-Antikörpern im



Christine Carius,  
Mag. rer. soc. oec.

Serum und der Erreger-Direktnachweis von SARS-CoV-2 aus Abstrichmaterial mittels RT-PCR).

Neben der medizinischen Versorgung der an Covid-19 erkrankten Menschen ist auch die Überwachung, Betreuung und Pflege von Patienten mit chronischen Vorerkrankungen von größter Relevanz. Hierbei handelt es sich um Patienten, die regelmäßige Kontakte zu ambulanten Pflegekräften haben, Praxen von Allgemein- und Fachärzten aufsuchen und die häufig in Kliniken und Krankenhäusern zur stationären Versorgung aufgenommen werden.

Insbesondere diese Patientenklientel kann von telemedizinischen Angeboten profitieren, da Patienten mit Vorerkrankungen häufiger ein höheres Risiko für einen schweren Covid-19-Krankheitsverlauf aufweisen.

### **Telemedizinische Konzepte**

Die Definition der Bundesärztekammer bietet eine passende Beschreibung für telemedizinische Produkte und Leistungen: „Telemedizin ist ein Sammelbegriff für verschiedenartige ärztliche Versorgungskonzepte, die als Gemeinsamkeit den prinzipiellen Ansatz aufweisen, dass medizinische Leistungen der Gesundheitsversorgung der Bevölkerung in den Bereichen Diagnostik, Therapie und Rehabilitation sowie bei der ärztlichen Entscheidungsberatung über räumliche Entfernungen (oder zeitlichen Versatz) hinweg erbracht werden. Hierbei werden Informations- und Kommunikationstechnologien eingesetzt.“ [2]

Noch vor Einführung der Digitalen Gesundheitsanwendungen (DiGA) gab es nur wenige telemedizinische Versorgungsangebote, die im Rahmen der Regelversorgung erbracht und finanziert wurden – so zum Beispiel die telemedizinische Funktionsanalyse eines implantierten Systems zur kardialen Resynchronisationstherapie [3].

Darüber hinaus wurden in den vergangenen Jahren eine Vielzahl neuer Versorgungskonzepte in Pilotprojekten, Selektivverträgen mit gesetzlichen und privaten Krankenversicherungen und im Rahmen von Forschungsvorhaben erprobt, die im Einzelnen und anwendungsfokussiert den Nachweis

eines medizinischen Patientennutzens und eines gesundheitsökonomischen Vorteils erbracht.

### **Nutzen der Telemedizin durch Dokumentations- und Kommunikationskomponenten**

Nach Definition der Bundesärztekammer ist ein entscheidendes Kriterium der Telemedizin die räumliche Trennung von Leistungserbringer und Patienten. Daraus ergibt sich im Rahmen der Pandemiebewältigung das wesentliche Ziel (Z), die Telemedizin präventiv zur Senkung des Infektionsrisikos durch Kontaktvermeidung (Z1) und epidemiologisch zu nutzen.

Weitere Versorgungsziele, die mittelbar durch telemedizinische Lösungen erreicht werden, sind die Überwachung von Vitalwerten, die Erhebung und Bewertung von Befunden, Symptomen und Statusinformationen zur Verlaufskontrolle und Diagnostik (Z2). Zudem können durch telemedizinische Software-Anwendungen Patienten gezielt, individuell und bedarfsgerecht informiert, zu medizinischen und gesundheitsfördernden Maßnahmen angeleitet und zur Wahrnehmung einer gesundheitlichen Eigenverantwortung motiviert und aktiviert werden (Z3).

Für den Einsatz telemedizinischer Anwendungen im Rahmen der weltweiten Corona-Infektionswelle werden unterschiedliche Kriterien differenziert: gesund oder krank, Höhe des Risikos für einen schweren Krankheitsverlauf, positiver oder negativer Corona-Test.

Folgende vier Gruppen (G) ließen sich so betrachten: Menschen in der gesunden Bevölkerung (G1), Patienten mit Vorerkrankungen und geringem Risiko für einen schweren Verlauf einer Covid-19-Erkrankung (G2), Patienten mit Vorerkrankungen und höherem Risiko für einen schweren Verlauf einer Covid-19-Erkrankung (G3) und Patienten mit positivem Corona-Testergebnis (G4).

Die telemedizinischen Anwendungen lassen sich nach Art, Form und Zweck der in der Anwendung jeweils erhobenen und verarbeiteten Daten differenzieren. So können Anwendungen, die eine automatisierte Überwachung von physiologischen Parametern über körpernahe oder implantierte Sensoren ermöglichen, unter dem Begriff des Telemonitoring (A1) zusammengefasst werden.

Anwendungen, die dem manuellen Erfassen von Vitalparametern sowie von Symptomen, Befunden und dem aktuellen Befinden dienen, werden hier mit dem Begriff Symptomtagebuch (A2) umschrieben. Beide Anwendungen (Telemonitoring, Symptomtagebuch) richten sich eher an Patienten, die dem Leistungserbringer bekannt sind. Ein ergänzendes Angebot stellen die Televisiten (A3) dar. Hierbei wendet sich der Patient an einen medizinischen Dienstleister und lässt sich im Rahmen einer Telefon- oder Videosprechstunde beraten und ggf. Medikamente verschreiben. Ein Fokus der Televisiten liegt dabei auf häufig auftretenden Akuterkrankungen.

Im Rahmen der Telediagnostik (A4) befunden Leistungserbringer medizinische Messdaten, die vom Patienten Ereignis- und Symptomgetriggert punktuell erhoben werden. Der Patient nutzt hierfür mobile Medizingeräte um beispielsweise Elektrokardiogramme aufzuzeichnen oder Smartphone-Kameras, um Hautveränderungen abzubilden. Die Daten werden dann an den telemedizinischen Leistungserbringer zur Auswertung und Befundung übermittelt. Viele der Patienten befinden sich bereits in ärztlicher Behandlung, sind aufgeklärt und benötigen lediglich eine spezifische Beratung.

Eine weitere Anwendung, die Teletherapie (A5), dient mit einem begrenzten Spektrum an telemedizinisch überwachten Maßnahmen der Unterstützung des Patienten im Genesungsprozess. Eine Verlagerung stationärer oder ambulanter Versorgung in die Häuslichkeit des Patienten stellt hierbei den wesentlichen Vorteil dar. Beispielhaft sind in diesem Zusammenhang DiGA-Leistungen zur Therapie von Tinnitus oder von Angststörungen zu nennen, die nach positivem Abschluss

der Bewertung durch das BfArM als Regelleistung angeboten werden.

Die Funktionskontrolle (A6) telemedizinischer Implantat-/CRT-Systeme dient (ICD-/CRT-Systeme) unter anderem der Gewährleistung einer hochzuverlässigen Behandlung. Diese Leistung ist Teil der Regelversorgung.

Weiterhin werden telemedizinische Anwendungen angeboten, die den Zweck der Information und Kompetenzvermittlung (A7) verfolgen. Dem Patienten werden gesundheitsbezogene Informationen zur Verfügung gestellt, um die Verinnerlichung von medizinischem Wissen und gesundheitsfördernder Lebensweise sowie die individuelle Motivation zu unterstützen. Kompetenzvermittelnde Anwendungen werden insbesondere häufig mit teletherapeutischen Anwendungen (A6) sowie Telemonitoring- (A1) und Symptomtagebuch-Anwendungen (A2) kombiniert angeboten.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die telemedizinischen Anwendungen (A) mit Bezug zu den genannten Versorgungszielen (Z) und den definierten Personen- und Patientengruppen.

### **Anwendungsbeispiele aus der Praxis**

#### **teamply myCare Companion**

Der teamply myCare Companion wurde ursprünglich zur Betreuung von Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, respiratorischen oder metabolischen Erkrankungen entwickelt. Er unterstützt damit medizinisches Personal in der Überwachung des Gesundheitszustands von Personen in deren häuslicher Umgebung und ermöglicht eine gezielte Intervention bei Personen mit entsprechendem Bedarf. Die Patienten, die zum Beispiel aufgrund einer Corona-Infektion in Quarantäne sind, notieren ihre Messwerte (Sauerstoffgehalt im Blut und Körpertemperatur), ihre Symptome und beantworten Fragen zum aktuellen Befinden in einer Smartphone-App oder in einem Webbrowser. Die Daten werden über einen Datenserver sicher übertragen. Medizinisches Personal kann aufgrund der übermittelten Daten zuverlässig die Patienten identifizieren, deren Messwerte oder Symptome sich auffällig verschlechtert haben und die Betroffenen informieren bzw. kontaktieren. Zu jedem Patienten können individuelle Grenzwerte bestimmt, Termine und Aufgaben geplant und ergänzende Dokumente elektronisch abgelegt werden. Die App ermöglicht auch die Bestätigung von Nachrichten des medizinischen Personals. Jede Kommunikation und alle Daten werden nachvollziehbar gespeichert (s. Abb. 1).

#### **TeleReha**

Mit der Methode EvoCare® wird eine gemeinschaftliche telemedizinische Versorgung von Patienten in ihrer häuslichen Umgebung durch verschiedene Zentren und Kliniken möglich gemacht. Die Behandlung der Patienten wird durch den Einsatz von moderner Technik unterstützt und erfolgt je nach Therapieprogramm in einem direkten interaktiven oder in einem zeitlich asynchronen Modus. Hierbei kommen verschiedene Anwendungen in den Indikationen Orthopädie, Innere Medizin und Neurologie (Telemonitoring von Vitalparametern, Televisite zum direkten Austausch mit dem Therapeuten, Teletherapie zur

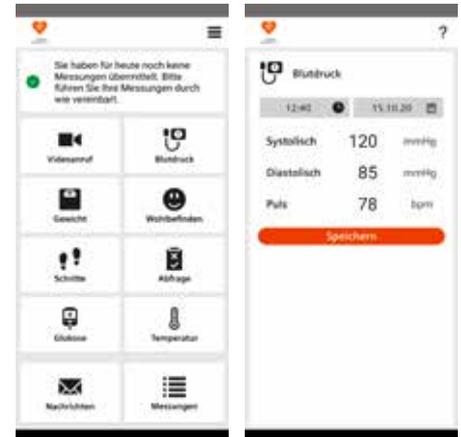


Abbildung 1: Smartphone-App und myCare companion (Siemens Healthineers)

Ziele	Kontaktvermeidung und Risikosenkung (Z1)	Verlaufs- und Symptomkontrolle (Z2)	Information und Kompetenzvermittlung (Z3)
Gruppen			
Gesunde Bevölkerung (G1)	A3 Televisite	A2 Symptomtagebuch, z. B. für Angestellte mit einem erhöhten Kontaktrisiko [6][7] A3 Televisite	A3 Televisite A7 Information, z. B. Corona-Warn-App [8]
Patienten ohne besonderes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf (G2)	A2 Symptomtagebuch A3 Televisite, z.B. Telefon- oder Videosprechstunde mit einem Facharzt, evtl. mit Verschreibung von Medikamenten und Krankschreibung [9][10][11][12][13][14] A4 Telediagnostik A5 Teletherapie	A2 Symptomtagebuch A3 Televisite A4 Telediagnostik, z.B. fachspezifische Angebote, wie dermatologische Fragestellungen [15] A5 Teletherapie, z. B. nach einem orthopädischen Eingriff [16] oder digitale Gesundheitsanwendungen für die Tinnitus-therapie [4]	A3 Televisite A5 Teletherapie, z.B. Informationen und Therapieanleitung bei Angststörungen [5] A7 Information und Kompetenzvermittlung
Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf (G3)	A1 Telemonitoring A2 Symptomtagebuch A3 Televisite, z. B. Beratung von „verschobenen“ Patienten, deren TAVI-OP sich aufgrund der Corona-Situation verschiebt [17] A4 Telediagnostik, z. B. Corona-Beratung, Schnelltest, Antikörpertest [10][18] A5 Teletherapie A6 Funktionskontrolle	A1 Telemonitoring, z. B. Telemonitoring der Beatmungsdaten [19][20] A2 Symptomtagebuch, z. B. Dokumentation für Patienten mit COPD oder Herzinsuffizienz [21][22] A3 Televisite A4 Telediagnostik A5 Teletherapie A6 Funktionskontrolle, z. B. Nachsorge von Patienten mit Herzrhythmusimplantaten [23]	A3 Televisite A5 Teletherapie, z. B. Telerehabilitation nach Schlaganfall [16] A6 Funktionskontrolle A7 Information und Kompetenzvermittlung
Patienten mit positivem Corona-Test (G4)	A1 Telemonitoring A2 Symptomtagebuch z. B. mit dem digitalen Symptomfragebogen [24] A3 Televisite A4 Telediagnostik A5 Teletherapie	A1 Telemonitoring, z.B. durch Überwachung von Vitalparametern und Messwerten [25][26] A2 Symptomtagebuch A3 Televisite A4 Telediagnostik A5 Teletherapie	A3 Televisite A5 Teletherapie A7 Information und Kompetenzvermittlung, z. B. durch Informierung zu Risiken und Symptommanagement [10][21][27]

*Tabelle 1: Telemedizinische Anwendungen (Beispiele)*

Therapiedurchführung zu Hause, Telerehabilitation poststationär und Tele-Coaching zur Compliance und Adherence-Förderung) zum Einsatz. Die EvoCare®-Methode ist regelhaft erstattungsfähig und ist eine eHealth-Leistung von und für Gesundheitseinrichtungen.

### **Gesetzliche und technische Voraussetzungen**

Mit der Schaffung von gesetzlichen Grundlagen über beispielsweise das Digitale-Versorgung-Gesetz, die Digitale-Gesundheitsanwendungen-Verordnung (DiGAV) oder die Neufassung des § 7 Abs. 4 (Fernbehandlung) in der (Muster-)Berufsordnung für Ärzte (MBO-Ä) wurden unter anderem auch Voraussetzungen für die Umsetzung telemedizinischer Leistungen in der Praxis geschaffen. So bestehen Bundesländer-spezifische Förderangebote, die die Einrichtung der technischen Infrastruktur für die Durchführung von Televisiten und -konsilen und die Weiterbildung von Personal im Bereich der Telemedizin insbesondere für niedergelassene Ärzte finanziell unterstützen. Bundesweit werden mit dem Krankenhauszukunftsgesetz (KHZG) ca. 3 Milliarden Euro (zzgl. 1,3 Milliarden Euro durch Kofinanzierung durch Krankenhausträger und Länder) bereitgestellt, die unter anderem für den Aufbau und die Erweiterung von sektorenübergreifenden telemedizinischen Netzwerkstrukturen genutzt werden können. Leistungserbringer können aktuell Videosprechstunden, Telekonsile (z. B. zwischen Vertrags- und Krankenhausärzten), Funktionskontrollen und Teletherapien telemedizinisch erbringen und abrechnen. Eine Regelvergütung von Telemonitoring-Leistungen ist aktuell nicht möglich – die bisherigen Anbieter am Markt nutzen zur

Leistungsvergütung Verträge zur Besonderen Versorgung nach § 140a SGB V mit Kostenträgern oder Selbstzahlerangebote.

Für das arztseitige Angebot und die patienten-seitige Nutzung von telemedizinischen Versorgungsleistungen sind je nach Produkt und Anwendung zum Teil die Erfüllung von infrastrukturellen und organisatorischen Voraussetzungen erforderlich. Je nach technischer Umsetzung sind für den Austausch von digitalen Daten zwischen den am Behandlungsprozess beteiligten Ärzten und Kliniken Schnittstellen bei den medizinischen Informationssystemen zu schaffen. Grundsätzlich ist laut DVG vorgesehen, eine Anbindung jeglicher Praxis-, Apotheken- und Kliniksysteme an die Telematik-Infrastruktur (TI) bis zum 1. Januar 2021 vorzunehmen. Die Rolle eines technischen Mittlers können hierbei spezielle eHealth-Plattformen erfüllen.

In der Corona-Pandemie ist das Potenzial der Telemedizin für unser Gesundheitswesen für viele deutlicher geworden und spiegelt sich in einer höheren Akzeptanz telemedizinischer Angebote sowohl seitens der Leistungserbringer als auch der Patienten wider. Für das kommende Jahr wäre zu erwarten, dass sich auf Basis der positiven Erfahrungen, der angepassten Vergütungsmodelle und der finanziellen Anreize die Zahl der Telemedizin-Angebote erhöhen und auch das Spektrum der Anwendungen breiter wird. Die dafür notwendigen technischen Lösungen sind bereits verfügbar. Für Kliniken und Praxen werden für die Einführung und Erweiterung eigener telemedizinischer Angebote weiterhin der Patient, die medizinische Fachkompetenz und effiziente und sichere Behandlungsprozesse im Mittelpunkt stehen.

*Literatur beim Verfasser*

## Informationen

■ **Dr. med. Martin Schultz**  
Christine Carius, Mag. rer. soc. oec.  
telmedicon GmbH  
Beethovenstr. 6  
32545 Bad Oeynhausen  
www.telmedicon.de

■ **EvoCare Holding AG**  
Siemensstr. 3  
90766 Fürth  
www.evocare.de

■ **Siemens Healthineers**  
Pressekontakt Jeannette Daschner  
Karlheinz-Kaske-Str. 5  
91052 Erlangen  
www.siemens-healthineers.com



Mehr Informationen zum Krankenhauszukunftsgesetz unter  
www.siemens-healthineers.com/khzhg

# Immunsuppression nach Organtransplantation

Immunsuppressiva unterdrücken die Abwehrreaktion des körpereigenen Immunsystems und sind somit lebensrettende und Organ-erhaltende Wirkstoffe, die der Patient nach der Transplantation zwingend und dauerhaft benötigt. Ein gesundes Immunsystem erkennt nicht nur bösartig veränderte Zellen und pathogene Keime wie Viren und Bakterien, die es zu bekämpfen gilt, sondern das Immunsystem reagiert auch auf körperfremde Gewebe mit einer spezifischen Immunantwort. Bei Transplantaten führt diese grundsätzlich wichtige Maßnahme des Immunsystems zu Abstoßungsreaktionen. Erfolgt keine medikamentöse Immunsuppression wird das neue Organ vom Körper nicht angenommen. Das bedeutet für den Patienten ein Transplantatversagen, was nicht mit dem Leben vereinbar ist.



## Einleitung

Aufgrund seiner hohen Effektivität ist das Immunsuppressivum „Tacrolimus“ das weltweit am häufigsten standardmäßig eingesetzte immunsuppressive Medikament nach Organtransplantation.

Tacrolimus ist ein Wirkstoff mit einer engen therapeutischen Breite. Das bedeutet, eine nur etwas zu hohe oder zu niedrige Konzentration des Medikaments im Blut des Patienten kann zu einer unerwünschten Wirkung wie einer Infektion oder zu einer folgenschweren Abstoßung des Transplantats führen. Daher wird die Blutkonzentration von Tacrolimus regelmäßig gemessen, um die Dosierung anhand eines definierten Zielwertes für die Blutkonzentration vorzunehmen. Diese Überwachung der Blutkonzentration der Immunsuppressiva erfolgt in der Regel durch einen erfahrenen Transplantationsmediziner.

Aktuelle Studienresultate und moderne diagnostische Möglichkeiten haben in vielen großen Transplantationszentren das Prinzip der „personalisierten Medizin“ (eine für jeden Patienten individuell angepasste immunsuppressive Therapie) durchgesetzt.

Dabei wird nicht dogmatisch an einer lange etablierten Standardtherapie festgehalten, sondern die dringend erforderlichen Immunsuppressiva werden individuell und nach dem Bedarf des jeweiligen Patienten verordnet.

## Individualisierte Therapie

### Originalpräparat oder Generikum?

In einem spezialisierten Fachzentrum ist die Betreuung durch Mediziner mit besonderer Expertise gewährleistet. Grundsätzlich obliegt die Verordnung der immunsuppressiven Therapie dem erfahrenen Transplantationsmediziner. Dabei entscheidet der Spezialist, ob ein sog. „Originalpräparat“ mit Patentschutzzeit oder ein ebenso wirksames –

jedoch für das Solidarsystem wesentlich kostengünstigeres – „Generikum“ verordnet wird.

Als Generikum wird ein Präparat bezeichnet, das den gleichen Wirkstoff wie das Originalmedikament enthält und vergleichbare pharmakokinetische Eigenschaften (Freisetzung und Aufnahme des Wirkstoffs in den Blutkreislauf und seiner Verstoffwechslung) besitzt, die innerhalb des von der Europäischen Medikamentenbehörde festgelegten vorgegebenen Bereichs (sog. Konfidenzintervall) zum Originalpräparat vergleichbar (bioäquivalent) sein müssen.

Zusatzstoffe und das Aussehen des Produkts (Farbe, Form) können unterschiedlich sein. Ein generisches Medikament unterliegt in der Herstellung den gleichen strengen Qualitätsrichtlinien wie das Originalmedikament.

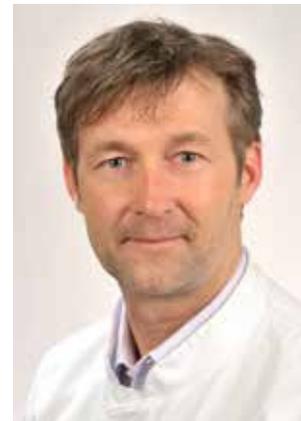
Vor einer jeden medikamentösen Umstellung sollte der Patient über den Nutzen und die Risiken aufgeklärt werden und sein Einverständnis erteilen.

Nach der Umstellung auf die neue Therapie muss der Patient längerfristig regelmäßig überwacht werden (mindestens 14 Tage).

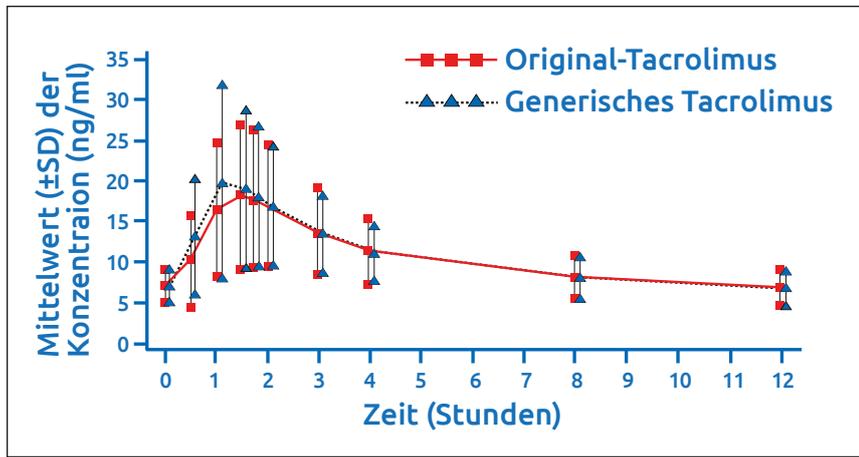
Kontrolliert werden neben der Organfunktion die Blutkonzentration des neuen Immunsuppressivums und mögliche medikamentöse Wechsel- oder Nebenwirkungen. Dieses Vorgehen wird empfohlen für eine Umstellung entweder auf ein Präparat einer anderen Substanzklasse, auf ein generisches Präparat oder auf ein Präparat mit einer anderen Formulierung des Wirkstoffs.

Mögliche medizinische Gründe für einen Austausch oder eine Anpassung der Medikamente nach Transplantation:

1. Vermeidung von Nebenwirkungen
2. Risiken für den Patienten aufgrund von Vorerkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Bluthochdruck oder Tumorerkrankungen)
3. Veränderung der Lebensgewohnheiten
4. Mangelnde Therapietreue (Adhärenz)
5. Neue Erkenntnisse aus klinischen Studien (Verlängerung des Langzeitüberlebens)



Privatdozent  
Dr. med. Markus J. Barten



Zeit- / Konzentrations-Profile für Hexal-Tacrolimus und Original-Tacrolimus

Nach Ablauf der Patentschutzzeit des Originalproduktes, wurde eine Diskussion zwischen Krankenkassen und Transplantationsmedizinern geführt, ob sich eine Umstellung von Original-Tacrolimus auf ein kostengünstigeres generisches Präparat auch im Sinne betroffener Patienten anbietet.

Trotz des Aufrufs der Transplantationsmediziner zur Änderung der Zulassung gegenüber generischen Immunsuppressiva wurde diese beibehalten. So gilt weiterhin, dass Studien an Patienten nach Organtransplantation mit klinischen Endpunkten (z. B. die Rate der Transplantatabstoßung oder die Nierenfunktion) wie sie für die Zulassung der Originalmedikamente notwendig waren für generische Immunsuppressiva nicht durchgeführt werden müssen. Daher wurden und werden für die Zulassung der meisten generischen Immunsuppressiva nur Bioäquivalenzstudien an gesunden Probanden unter standardisierten Einnahmebedingungen durchgeführt. Aus der somit gewonnenen Pharmakokinetik der generischen Immunsuppressiva wird auf ein vergleichbares klinisches Profil mit dem Originalmedikament geschlossen.

Jedoch können die Ergebnisse von gesunden Probanden nicht ohne Einschränkung auf transplantierte Patienten mit abweichender Demographie, mit Begleiterkrankungen und vielfältiger Begleitmedikation übertragen werden. Deshalb sind klinische Daten von Organtransplantierten aus randomisierten Studien, sowie aus Kohorten- oder Beobachtungsstudien für generische Medikamente von großer Bedeutung.

### Wissenschaftliche Studien und Studiendesign

Glücklicherweise wurden von einigen pharmazeutischen Unternehmen in den letzten Jahren Studien für generisches Tacrolimus an Organtransplantierten durchgeführt. Sehr eindrucksvoll ist die Datenlage für das generische Tacrolimus von Hexal (TAC-H), denn das Sicherheitsprofil wurde an mehr als 3000 Patienten in über 30 Studien belegt.

Das wichtigste Studiendesign zur Bestimmung der Bioäquivalenz zweier unterschiedlicher Präparate sind sog. Überkreuzstudien („Cross-over“ Studien), bei denen jeder Patient für eine vorgegebene

Zeitspanne, z. B. für 14 Tage, zum einen das Originalpräparat und zum anderen für dieselbe Zeitspanne das generische Präparat erhält. Am Ende der jeweiligen Zeitspanne wird über 12 Stunden nach Einnahme des Medikamentes zu mehreren Zeitpunkten die Blutkonzentration analysiert und u.a. die minimale (C<sub>0</sub>) als auch die maximale Blutkonzentration (C<sub>max</sub>) ermittelt.

In einer solchen multizentrischen „Cross-over“ Studie wurde an klinisch stabilen Nierentransplantierten die Bioverfügbarkeit von TAC-H gegenüber dem Original-Tacrolimus bestimmt. Es zeigte sich eine vergleichbare Bioverfügbarkeit zwischen den beiden Präparaten gemessen an den Blutwerten wie C<sub>max</sub> und C<sub>0h</sub>, was die strengen Anforderungen der Europäischen Medikamentenbehörde erfüllt (s. Grafik links).

Natürlich kann man aus einer vergleichbaren Bioverfügbarkeit noch nicht auf einen vergleichbaren guten Effekt zwischen Original-Immunsuppressivum und generischem Immunsuppressivum schließen. Zudem werden die Bioäquivalenzstudien bei stabilen Langzeittransplantierten mit geringem Risiko einer Abstoßung durchgeführt.

Daher sind zur Bestimmung der Effektivität eines generischen Tacrolimus Präparates im Vergleich zu dem Original-Präparat Studien wichtig, in denen das Generikum seit der Transplantation eingesetzt wird (sog. de novo Studie).

In einer solchen de novo Studie war das Überleben 6 Monate nach Nierentransplantation von Patienten, die seit Transplantation mit TAC-H therapiert wurden, und das Auftreten von Abstoßungen sowie von unerwünschten Ereignissen vergleichbar niedrig wie die Vergleichsgruppe von Patienten, die mit Original-Tacrolimus therapiert wurden.

Auch in anderen de novo Studien mit Nierentransplantierten konnte eine vergleichbar geringe Inzidenz an Abstoßungen zwischen TAC-H und Original-Tacrolimus nachgewiesen werden.

In diesem Zusammenhang ist eine amerikanische de novo Studie hervorzuheben, die zeigt, dass der Einsatz von generischem Tacrolimus wissenschaftlichen Erkenntnissen genügt. So wurden über 200 sensibilisierte Risikopatienten (Nachweis von Antikörpern gegen den Spender) mit hoher Gefahr einer Abstoßung nach Nierentransplantation mit TAC-H therapiert. Auch in dieser Studie zeigte sich eine vergleichbare gute Effektivität von TAC-H; bekannt aus Studien mit sensibilisierten Risikopatienten mit Original-Tacrolimus. Zudem bestätigte sich, dass Patienten mit einer zu geringen Tacrolimus-Blutkonzentration signifikant häufiger Biopsie gesicherte Abstoßungen hatten.

Weiterhin wurde diskutiert, ob sich durch die vermehrten Messungen der Blutkonzentrationen zur Dosisanpassung die Kostenersparnis der Generika relativieren könnte.

Dazu wurden in einer prospektiven Beobachtungsstudie Nierentransplantierte von Original-Tacrolimus auf TAC-H umgestellt. Analysiert wurden die Daten zur täglichen Medikamentendosis und zum gemessenen Tacrolimus-Talspiegel (C<sub>0</sub>-Wert)



über sechs Monate vor der Umstellung (Kontrolle) und zum Zeitpunkt der Umstellung.

Sowohl die Tacrolimus Tagesdosis als auch die Tacrolimus-Talspiegel waren zwischen dem Original-Tacrolimus und dem generischen TAC-H vergleichbar. Des Weiteren traten keine Abstoßungen auf. Etwa 20 % der Patienten benötigten nach Umstellung auf TAC-H eine Dosisanpassung, im Vergleich zu 7 % der Patienten mit dem Original-Tacrolimus. Dennoch waren die Kosten pro Patient und Monat für TAC-H um 8 % niedriger als im Vergleich zu den Kosten des Original-Tacrolimus.

In einer anderen Umstellungsstudie an Nierentransplantierten von Original-Tacrolimus auf das generische TAC-H bestätigte sich die vergleichbare Bioverfügbarkeit zwischen den beiden Tacrolimus Präparaten. Zudem blieb die Nierenfunktion nach dem Wechsel auf das generische Tacrolimus konstant. Obwohl die Dosis des Generikums häufiger zur Anpassung der Tacrolimus Blutkonzentration erhöht wurde, waren die täglichen Kosten trotz der zusätzlichen Blutanalysen sogar um 23 % geringer für das TAC-H gegenüber den täglichen Kosten für das Original-Tacrolimus.

### **Ein wichtiger Aspekt: Patienten-Adhärenz**

Die Einführung von Generika eröffnet neben einer Kostenersparnis zudem die Möglichkeit die Adhärenz des Patienten zu verbessern.

Es ist bekannt, dass die Adhärenz in Bezug auf die Einnahme der Immunsuppressiva besser ist, wenn das Schema der Einnahme sich für den Patienten einfacher gestaltet, denn es besteht eine Korrelation zwischen der Dosierungsfrequenz und der Adhärenz in der Einnahme der Immunsuppressiva. So zeigte sich in einer Studie an Nierentransplantierten, dass Patienten mit einer höheren Dosis eines Immunsuppressivums eine geringere Adhärenz aufzeigten als vergleichsweise Patienten mit einer niedrigen Dosierung.

Im Gegensatz zu Original-Tacrolimus, das nur in drei Dosierungen (0,5mg; 1mg und 5mg) vorhanden ist, gibt es Generikum-Tacrolimus Präparate wie z. B. TAC-H mit fünf verschiedenen Wirkungsstärkungen (0,5mg; 0,75mg; 1,0mg; 2,0mg und 5mg). Bei einer erforderlichen Tagesdosis von 4 mg müsste der Patient von dem Original-Tacrolimus 4 Kapseln und im Vergleich dazu von dem Generikum-Tacrolimus nur 2 Kapseln einnehmen.

Bei der Vielzahl der Kapseln kann es möglicherweise zum Vergessen der Einnahme kommen oder es entsteht ein „Überdruß“ beim Patienten, weshalb Kapseln gerade von transplantierten Jugendlichen, den Patienten mit dem höchsten Risiko der Nicht-Adhärenz, bewusst nicht eingenommen werden.

Ein interessanter Ansatz ist es, die einzelnen Wirkungsstärken farblich zu unterscheiden, wie es bei einem Generikum angeboten wird. Eine farbliche Differenzierung vereinfacht die Einnahme und vermindert die Gefahr der Verwechslung der Dosierungen, welches das Risiko einer Unter- oder Über-

dosierung reduziert. Daher können gerade nicht-adhärente Patienten und Patienten mit Verdacht auf Nicht-Adhärenz von einer Therapie mit generischen Tacrolimus Präparaten profitieren.

In einer eigenen Studie an 48 Herztransplantierten in unserer Klinik konnten wir zeigen, dass Patienten, die theoretisch mit TAC-H behandelt worden wären, im Studienzeitraum ca. 20 % weniger Tabletten eingenommen hätten als beim Originalprodukt. Zudem hätte dies, angenommen für eine N3 Packung (Gesamttagesdosis x Anzahl der Verschreibungen), zu einer jährlichen Kostenersparnis von über 500.000 € im Jahr für 341 Verschreibungen geführt.

### **Fazit**

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wegen der engen therapeutischen Breite von Tacrolimus eine individuelle Einstellung und Kontrolle der Blutkonzentration bei jedem Patienten erforderlich ist. Daher fordern erfahrene Transplantationsmediziner, dass bei einer Umstellung von Original-Tacrolimus auf ein anderes Tacrolimus-Präparat Regeln eingehalten werden müssen.

Die Entscheidung zur Umstellung sollte immer vorher mit dem Patienten besprochen werden, damit der Patient die Vorzüge des neuen Präparates versteht und auch selbst auf die Einnahme des verschriebenen Medikaments achtet.

Eine sorgfältige Einstellung der Tacrolimus Dosis sollte bei jeder Umstellung eines Patienten vom Original-Tacrolimus auf ein anderes Tacrolimus Präparat erfolgen.

Eine unkontrollierte Umstellung von einem generischen Tacrolimus-Präparat auf ein beliebiges bioäquivalentes generisches Tacrolimus stellt ein inakzeptables Risiko dar, weil verschiedene Generika untereinander durchaus größere Abweichungen im vorgeschriebenen Konfidenzintervall aufweisen können.

Grundsätzlich muss die Entscheidung für ein immunsuppressives Medikament vom behandelnden Transplantationsmediziner und keinesfalls vom Apotheker getroffen werden.

Wenn diese Regeln eingehalten werden, dann zeigt die derzeitige Datenlage, dass der Einsatz eines generischen Tacrolimus Präparates ohne Risiko auch direkt nach der Transplantation möglich ist. Das gilt besonders für TAC-H, dessen Effektivität und Sicherheit in Studien an Organtransplantierten nachgewiesen wurde. Zudem können durch generische Tacrolimus Präparate die Therapiekosten gesenkt werden.

Durch zusätzliche Wirkungsstärken und eine deutliche farbliche Kennzeichnung kann sowohl die Komplexität der Einnahme erleichtert als auch Verwechslungen vorgebeugt werden. Ein wesentlicher Bestandteil einer modernen immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation ist die Adhärenz des Patienten, die es von ärztlicher Seite in jeder Form zu unterstützen und zu stärken gilt.

*Literatur beim Verfasser*

## Informationen

### ■ Privatdozent

**Dr. med. Markus J. Barten**  
Chirurgischer Leiter der Herzinsuffizienz- und Herztransplantationsambulanz und Lehrbeauftragter der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg  
Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie  
Martinistrasse 52  
D-20246 Hamburg  
www.transplant-campus.de  
www.uke.de

Wissenschaftliche Schwerpunkte von PD Dr. Barten im Bereich der Transplantationsmedizin sind unter anderem das therapeutische Monitoring immunsuppressiver Medikamente, die Rolle der HLA-Antikörper und deren Therapie, der Einsatz von Immunglobulinen, die Etablierung der extrakorporalen Photopherese für eine Immunmodulation und die Verbesserung der Adhärenz der Patienten. PD Dr. Barten ist Mitglied zahlreicher nationaler und internationaler wissenschaftlicher Fachgesellschaften.

# Epilepsiesyndrom im Kindesalter

## Das Dravet-Syndrom



Typischer Kauergang bei einem Kind mit Dravet-Syndrom. Das Einverständnis für Fotoverwendung liegt den Autoren vor.

### Einleitung

Das Dravet-Syndrom (DS) zählt zu den epileptischen Enzephalopathie-Syndromen, die im 1. Lebensjahr beginnen und einen sehr therapieschwierigen Verlauf nehmen. Benannt wurde die Erkrankung 1989 nach der französischen Kinderpsychiaterin und Epileptologin Dr. Charlotte Dravet (\*1936), die dieses Syndrom erstmals 1978 als „schwere myoklonische Epilepsie des Säuglings- und Kindesalters“ (Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy, SMEI) beschrieb. In ihrer Abhandlung grenzte die Wissenschaftlerin das Dravet-Syndrom deutlich von anderen epileptischen Enzephalopathien im Kindesalter ab.

### Epidemiologie

Das Dravet-Syndrom zählt mit einer geschätzten Inzidenz von 1:15.500 – 1:33.000 Lebendgeburten und einer Prävalenz von 2:100.000 zu den seltenen epileptischen Enzephalopathien, Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. Für 2017 wurde für Europa eine Gesamtzahl betroffener Patienten von 11.345 – 13.721 angenommen.

### Ursachen

Zu den pathophysiologischen Aspekten der Anfallsentstehung gehört u. a. eine Funktionsänderung der Ionenkanäle mit „loss“- oder „gain of function“- Mutationen. Durch die Arbeitsgruppe um de Jonghe in Antwerpen wurden 2001 Deletionen und Mutationen des für die  $\alpha 1$ -Untereinheit des spannungsabhängigen Natriumkanals Nav1.1 des kodierenden Gens SCN1A (sodium channel protein type 1 subunit alpha) auf Chromosom 2 (2q24.3) als Ursache für das Dravet-Syndrom identifiziert. Bei ca. 80% der Betroffenen wird eine entsprechende pathogene Mutation gefunden. Eine frühe genetische Untersuchung ist der diagnostische Standard bei Verdacht auf Vorliegen eines Dravet-Syndroms. Mutationen des SCN1A-Gens

entstehen i.d.R. spontan, selten treten familiäre Fälle auf. Die Mutationen im SCN1A-Gen führen zur Haploinsuffizienz (diploides „doppeltes“ Gen, das im haploiden „halben“ Zustand einen abnormen Phänotyp aufweist) oder Inaktivierung mit einem Funktionsverlust des Natriumkanals (loss-of-function), der überwiegend auf inhibitorischen Interneuronen des ZNS exprimiert wird. Ist diese Funktion gestört, kann durch eine verminderte Inhibition der Pyramidenzellen ein epileptischer Anfall auftreten. Somit führt das Ungleichgewicht zwischen Erregung und Hemmung zu epileptischen Anfällen.

### Klinisches Bild

Das Epilepsiesyndrom ist durch einen frühen Beginn bei zunächst gesunden und normal entwickelten Kindern gekennzeichnet. Zwischen dem 3. und 9. Lebensmonat treten initial nicht selten prolongierte Fieberkrämpfe auf, häufig nach vorangegangenen Impfungen, da Immunisierungen bei jungen Säuglingen nicht selten die erste Fieberepisode triggern. Der erste epileptische Anfall ist auf Grund seiner Dauer (> 5 Minuten) häufig bereits der erste Status epilepticus im Leben dieser Kinder. Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten afebrile (fieberfreie) Anfälle mit ganz unterschiedlichen Anfallsformen auf, sowohl generalisierte als auch fokale Anfälle. Ganz charakteristisch für das Dravet-Syndrom sind myoklonische Anfälle, hemiklonische Anfälle mit wechselnder Seitendominanz und Um-dämmerungsstatus, ebenso wie atypische Absencen und fokale motorische Anfälle. Alle Anfallsformen können isoliert oder in Kombination auftreten, ein buntes klinisches Bild ist möglich, was die Diagnose nicht immer ganz einfach macht. Bei vielen Kindern ist die Anfallsfrequenz mit täglichen, meist myoklonischen Anfällen und Absencen zu Beginn der Erkrankung sehr hoch. Wiederholte Status epileptici, oft nur schwer zu durchbrechen, erfordern wiederholte stationäre Aufenthalte. Gerade der epileptische Status erfordert ein differenziertes



Prof. Dr. med.  
Gerhard Kurlemann



Prof. Dr. med.  
Adam Strzelcyk



Eslicarbazepin, Lamotrigin, Phenytoin und Lacosamid, da diese Wirkstoffe die Epilepsie bei Patienten mit Dravet-Syndrom häufig aktivieren und daher kontraindiziert sind. Um der Notfallsituation eines Status epilepticus adäquat begegnen zu können, sollte ein individuelles Notfall-Regime zur Behandlung des neuropädiatrischen Notfalls mit Dosierung und Reihenfolge der zu verabreichenden Medikamente festgelegt werden.

In der oralen Dauertherapie sind Valproat und/oder Valproat plus Clobazam der ersten Wahl zur Behandlung der Epilepsie bei Dravet-Syndrom. Bei ungenügendem Erfolg wird Stiripentol in Kombination mit Clobazam und Valproat eingesetzt. Gegen die Grand mal-Anfälle wird gerade in Deutschland das erste Antikonvulsivum (Kaliumbromid) mit gutem Erfolg eingesetzt. Levetiracetam hat sich in der Dauertherapie nicht gut bewährt. Gerade für Patienten mit therapieschwierigen bis – resistenten Epilepsieverläufen sind neue Therapieansätze von größter Bedeutung, da sie immer mit einer Hoffnung auf einen besseren Verlauf der Erkrankung verbunden sind.

Einer dieser neuen Therapieansätze für Patienten mit Dravet-Syndrom ist die Behandlung mit Epidiolex® (Cannabidiol-Fertigarzneimittel, kurz GW-CBD) was seit dem 23.9.2019 zur Behandlung ab 2 Jahren in Kombination mit Clobazam zugelassen ist. Der Mechanismus der antikonvulsiven Wirkung von Cannabidiol (CBD) ist noch nicht vollständig geklärt, es kann jedoch von einem unabhängigen Wirkmechanismus vom Endocannabinoid-System (CB1- und CB2-Rezeptoren) ausgegangen werden: Mögliche Mechanismen sind eine agonistische Wirkung auf TRPV1 und die Modulation unterschiedlicher Rezeptoren – unter anderem der Serotonin-Rezeptoren 5-HT1A und 5-HT2A sowie des G-Protein-gekoppelten Rezeptors GPR55. Die ersten Veröffentlichungen zu CBD in der Epilepsitherapie bezogen sich auf Elternbefragungen und eine Reihe retrospektiver Datenerhebungen über den Einsatz frei verfügbarer Cannabisprodukte. Bei freiverfügbaren Cannabisprodukten bleibt die tatsächlich angewandte Cannabisdosis sowie das Verhältnis von Tetrahydrocannabinol und Cannabidiol sowie anderer Cannabinoide unklar.

In zwei doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien bei Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren mit DS und nicht kontrollierten Anfällen unter einer antiepileptischen Basismedikation, die nicht verändert werden durfte, reduzierte CBD in der Dosis 10 mg/kg KG und 20 mg/kg KG die Anfallsfrequenz signifikant im Vergleich zu Placebo: 43 % der Studienteilnehmer erreichten eine Anfallsreduktion  $\geq 50$  % gegenüber 27 % unter Placebo, 5 % der Patienten wurden anfallsfrei. Der Einsatz von Akutmedikamenten zur Anfallsunterbrechung und die stationären Krankenhausaufenthalte waren unter GW-CBD ebenfalls deutlich geringer; die Einschätzung der Betreuer und Eltern der Patienten war unter CBD, bedingt durch die Senkung der Anfallsfrequenz, mit zunehmender Behandlungsdauer zunehmend positiv. Die Wirksamkeit von GW-CBD in der Kombination mit Clobazam war der alleinigen Medikation signifikant überlegen; dies spricht für einen Verstärkereffekt von Clobazam auf die Wirkung von CBD. Neben der Datenanalyse der Studien konnte dieser Verstärkereffekt von Clobazam auch in Tierversuchen gezeigt werden, so dass die anfängliche Annahme der Überlegenheit von CBD bei Patienten mit Dravet-Syndrom nicht nur auf den Anstieg des aktiven Metaboliten N-Desmethyloclobazam durch Hemmung des Cytochrom-P450 (CYP) System, speziell CYP3A4 und CYP2C19 durch CBD zurückgeführt werden kann. Darüber hinaus führte CBD + CLB zu einem Anstieg der Anzahl der anfallsfreien Tage. Dieser gute Therapieeffekt konnte auch in den anschließenden Verlängerungsstudien weiter gezeigt werden, ein Wirkverlust trat nicht ein. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen unter CBD waren Schläfrigkeit, verminderter Appetit, Durchfall, Erbrechen, Müdigkeit und Pyrexie. (Der Durchfall ist auf die ölige Lösung zurückzuführen, in der CBD gelöst verabreicht wird.) Für viele Patienten mit Neigung zur Obstipation ist die Neigung zu einer weicheren Verdauung eine akzeptierte Nebenwirkung. Insgesamt sind die Nebenwirkungen einer CBD-Behandlung bei Kindern mit Dravet-Syndrom sehr gering und gut zu behandeln, lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten in den Studien nicht auf und sind auch bislang nicht berichtet. Erhöhte Lebertransaminasen traten häufiger unter CBD bei gleichzeitiger Einnahme von Valproat auf und waren nach Dosisreduktion, Absetzen oder auch spontan rückläufig. Interaktionen von CBD mit den anderen Antiepileptika sind klinisch nicht relevant. Da keine nennenswerte Affinität des CBDs zu den Cannabinoidrezeptoren besteht, fehlt auch die psychotrope Wirkung wie sie bei Tetrahydrocannabinol vorliegt.

Zusammengefasst ist der Einsatz von CBD bei Patienten mit Dravet-Syndrom und therapieresistenter Epilepsie eine sehr lohnende und gut verträgliche Therapieoption; der Therapieeffekt ist nach spätestens 4-6 Monaten gut beurteilbar. Im Tierversuch konnte ein positiver Effekt auf autistisches Verhalten gezeigt werden. Als weitere neue Therapieoption wird demnächst Fenfluramin als Serotoninrezeptor-Agonist zur Therapie der Epilepsie bei Dravet-Syndrom zur Verfügung stehen. Weitere alternative Therapieoptionen sind die Vagusnervstimulation oder die ketogene Diät. Der nicht medikamentöse Therapieansatz ist die Vermeidung möglicher Triggerfaktoren, was nicht immer ganz einfach ist und zur Ausgrenzung der Kinder führen kann.

Erwachsene Patienten mit Dravet-Syndrom können in der Regel kein selbstständiges Leben führen. Alltägliche Aktivitäten und das Sozialleben sind infolge der kognitiven Beeinträchtigungen häufig stark eingeschränkt. Um eine Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Dravet-Syndrom und deren Eltern zu erreichen, ist eine umfassende, an das Alter und die Krankheitsphase des Patienten angepasste Sozialberatung notwendig. Ein ganzheitlicher Behandlungsansatz ist zwingend notwendig. Die Lebensqualität von Familien mit einem am Dravet-Syndrom erkrankten Kind ist wegen der Vielzahl der Probleme stark eingeschränkt.

Nach aktueller Datenlage wird CBD kognitiv gut vertragen. Epidiolex® (CBD-Fertigarzneimittel) ist als zugelassenes Antikonvulsivum zur Behandlung der Epilepsie bei Patienten mit Dravet-Syndrom eine gute Therapiealternative.

*Literatur beim Verfasser*

## Informationen

### ■ Prof. Dr. med.

Gerhard Kurlemann

Bonifatius Hospital Lingen

Klinik für Neuropädiatrie

Epilepsieambulanz

Wilhelmstraße 13

49808 Lingen

[www.bonifatius-hospital-lingen.de](http://www.bonifatius-hospital-lingen.de)

### ■ Prof. Dr. med. Adam Strzelczyk

Epilepsiezentrum Frankfurt

Rhein-Main

Leitung AG Epileptologische Versorgungsforschung

Klinikum der Johann Wolfgang

Goethe-Universität

Klinik für Neurologie

Theodor-Stern-Kai 7

60590 Frankfurt / Main

[www.kgu.de](http://www.kgu.de)

### ■ GW Pharma Germany GmbH

Rosental 7

80331 München

[www.gwpharm.com](http://www.gwpharm.com)

### ■ Dravet-Syndrom e.V

Turmblick 1

04416 Markkleeberg

[www.dravet.de](http://www.dravet.de)

Spendenkonto

Hamburger Volksbank eG

Kto. Nr. 89345800

BLZ 201 900 03

IBAN: DE50 2019 0003 0089 3458

00

BIC/SWIFT-Code: GENO DE F1 HH2

# Seltene Erkrankungen erfordern interdisziplinäre Zusammenarbeit spezialisierter Behandlungszentren

## Betreuung von Konduktorinnen der Hämophilie in der Gynäkologie und Geburtshilfe

Die Hämophilie (Bluterkrankheit) wird in der Regel durch einen Gendefekt auf dem X-Chromosom vererbt. Je nach Ausprägung des Gendefekts manifestiert sich die Hämophilie bei Männern in milder bis schwerer Form. Dabei kann es zu Spontanblutungen, ohne äußeren Anlass kommen. Frauen, die das defekte Gen tragen, sogenannte Konduktorinnen, weisen häufig eine verminderte Gerinnungsaktivität auf. Schwere Verlaufsformen sind durch den X-chromosomal rezessiven Erbgang eher selten. Jedoch berichten gerade ältere Konduktorinnen, die früher als nicht therapiebedürftig galten, über häufige, zum Teil sehr ausgeprägte Blutungsereignisse, insbesondere nach invasiven Eingriffen oder Geburt. In ca. 30 % aller Fälle wird die Hämophilie nicht vererbt, sondern entsteht durch eine Spontanmutation.

Bei betroffenen männlichen Patienten führt der Mangel bzw. Funktionsverlust der Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A – Prävalenz 1:10.000) bzw. IX (Hämophilie B – Prävalenz 1:25.000) zu einer erhöhten Blutungsneigung. Dabei gerinnt das Blut der betroffenen Patienten verzögert oder gar nicht, es kommt zu Spontanblutungen oder überproportional starken und/oder langanhaltenden Blutungen.

Nicht vordiagnostizierte Kinder mit Hämophilie fallen im 1. Lebensjahr durch eine erhöhte Neigung zu Blutergüssen, Gelenkblutungen, Zahnfleischbluten oder verstärkten Blutungen nach operativen Eingriffen auf. Eine traumatische Geburt, z. B. durch vaginal operative Verfahren, kann hier zu einer lebensbedrohlichen Blutung beim betroffenen Neugeborenen führen.

Betroffene Familien sollten sich daher frühzeitig an ein interdisziplinär arbeitendes Hämophilie-Zentrum wenden, um ein optimales Therapiekonzept für Mutter und Kind (insbesondere bei Jungen mit Hämophilie) zu erarbeiten.

### **Klinische Ausprägung bei Überträgerinnen**

Konduktorinnen zeigen neben dem X-Chromosom mit dem „Hämophilie“ Gen ein zweites X-Chromosom mit gesundem Gen, was in der Regel zu einer zwar reduzierten aber ausreichenden Menge an Gerinnungsfaktoren im Blut führt. Im Unterschied zum männlichen Träger kommt es daher zu keiner schweren Krankheitssymptomatik, allerdings zeigen ein Drittel der Patientinnen verminderte Faktorwerte.

Dies kann mit folgenden Symptomen einhergehen:

- Gelenkblutungen/ Haemarthrose
- Starkes und/oder häufiges Nasenbluten
- Auftreten von „blauen Flecken“ nach Bagatelltraumen
- Verstärkte Blutungsneigung nach kleineren Verletzungen
- Nachblutungen nach Operationen oder zahnärztlichen Eingriffen
- Verstärkte oder länger andauernde Menstruation
- Verstärkte Blutungen während oder nach der Geburt

Gerade ältere Konduktorinnen, die früher als nicht therapiebedürftig galten, berichten über viele, zum Teil sehr ausgeprägte Blutungsereignisse, insbesondere nach invasiven Eingriffen oder Geburten.

Mittlerweile ist es daher medizinischer Standard, bei allen Konduktorinnen eine Gerinnungsdiagnostik durchzuführen und die Ausstellung eines Notfallausweises ist obligat. Im Falle eines invasiven Eingriffs wird ein individueller Therapieplan erstellt.

Auch im Hinblick auf die psychosoziale Entwicklung, sollte die Diagnose der „Konduktorin“ und die Messung der Faktoraktivität bei Mädchen unbedingt vor Beginn der ersten Regelblutung gestellt werden, um dann mit einem vorbereiteten Konzept adäquat auf eine möglicherweise verstärkte Blutungsneigung reagieren zu können.



Prof. Dr. med.  
Ulrich Gembruch



Prof. Dr. med.  
Johannes Oldenburg



Dr. med. Bettina Faridi



Dr. med. Georg Goldmann



Dr. med. Claudia Klein

## Diagnostik

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

Die alleinige genetische Untersuchung sagt allerdings nichts über die mögliche Verminderung der Faktorwerte aus. Neben Konduktorinnen mit immer verminderten oder sehr schwankenden Faktorwerten zeigen andere Betroffene normale Gerinnungsfaktoren. Aufgrund der „akute Phase Reaktion“ des Faktors VIII finden sich bei Konduktorinnen für Hämophilie A besonders häufig schwankende Werte.

Deshalb sollte die Bestimmung der Faktoren einer Konduktorin möglichst zeitnah vor dem geplanten operativen Eingriff überprüft werden. Dies sollte vorzugsweise in einem darauf spezialisierten Hämophilie-Zentrum erfolgen.

Dabei sollte immer spezifisch der Einzelfaktor untersucht werden: Faktor VIII bei Hämophilie A und Faktor IX bei Hämophilie B. Eine alleinige Bestimmung von Quickwerten oder aPTT-Untersuchungen reicht nicht aus.

## Behandlungsmöglichkeiten

### Tranexamsäure

Diese Substanz hemmt den Abbau des Blut- bzw. Fibringerinnsels und wird daher als Antifibrinolytikum (Fibrinolysehemmer) bezeichnet. Eingesetzt wird Tranexamsäure bei kleineren Schleimhautblutungen im Bereich von Nase, Mund, Magen, Darm oder Gebärmutter bzw. zur Vorbereitung auf einen operativen Eingriff in diesen Bereichen.

Besondere Vorsicht ist bei Patienten jedoch nach thromboembolischem Ereignis geboten bzw. bei Patienten mit Risikofaktoren für Thromboembolien.

### DDAVP (Desmopressin)

DDAVP ist ein synthetisches Derivat des körpereigenen Hormons ADH (antidiuretisches Hormon), das über eine Ausschüttung, vor allem des von Willebrand Faktors, befristet eine gute Anhebung des Gerinnungspotentials bewirken kann. DDAVP wirkt aber nicht bei jeder Patientin gleich gut. Deshalb ist dringend – auch hinsichtlich der individuellen Verträglichkeit – eine ärztlich kontrollierte Austestung vor der ersten therapeutischen Gabe anzuraten.

### Gerinnungsfaktorsubstitution

Der Ersatz des fehlenden Gerinnungsfaktors ist eine sehr effektive, sichere und gut steuerbare Therapie, die mittels intravenöser Injektion des Faktorkonzentrats stattfindet.

Die Therapie sollte dabei aufgrund ihrer Komplexibilität in der Regel nur in Kooperation mit darauf spezialisierten Gerinnungszentren erfolgen.

Bei häufig notwendiger Substitution kann die Behandlung auch von der Patientin im Rahmen der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter erlernt werden.

### Hormonelle Kontrazeptiva

Bei Vorliegen einer verstärkten Periodenblutung kann diese, soweit keine Kontraindikationen vorliegen, durch die Einnahme einer „Anti-Baby-Pille“ oder einer Hormon-Spirale deutlich reduziert werden.

### Schwangerschaft und Geburt

Im Rahmen einer speziellen Sprechstunde des Hämophilie-Zentrums werden Konduktorinnen über Diagnostik, Therapie und Vorgehensweise bei geplanten Eingriffen oder im Rahmen einer Schwangerschaft und Geburt beraten. Hierbei kann der für die Hämophilie verantwortliche genetische Defekt nachgewiesen, die Aktivität der Gerinnungsfaktoren bestimmt und damit der zu erwartende Schweregrad der Erkrankung eingeschätzt werden.

### Pränataldiagnostik

Bei Planung einer Schwangerschaft sollten die werdenden Eltern bereits präkonzeptionell informiert und beraten werden. Sie werden darüber aufgeklärt, dass ein Sohn einer Konduktorin zu 50 % erkrankt, eine Tochter zu 50 % Konduktorin sein wird. Betroffene Väter übertragen die Erkrankung ausschließlich auf ihre Töchter, die dann immer Konduktorinnen sind.

Im Rahmen der Reproduktionsmedizin (künstlichen Befruchtung) besteht die Möglichkeit, durch Präimplantationsdiagnostik (PID) schon vor der Befruchtung Mutationen der Keimzellen zu erkennen.

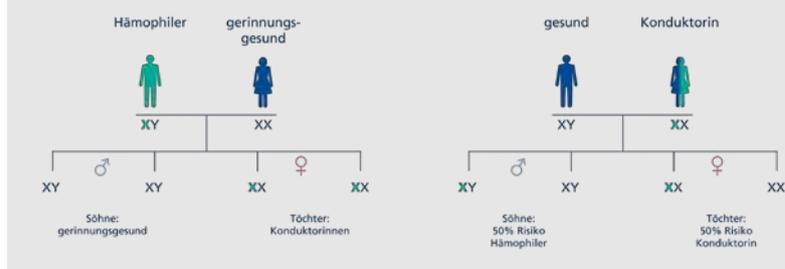
Eine frühe Geschlechtsbestimmung des Feten ist sinnvoll, um das Risiko für den Feten einzuschätzen. Die Geschlechtsbestimmung gelingt seit wenigen Jahren zuverlässig ab der 6./7. Schwangerschaftswoche (SSW) durch die Bestimmung von zellfreier (fetaler) DNA aus mütterlichem Blut oder ist mittels Ultraschall ab der ca. 11. SSW möglich (ca. 90 % Sensitivität). Bei einem männlichen Feten kann danach – bei Kenntnis der familiär vorliegenden Mutation – der Gendefekt ab der ca. 10. SSW aus Plazentazotten (Chorionzottenbiopsie) oder ab der 15. SSW aus Fruchtwasser (Amniozentese) nachgewiesen werden. Alle invasiven Eingriffe sind mit einem geringen eingriffsbedingten Abortrisiko von ca. 0,3 % assoziiert. Im Rahmen dieser Eingriffe kann auch eine Chromosomenanalyse des Feten erfolgen.

Die Diagnose „Hämophilie“ kann aber auch nach der Geburt ohne Risiko für das Neugeborenen aus Nabelschnurblut gestellt werden.

### Geburtsmodus

In der Regel werden hämophile Kinder bekannter Konduktorinnen ohne Komplikationen entbunden.

## VERERBUNG DER HÄMOPHILIE



Im Rahmen der Geburtsplanung werden die Eltern über die unterschiedlichen Entbindungsformen und deren Vor- und Nachteile informiert. Aktuelle Studien haben keinen signifikanten Unterschied für das Risiko schwerer Blutungen bzw. intrakranieller Blutungen beim Neugeborenen nach unkomplizierter vaginaler Geburt oder geplantem Kaiserschnitt gezeigt. Generell sollten bei einem erkrankten Feten vaginal operative Entbindungsformen, wie Sauglocke oder Zangenentbindung, ebenso wie direkte Ableitung fetaler Herzöne oder Mikroblutentnahmen vom Kopf während der Geburt vermieden werden. Die Wahl des Geburtsmodus sollte immer individuell entschieden werden. Hierbei kann in Einzelfällen bei einem betroffenen männlichen Feten eine Nabelschnurpunktion mit Bestimmung der fetalen Gerinnungsfaktoraktivität zeitnah zur Entbindung eine Entscheidungshilfe sein.

Vor Anlage einer Peridural- oder Spinalanästhesie unter der Geburt müssen bei der Konduktorin die Gerinnungsfaktoren kontrolliert werden, um Blutungskomplikationen zu vermeiden.

Eine Bestimmung der Gerinnungsfaktoren nahe des Geburtstermins ist sinnvoll, da sich deren Aktivität während der Schwangerschaft ändert. So steigen bei den meisten Konduktorinnen, vor allem bei Hämophilie A, die Gerinnungswerte mit zunehmendem Schwangerschaftsalter an und können sich bis zum Entbindungstermin sogar normalisieren. Nach der Geburt fallen sie in der Regel wieder ab, mit dem Risiko für postpartale Blutungen.

Im Vorfeld wird im Hämophilie-Zentrum ein individueller „Managementplan“ erstellt, der die Bestimmung von Laborparametern und Gerinnungsfaktoren sowie bei Bedarf die Substitution von Gerinnungsfaktoren oder DDAVP für die Entbindung und das Wochenbett festlegt.

Darüber hinaus wird jeder Konduktorin ein Notfallausweis ausgestellt, der die genaue Form der Gerinnungsstörung, die mögliche medikamentöse Therapie bzw. kontraindizierten Medikamente sowie die Kontaktdaten des betreuenden Hämophilie-Zentrums enthält.

### Das Hämophilie-Zentrum Bonn

Das Hämophilie-Zentrum Bonn ist seit fast 50 Jahren weltweit eines der größten seiner Art.

Jährlich werden hier rund 1600 Patienten mit erblich bedingten Formen der Blutungsneigung versorgt, wobei die Patienten mit der schweren Erkrankungsform einen Anteil von 30 % ausmachen. Jährlich werden circa 200 Hämophiliepatienten operiert und durch die verschiedenen Kliniken der Universitätsklinik Bonn interdisziplinär betreut. Alle Abläufe und Organisationsstrukturen sind hier für die Hämophiliebehandlung optimiert. Diese Strukturen bedingen ein überregionales Versorgungskonzept. Das Hämophilie-Zentrum Bonn behandelt derzeit etwa 20 % aller schwer betroffenen Hämophilie A-Patienten in Deutschland. Ein wichtiger Grund für die Größe des Zentrums ist das durch Herrn Dr. Hans Hermann Brackmann bereits

in den frühen 70er Jahren eingeführte Konzept der ärztlich kontrollierten (Heim-) Selbstbehandlung der Hämophilie.

Das Hämophilie-Zentrum Bonn verfügt für ambulante und stationäre Patienten über einen „rund um die Uhr“ besetzten ärztlichen Notdienst sowie ein hämostaseologisches Labor der Maximalversorgung, in dem alle diagnose- und therapie relevanten Parameter einschließlich Techniken zur Hemmkörperdiagnostik durchgeführt werden.

### Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

In der Klinik für Geburtshilfe und Pränatale Medizin am Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde des Universitätsklinikums Bonn werden im neuen Eltern-Kind-Zentrum (ELKI) unter der Leitung von Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch jährlich 6000 Patientinnen in Schwangerschaft und Geburt betreut. Als Perinatalzentrum Level 1 bietet das Zentrum eine familienorientierte Geburtshilfe mit höchstem Sicherheitsstandard. Rund um die Uhr ist ein Team von Geburtshelfern, allen Fachdisziplinen der Kinderheilkunde (u.a. Neonatologen, Kinderherzchirurgen) und Anästhesisten vor Ort. In 5 Kreißsälen mit modernster Ausstattung (Gebärwanne, Gebärhocker, Seile etc.) und eigenem Kaiserschnitt-OP entbinden jährlich ca. 2500 Schwangere. Die Vereinigung von Geburtshilfe und Kinderheilkunde in einem Gebäude ermöglicht eine interdisziplinäre Zusammenarbeit auf höchstem Niveau.

Eine hochspezialisierte Ultraschallsprechstunde und Schwangerenambulanz bieten pränatale Diagnostik und Therapie auf höchstem internationalen Standard. In der fetalchirurgischen Abteilung werden Operationen und Laserbehandlungen im Mutterleib durchgeführt.

Ein fester Bestandteil dieser spezialisierten Patientenversorgung ist die Betreuung und Behandlung von Konduktorinnen der Hämophilie, in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit dem Hämophilie-Zentrum Bonn. Im Falle einer Schwangerschaft, Entbindung oder geplanten Operation erfolgt eine „Rundumbetreuung“ durch ein eingespieltes spezialisiertes Team, um eine hohe Versorgungsqualität zu gewährleisten und um Komplikationen in der Behandlung von Hämophilie-Patienten zu minimieren. Die schwangere Konduktorin wird engmaschig untersucht und betreut, um das Risiko für Mutter und Kind zu minimieren.

## Informationen

■ Universitätsklinikum Bonn  
Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde  
Abteilung für Geburtshilfe und Perinatalmedizin  
Direktor Prof. Dr. med. U. Gembruch  
Oberärztin Dr. med. Bettina Faridi  
Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin  
Venusberg-Campus 1  
53127 Bonn

■ Universitätsklinikum Bonn  
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin  
Direktor Prof. Dr. med. J. Oldenburg  
Oberarzt Dr. med. Georg Goldmann  
Dr. med. Claudia Klein  
Venusberg-Campus 1  
53127 Bonn

### Weitere Informationen:

■ Octapharma GmbH  
Medizinischer Informationsdienst  
Elisabeth-Selbert-Straße 11  
40764 Langenfeld  
Octapharma ist auf die Entwicklung und Herstellung von Präparaten aus menschlichem Plasma spezialisiert. Schwerpunkte sind hochreine, virusinaktivierte Arzneimittel zur Therapie von Erkrankungen in den Bereichen Hämatologie, Immunologie und Intensivmedizin.

Octapharma.de  
haemophilie-therapie.de  
haemophilie-verstehen.com

■ Deutsche Hämophiliegesellschaft  
www.dhg.de

■ Interessengemeinschaft Hämophilie e.V.  
www.igh.info

# Orale Kontrazeption – moderne monophasische Präparate



Auch 60 Jahre nach der Einführung der Verhütungspille (Kontrazeptivum) im Jahre 1960 ist die orale Kontrazeption bis dato noch immer die häufigste Form der Empfängnisverhütung. Seltener benutzt werden der Vaginalring oder das transdermale kontrazeptive Pflaster. Alternativen sind Gestagen-Monopräparate, die sowohl oral als auch als Depot-Injektionen (DepotMPA) oder als subdermale Implantate (Etonogestrol) angewendet werden können. Daneben gibt es noch verschiedene intrauterine Kontrazeptionsmethoden wie Hormonspiralen, CuSpiralen, CuBälle und CuKetten. Trotz der vielfältigen Möglichkeiten sind orale Kontrazeptionsmethoden nach wie vor die am häufigsten genutzte Methode.

## Einleitung

Die Zusammensetzung moderner kombinierter oraler Kontrazeptiva unterscheidet sich maßgeblich von den Pillen der ersten Generation. Während die ersten verfügbaren oralen Kombinationspräparate im Vergleich zu den heutigen sehr hohe Hormonmengen enthielten (bis zu 100 µg Ethinylestradiol), sind moderne orale Verhütungsmittel wesentlich geringer dosiert und damit allgemein nebenwirkungsärmer als ältere orale Kontrazeptiva, dennoch sind moderne Präparate kontrazeptiv zuverlässig und gewährleisten eine hohe Zyklusstabilität.

## Entscheidungsgrundlage

Bei der Wahl der jeweiligen Verhütungsmethode sollte zunächst natürlich der Wunsch der Patientin berücksichtigt werden. Eine Aufklärung über ein möglichst breites Portfolio der Kontrazeption ist notwendig. Daneben müssen aus ärztlicher Sicht auch medizinische Aspekte beachtet werden, insbesondere, wenn es um Risikopatientinnen geht (absolute und relative Kontraindikationen).

Dabei ist ein besonderes Augenmerk auf die gezielte Familienanamnese zu richten, z. B. die Erfassung von thrombembolischen Risikofaktoren. Oft zeigen sowohl die klinische Praxis als auch die vorhandene Studienlage, dass unter Beachtung und Kenntnis spezifischer Aspekte und dem jeweiligen Risiko der Situation eine hormonelle Kontrazeption möglich ist. In speziellen Risikosituationen ist nur die Anwendung von Gestagen-Monotherapien

möglich. Wenn sich Behandler und Patientin für eine kombinierte orale Kontrazeption (KOK) entschieden haben, gilt es zu klären, welches Östrogen verwendet werden soll. Neben dem bisher üblichen Ethinylestradiol stehen auch Präparate mit Estradiol bzw. Estradiolvalerat zur Verfügung.

Bei der Auswahl eines kombinierten oralen Kontrazeptivums sind folgende Kriterien von Relevanz: Wenn Ethinylestradiol, in welcher Dosierung (20 µg oder 30 µg)? Welches Gestagen sollte gewählt werden? Auch die Anwendung der KOK als Langzyklus oder kontinuierliche Langzeiteinnahme ist zu bedenken. Eine Basis für die Entscheidungshilfe, insbesondere bezüglich möglicher Risikofaktoren, ist sowohl die WHO-Empfehlung von 2015 als auch die aktuelle S3-Leitlinie „Hormonelle Empfängnisverhütung“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe aus dem Jahre 2019.

Empfehlungen und Leitlinien ersetzen jedoch keine individuelle Entscheidung. Weiterhin sind aktuelle Optionen, wie z. B. Estradiol-KOK, derzeit noch nicht mit aktuellen Daten in den Leitlinien abgebildet.

## Ist die Pillenpause noch zeitgemäß?

Die Pillenpause wurde viele Jahre aufgrund der historischen Entwicklung als Standard angesehen. Die Pille wurde zunächst als Therapeutikum zugelassen und mit der Vorstellung einer Zyklussimulation verbunden. Früher hatten Frauen deutlich weniger Ovulationen aufgrund von vielen Schwangerschaften, langen Stillzeiten, der späten Menarche und



Prof. Dr. med. Thomas Römer

frühen Menopause. Vergleicht man die Anzahl der Menstruationen im Laufe der Jahrhunderte, so kam eine Frau im Jahre 1920 im Durchschnitt auf 196 Menstruationen und im Jahre 2010 auf 480 Menstruationen. Bei den ersten Entwicklungen erfolgte die Pilleneinnahme zunächst in einem 21-tägigen Einnahmemodus und einem 7-tägigen einnahmefreien Intervall. Neuentwicklungen erfolgten dann mit 24-tägigen Einnahmeintervallen mit 4-tägiger Pause. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass häufig unerwünschte Symptome in der Pillenpause auftreten, wie z. B. Dysmenorrhöen bei 70 %, Kopfschmerzen bei 70 % und Mastodynie bei 38 % der Patientinnen. Auch ohne typische Menstruations-bedingte Symptome gaben bei einer Befragung viele Frauen an, dass sie sich in dieser Zeit beeinträchtigt fühlten. Dies betrifft das Sexualleben bei 76 %, sportliche Aktivitäten bei 48 % und die Arbeitsfähigkeit bei 28 %. Die Vermeidung eines hormonfreien Intervalls kann dazu führen, dass die Ovarialsuppression verbessert wird, Durchbruchblutungen verringert werden und Hormonentzugerscheinungen minimiert werden. Eine Möglichkeit ist neben der verlängerten kontinuierlichen Verabreichung von Kombinationspräparaten die Anwendung zyklusstabilisierender Langzeitpillen, bei denen z. B. eine niedrigdosierte Ethinylestradiol-Gabe im hormonfreien Intervall verabreicht wird (z. B. Seasonique®). Der Langzyklus bedeutet die kontinuierliche Einnahme mit einer Pause (z. B. 4 Blister und dann 7 Tage Pause) oder die Langzeiteinnahme, womit die kontinuierliche Einnahme ohne jegliche Pause gemeint ist. Dieses praktische Vorgehen hat jetzt auch Eingang in die Leitlinien gefunden. Hier wird klargestellt, dass mit der Langzyklusanwendung der Pille eine gleichhohe kontrazeptive Sicherheit besteht und dass es keine Hinweise auf unterschiedliche Gesundheitsrisiken im Vergleich zum konventionellen Einnahmezyklus gibt. Menstruations-assoziierte Beschwerden treten im Langzyklus im geringeren Maße auf als bei konventionellen KOK-Anwendungen, so dass in den Leitlinien explizit festgestellt wird, dass bei Menstruations-assoziierten Beschwerden (Dysmenorrhöen, Kopfschmerzen, Hypermenorrhöen) die KOK-Anwendung im Langzyklus indiziert ist. Diese Anwendung ist theoretisch mit allen monophasischen Kombinationspräparaten möglich. KOK mit einer fixen 4-Monatsdosis (91 Tabletten) ohne hormonfreies Intervall, z. B. 84 Tage 30 µg Ethinylestradiol mit 150 µg Levonorgestrel und sieben Tage 10 µg Ethinylestradiol, bieten hier aber in der Praxis Vorteile. In verschiedenen Studien wurde die Sicherheit dieser Kombination nachgewiesen, da es zu keiner zusätzlichen Anreicherung von Ethinylestradiol und Levonorgestrel kommt. Die Serumspiegel sind ähnlich wie bei einem 21-tägigen Einnahmeschema. Die Durchbruchblutungen werden im Verlauf der Anwendung deutlich reduziert. Im Vergleich zur konventionellen Anwendung zeigt sich auch hier kein erhöhtes Risiko bei einer hohen Verhütungssicherheit. Die Kontrazeption mit einem fixem Schema mit Ethinylestradiol und Levonorgestrel ohne

hormonfreies Intervall hat wesentliche Vorteile für die Patientin. Nachteile sind gelegentlich störende Zwischenblutungen, die bei einer längerfristigen Anwendung aber kaum noch auftreten. Einige Patientinnen wünschen allerdings eine Menstruation zum Ausschluss einer Gravidität. Es ergeben sich somit für diese Fixkombination ohne hormonfreies Intervall einige typische Indikationsprofile: Patientinnen mit prämenstruellem Syndrom, insbesondere mit einem prämenstruellen dysphorischem Syndrom, Patientinnen mit einer Menstruations-getriggerten Migräne (ohne Aura) sowie Patientinnen mit Blutungsstörungen und Dysmenorrhöen. Auch für Frauen, die in wechselnden Zeitzeonen tätig sind, z. B. Flugpersonal, bietet sich diese Option an. Ein Vorteil der fixen Kombination ohne hormonfreies Intervall im Vergleich zu anderen Langzeitanwendungen ist auch die bessere Compliance durch die vorgegebene Einnahmekombination. Es bestehen somit alle Vorteile einer Langzeiteinnahme und in Kombination mit Levonorgestrel besteht außerdem ein niedrigeres thromboembolisches Risiko. Aufgrund der verwendeten 2,5-fachen Ovulationshemmendosis von Levonorgestrel (150 µg) besteht eine sehr hohe kontrazeptive Sicherheit. Aufgrund dieser Levonorgestrel-dosis und der Langzeiteinnahme sind auch weniger Interaktionen mit anderen Medikamenten zu erwarten. Langfristig ergeben sich auch günstige Blutungsprofile.

### **Ethinylestradiol oder Estradiol?**

In der Entwicklung der kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde zunächst auch, um die Nebenwirkungen zu reduzieren, auf eine weitere Reduktion der Ethinylestradiol-Dosis gesetzt. Mit 20 µg ist hier das unterste Limit erreicht, um noch eine adäquate Zyklusstabilität zu gewährleisten. Auch die Entwicklung neuer Gestagene wurde in den letzten Jahren verfolgt. Die Verringerung der Ethinylestradiol-Dosis geht mit einer besseren Verträglichkeit einher, führt aber zu einer schlechteren Zyklusstabilität. Von Pillen mit Estradiol als Wirkstoff wurde erwartet, dass diese endogenen Hormone mit weniger Nebenwirkungen assoziiert sind. Das Ziel war es, eine Kombination von Gestagen und Estradiol mit einer kontrazeptiven Sicherheit zu entwickeln; die hohe Inzidenz von Zwischenblutungen zeigte sich jedoch als problematisch. Das 17βEstradiol, das synthetisch hergestellt wird, ist strukturell identisch mit dem endogenen Östrogen. Die Metabolisierung erfolgt über die gleichen Enzymsysteme wie beim endogenen Estradiol. Im Gegensatz dazu hat ein Ethinylestradiol eine Ethinylgruppe am C17



und kann im menschlichen Körper nicht in 17 $\beta$ -Estradiol metabolisiert werden. Dies führt zu den oft unerwünschten Nebenwirkungen an der Leber und dem Gerinnungssystem. So kommt es dazu, dass Ethinylestradiol in einigen Geweben einen stärkeren Effekt zeigt als Estradiol. Bei systemischen Parametern ist die biologische Aktivität von Ethinylestradiol etwa hundertmal höher. Die Dosis von Estradiol 1,5 mg entspricht bei den hepatischen Effekten einer Ethinylestradiol-Dosis von 2  $\mu$ g bis 5  $\mu$ g, bei den systemischen Effekten von Ethinylestradiol von 8  $\mu$ g bis 25  $\mu$ g. Bei den früheren Präparaten zeigte sich durch die niedrige endometriale Estradiolkonzentration bedingt das Auftreten von Blutungsstörungen als problematisch. Durch die Kombination mit einer entsprechenden Gestagen-Komponente (Nomegestrolacetat) wurde dieses Problem gelöst.

### **Die Rolle des Gestagens (NOMAC)**

Die Problematik bei den älteren Estradiol-Pillen bestand darin, das Estradiol durch ein entsprechendes endometriumpotentes Gestagen zu ergänzen. Diese Vorgaben erfüllt das Gestagen Nomegestrolacetat (NOMAC). Nomegestrolacetat ist von Progesteron abgeleitet. Die Aktivität ist vergleichbar mit natürlichem Progesteron. Dadurch entsteht eine starke antigonadotrope Aktivität, keine glukokortikoide, mineralokortikoide, östrogene oder androgene Aktivität. Eine Besonderheit von NOMAC ist die lange Halbwertszeit, die 46 Stunden beträgt. Die lange Halbwertszeit führt einerseits zu einem ausgezeichneten Blutungsprofil und zu einem optimalen blutungsfreien Zusammenwirken mit Estradiol.

### **Das kombinierte orale Kontrazeptivum mit Estradiol und NOMAC**

Die bis dato einzige Estradiol-Pille mit einem monophasischen 24-Tage-Einnahmeschema (Handelsname „Zoely®“) verfügt über eine hohe kontrazeptive Sicherheit. Die tägliche Dosis von Estradiol beträgt 1,5 mg und von NOMAC 2,5 mg. Der Pearl-Index beträgt 0,38 und somit besteht die gleiche Sicherheit wie bei einer Pille mit 30  $\mu$ g Ethinylestradiol + 3 mg Drospirenon. NOMAC führt zu einer stärkeren Suppression der Ovarien und einer sicheren Ovulationshemmung und erlaubt daher auch etwas mehr Flexibilität in der Handhabung beim Vergessen einer Tablette. Dies dürfte in der Praxis ein wesentlicher Vorteil sein, da bekannt ist, dass viele Patientinnen die Pilleneinnahme gelegentlich vergessen. Dies betrifft insbesondere Patientinnen, die mehrphasige Präparate anwenden müssen. Diese Effekte sind durch längere Halbwertszeiten von NOMAC von 46 Stunden (z. B. im Vergleich zu Drospirenon mit 30 Stunden) und das 24/4 Regime bedingt. In der Praxis ist auch wichtig, dass die kontrazeptiven Effekte sehr schnell reversibel sind. Nach Absetzen erfolgt eine Rückkehr der Ovulation innerhalb von drei Wochen. Im Vergleich zu den ethinylestradiolhaltigen KOK war die Anwendung

von Zoely® mit weniger Blutungstagen und mit einer vergleichbaren Inzidenz von Zwischenblutungen verbunden. Diese waren allerdings leichter und kürzer und es besteht eine höhere Amenorrhoe-Rate (Ausbleiben der Menstruation) bis zu 25 %. Hierüber ist die Patientin im Vorfeld aufzuklären. Die gute Endometriumsicherheit wurde sowohl sonographisch als histologisch bestätigt. Zoely® hat erwartungsgemäß keine oder nur minimale Effekte auf Surrogate-Parameter wie Hämostase, Fettstoffwechsel, Kohlenhydratstoffwechsel (Blutzucker und Insulin) sowie Nebennieren- und Schilddrüsenfunktion. Die Effekte sind sogar geringer als bei einer Kombinationspille mit Ethinylestradiol und Levonorgestrel. Weiterhin ist kein Einfluss auf Knochenmineraldichte und Folsäurespiegel zu beobachten. Die Daten von Surrogate-Parametern sind natürlich klinisch limitiert zu interpretieren. Es ist aber davon auszugehen, dass hier in den derzeit laufenden großen Real-World-Studien dieses günstige Wirkungsprofil sich auch in einem niedrigen thromboembolischen Risiko niederschlagen wird, wie dies bereits für andere Estradiol-Pillen gezeigt werden konnte.

In der klinischen Praxis wird die Frage nach der Anwendung von natürlichen Hormonen immer häufiger. Somit gewinnen estradiolhaltige Pillen, die eine entsprechende Sicherheit bieten, an Bedeutung. Nach Ausschluss von Kontraindikationen für KOK kann die Anwendung einer Estradiol-Pille erwogen werden. Ausnahmen bilden Frauen mit Androgenisierungserscheinungen oder einem PCO-Syndrom. Diese profitieren eher von KOK mit höherdosiertem Ethinylestradiol und antiandrogenen Gestagenen. Für alle anderen Frauen, insbesondere auch für Starter, Switcher oder Re-Starter, sind diese modernen monophasischen Präparate geeignet. Dies beruht auf den Tatsachen, dass beim Beginn mit einer Pille das thromboembolische Risiko mit ethinylestradiolhaltigen Kombinationspillen am höchsten ist. Die monophasische Pille mit NOMAC und E2 ist eine innovative Kombination von Wirkstoffen, die den natürlichen Hormonen der Frau sehr ähnlich sind. Die Studien zeigen, dass diese modernen Präparate metabolisch neutral sind, sowohl was Gerinnungsfaktoren als auch Körpergewicht und Fett- sowie Kohlenhydratstoffwechsel betrifft.

### **Fazit**

Die orale Kontrazeption ist weiterhin die wichtigste Form der Empfängnisverhütung in Deutschland. Die Anwendung von Pillen ohne hormonfreies Intervall im Langzyklus oder mit fixen Kombinationen bietet wesentliche Vorteile für viele Patientinnen, insbesondere mit prämenstruellem Syndrom oder anderen Menstruations-assoziierten Beschwerden. Der Trend geht weiterhin mehr zu den bioidentischen Hormonen. Estradiolhaltige Pillen, die den Patientinnen eine entsprechend hohe Sicherheit bieten, gute Blutungsprofile und wenig Nebenwirkungen haben, sind die Zukunft in der oralen Kontrazeption in Deutschland.

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Thomas Römer  
Chefarzt der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe  
Evangelisches Klinikum  
Köln Weyertal GmbH  
Weyertal 76  
50931 Köln  
www.evk-koeln.de

■ Theramex Germany GmbH  
c/o WorkRepublic Kurfürstendamm  
Tauentzienstraße 13  
10789 Berlin  
www.theramex.de

# Hämophilie Arthropathie

## Schmerzsyndrome bei Patienten mit Hämophilie

Die Hämophilie – umgangssprachlich als Blutererkrankung bezeichnet – ist eine X-chromosomal rezessive Erkrankung, die zu einer verminderten Gerinnungsaktivität des Blutes führt. Es werden zwei Formen der Hämophilie unterschieden: Die Hämophilie A (Mangel bzw. Funktionsdefekt des Gerinnungsfaktors VIII) und die Hämophilie B (Mangel bzw. Funktionsdefekt des Gerinnungsfaktors IX). Schmerzen sind ein häufiges und belastendes Begleitsymptom der Hämophilie. Ein Großteil der Schmerzsymptomatik sind auf Affektionen im Bereich des muskuloskelettalen Systems zurückzuführen.

### Einleitung

Durch den Mangel an Gerinnungsfaktoren bei Hämophilie wird die Blutungsstillung extrem verzögert. Blutungen treten dann nicht nur bei Verletzungen und Operationen auf, sondern auch spontan und ohne erkennbaren Anlass. Die Schweregrade der Erkrankung werden nach der Restaktivität eingeteilt, so wird bei einer Restaktivität von unter ein Prozent von einer schweren Hämophilie gesprochen. Insbesondere bei dieser kann es zu Spontanblutungen in Gelenke und Muskulatur kommen, wobei gehäuft Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke von Blutungen betroffen sind. Infolge der Gelenkblutungen kommt es zu entzündlichen Prozessen an der Gelenkschleimhaut (Synovitis) und Veränderungen am Gelenkknorpel sowie angrenzenden knöchernen Strukturen. Der Umbau der Gelenkschleimhaut, die Destruktionen am Gelenkknorpel und an knöchernen Strukturen führen dann zum Endbild der sogenannten hämophilen Arthropathie.

Sowohl die akute Blutung als auch die chronischen Veränderungen am muskuloskelettalen Apparat gehen unmittelbar mit Schmerzen einher. Treten vermehrte Blutungen in einem Gelenk auf, so wird dieses Gelenk als „Target Joint“ bezeichnet. Dieses Gelenk ist dann empfindlich hinsichtlich weiterer Einblutungen, wodurch wieder entsprechende Schmerzen ausgelöst werden. Sich daraus entwickelnde chronische Schmerzen können eine Eigendynamik entwickeln und ein selbstständiges Krankheitsbild darstellen. Die Schmerztherapie stellt somit eine zentrale Komponente in der Hämophiliebehandlung dar.

### Schmerz bei Patienten mit Hämophilie – Epidemiologie

Gelenkveränderungen sind neben den allgemein bekannten Schmerzauslösern eine wesentliche und zentrale Ursache für Schmerzen bei Patienten

mit Hämophilie. Untersuchungen konnten zeigen, dass 85 % der Patienten mit Hämophilie angeben, in den letzten 6 Monaten an Schmerzen gelitten zu haben. In einer anderen Arbeit gaben bis zu 89 % der Patienten an, dass Schmerzen in den letzten 4 Wochen mit einem negativen Einfluss auf das tägliche Leben einhergingen. Viele dieser Untersuchungen erfolgten mit Fragebogentechnik. In eigenen Studien haben wir u.a. mechanische Schmerzschwellen bei Patienten mit Hämophilie mit Hilfe eines digitalen Handalgometers (Abb. 1) untersucht. Dabei konnten wir feststellen, dass diese Schmerzschwellen über den betroffenen Gelenken wie Knie-, Sprung und Ellenbogen niedriger waren und damit der applizierte Druck früher als Schmerz imponierte. Diese Veränderungen waren unmittelbar vom Ausmaß der Gelenkveränderungen abhängig. Als weiteres zentrales Ergebnis dieser Studie konnte aber auch nachgewiesen werden, dass diese Patienten über sehr gute Copingstrategien verfügen. Betroffene versuchen mit dieser Situation trotz Schmerzen positiv umzugehen.

### Akuter Schmerz bei Patienten mit Hämophilie

Ursache des akuten Schmerzsyndroms kann eine Einblutung in das Gelenk oder die Muskulatur sein. Allerdings sollte beachtet werden, dass auch nicht-hämophilie-spezifische Gründe ursächlich für die Schmerzen sein können. Für den Patienten ist häufig die konkrete Ursache eines akuten Schmerzes nicht eindeutig zuzuordnen. In einer Studie von Ceponis et al. 2013 konnte aufgezeigt werden, dass nur 12 von 33 patientenberichteten Blutungen durch eine Blutaspersion aus dem Gelenk bestätigt werden konnten. Nur in 2 von 5 Fällen wurde ein arthrotisch/arthritischer Schmerz detektiert. Dies unterstreicht, dass der akute (Gelenk)Schmerz nicht mit einer Blutung gleichgesetzt werden kann, sondern auch ein arthrotisch/



Abbildung 1:  
Handalgometer  
bei Testung



Prof. Dr. med. Dr. phil.  
Thomas Hilberg

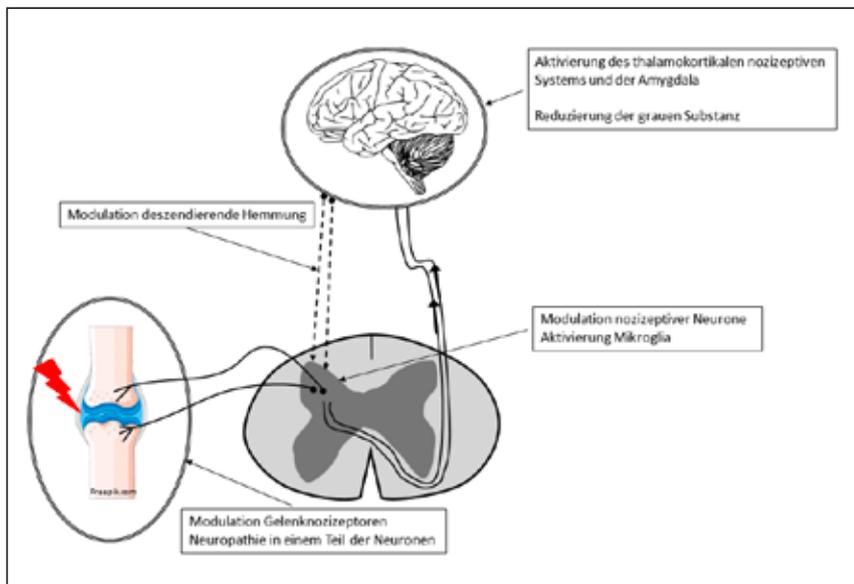


Abbildung 2: Schmerzleitung und Modifikationen bei chronischem Gelenkschmerz

arthritisches „Flare up“ ursächlich für den akuten Schmerz sein kann. Dies ist von der individuellen Gelenksituation abhängig. In der angesprochenen Studie hatten viele eingeschlossene Patienten einen entsprechenden Grad der hämophilen Arthropathie. Dieser akute Schmerz ist in der Regel ein nozizeptiver Schmerz, der durch Gewebeschäden bzw. Entzündung ausgelöst wird. In Studien führte die Injektion von TNF- $\alpha$  und IL-6 zur mechanischen Sensibilisierung des Gelenks. Beide spielen auch bei der Synovitis eine zentrale Rolle. Zum Schmerz kommt es u.a. durch Freisetzung von Mediatoren (u.a. Prostaglandine, Neuropeptide und weitere Mediatoren), welche Nozizeptoren, freie baumförmig verzweigte Nervenendigungen von dünnen afferenten markhaltigen schnellleitenden A- $\delta$ - oder langsam leitenden marklosen C-Nervenfasern, aktivieren. Diese Nervenfasern enden dann im Hinterhorn des Rückenmarks, wobei hier sowohl motorische als auch vegetative Verschaltungen erfolgen. Die Weiterleitung erfolgt über Rückenmarksbahnen und Modulation im limbischen System (emotionale Bewertung) bis hin zur Großhirnrinde (bewusste Schmerzbewertung). Descendierende Bahnen modifizieren die Schmerzleitung und können hemmend modulierende Effekte ausüben (Abb. 2).



Prof. Dr. med.  
Johannes Oldenburg



Dr. med. Georg Goldmann

### Chronischer Schmerz bei Patienten mit Hämophilie

Der sog. „chronische Schmerz“ ist ein immer wieder auftretender oder langanhaltender Schmerz über mehr als 3 Monate. Die Chronifizierung ist nicht nur von der Dauer, sondern auch von der Intensität abhängig. Ursächlich ist häufig eine vorliegende hämophile Arthropathie bzw. deren Begleitfaktoren wie eine Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovitis) bzw. Knorpel-Knochen-Affektionen. Der chronische Schmerz ist durchaus komplizierter, weil nicht nur nozizeptive, sondern auch nicht-nozizeptive (wie z. B. neuropathische Faktoren) eine zentrale Rolle spielen können. So konnte unsere Arbeitsgruppe in einer Studie nach-

weisen, dass nicht nur nozizeptive Ursachen beim hämophilen Schmerz bedeutsam sind. In dieser Studie wurde der painDETECT Fragebogen eingesetzt. Dadurch konnte auf der einen Seite bestätigt werden, dass in ca. 79 % der Fälle ein nozizeptiver bzw. nicht-neuropathischer Schmerz eher wahrscheinlich, dagegen aber in ca. 7 % der Fälle ein neuropathischer Schmerz wahrscheinlicher war. Durch den chronischen Schmerz wird das System entsprechend modifiziert. Nozizeptoren werden hinsichtlich ihrer Empfindlichkeit herunterreguliert; weiter kommt es zu neuropathischen Veränderungen in Neuronen. Diese Prozesse sind bei hämophilen Patienten noch nicht im Detail untersucht, können aber von der Pathophysiologie bei Arthrose durchaus übertragen werden. Hier findet man sensibilisierende Veränderungen auf Rückenmarksebene mit Einfluss auf die Mikroglia sowie Veränderungen im Bereich der grauen Substanz, des thalamocortico-nozizeptiven Systems sowie im Bereich der Amygdala. Zusätzlich wird die descendierende Hemmung beeinflusst. In einer eigenen Studie mit 30 Patienten mit weitgehend schwerer Hämophilie im Durchschnittsalter von 51 Jahren konnten wir eine Veränderung der descendierenden Hemmung mit Hilfe der „conditioned pain modulation (CPM)“ Testung nachweisen (Abb. 2). Möglicherweise lässt sich über diese, gemeinsam mit bei chronischem Schmerz sonstigen pathophysiologischen Prozessen im Nervensystem, auch die Tatsache erklären, dass ein Teil der Hämophiliepatienten auf die klassische nozizeptiv-ausgerichtete Schmerztherapie nicht anspricht.

### Nicht-medikamentöse konservative Behandlung

Die nicht-medikamentöse Therapie im akuten Schmerzzustand, z. B. nach Gelenkblutung, konzentriert sich zunächst auf die Sofortmaßnahmen in Form von „RICE“. Diese beinhalten die Immobilisation (Rest), die lokale Kältetherapie (Ice), die angepasste Kompression (Compression) und die Hochlagerung (Elevation). Nach angepasster Immobilisation erfolgt die Physiotherapie mit Therapiemaßnahmen wie individueller Mobilisation und Bewegungstherapie, um die Gelenkfunktion aufrecht zu halten. Parallel oder in der weiteren Anwendung werden Phono- bzw. Iontophorese bzw. Tens sowie Experten-basierte manuelle- sowie osteopathische Verfahren angewendet, jeweils angepasst an den dann schon teilweise chronifizierten Zustand. Insbesondere bei chronischem Schmerz werden auch edukative und psychologische Verfahren angewendet. Diese betreffen z. B. das Gewichtsmanagement und den psychologischen Umgang mit dem Schmerz. Aus biomechanischer Sicht werden Bandagen und Orthesen bzw. orthopädische Einlagen eingesetzt, und im Zweifelsfall auch ein Gehstock bzw. Unterarmgehstützen verordnet. Parallel dazu erfolgt die Faktoren- und medikamentöse Schmerztherapie.

## Medikamentöse Behandlung

Liegt eine akute Blutung als Ursache vor, kann sich der Schmerz unter Gabe von Faktorpräparaten u. U. schnell verbessern lassen. Ob hierfür das Sistieren der Blutung bzw. eine schnellere Resorption durch hohe Faktorspiegel und damit verbunden eine geringere Kapselspannung oder ein primär analgetischer Effekt der Faktorenpräparate ursächlich ist, ist nicht genau bekannt. In der längerfristigen Faktorthherapie führen hohe Faktorspiegel zur Verhinderung einer nochmaligen Blutung und damit zur Verbesserung der Synovitis und der gesamten Schmerzsituation. Zur Schmerztherapie bei hämophilen Patienten werden Medikamente mit hämostaseologischer Wirkung nur sehr eng kontrolliert eingesetzt. Mittlerweile können allerdings diese Schmerzmittel unter entsprechendem (Magen-)Schutz dank höherer Faktor-Talspiegel, vor allem durch den Einsatz von in der Wirkungsdauer verlängerten sogenannten EHL (Extended-Half-Life) Faktorprodukten, wieder häufiger eingesetzt werden. 2020 ist eine neue „Guideline“ der World Federation of Haemophilia erschienen. Die darin veröffentlichte Schmerzbehandlungsstrategie ist angepasst in Tabelle 1 dargestellt.

Leider differenziert diese Übersicht nicht hinsichtlich Altersstruktur und Komorbiditäten. So muss natürlich darauf geachtet werden, dass beim Einsatz von COX-2-Inhibitoren Altersrestriktionen im Kinder- und Jugendbereich berücksichtigt werden müssen. Weiter sind bei u. a. vorliegenden kardiovaskulären Erkrankungen Kontraindikationen zu beachten. Der Einsatz der nicht-selektiven nicht-steroidalen Antirheumatika wird aufgrund der bekannten Nebenwirkungen zurückhaltend gesehen. Sollten diese trotzdem eingesetzt werden, muss der parallele Einsatz eines Protonenpumpeninhibitors überprüft werden. Bei vorliegend höheren Faktor-Talspiegeln, vor allem durch den Einsatz von in der Wirkungsdauer verlängerten EHL Faktorprodukten, bleiben diese eine mögliche Option. Leber- und Nierenfunktion müssen beim Einsatz von Schmerzmedikamenten entsprechend gemonitort werden. Die Nebenwirkungen z. B. von Paracetamol bzw. Morphinderivaten sind umfassend bekannt. Bei Non-Respondern nach klassischer medikamentöser Therapie könnte auch ein nicht-nozizeptiver Schmerz vorliegen. In diesem Fall muss an den Einsatz anderer Medikamente aus anderen Stoffklassen (Antikonvulsiva bzw. Antidepressiva) gedacht werden. Hier lohnt es sich Kontakt mit einem Schmerzmediziner aufzunehmen.

## Operative Behandlung

Als operative Verfahren kann eine frische Gelenkblutung oft durch eine schnelle Gelenkpunktion therapiert werden. Anschließend muss durch ausreichend hohe Faktorspiegel eine erneute Einblutung verhindert werden. Bei chronischen Verläufen werden je nach vorliegendem Befund und Stadien der Beschwerden z. B. die Synovektomie und die

### 1. Paracetamol

Wenn nicht effektiv siehe 2

### 2. COX-2-Inhibitoren<sup>a</sup> (z.B. Celecoxib bzw. Etoricoxib) oder

### Paracetamol plus Codein<sup>b</sup> (3– 4 x/Tag)

oder

### Paracetamol plus Tramadol (3– 4 x/Tag)

Wenn nicht effektiv siehe 3

### 3. Morphin<sup>c</sup>: Zunächst ein langsam freisetzendes Produkt mit einem schnell freisetzenden Produkt in Reserve. Höhere Dosierung des langsam freisetzenden Produkts, wenn das schnell freisetzende Produkt mehr als 4 x/Tag eingesetzt werden muss.

Fußnote:

a = COX-2-Inhibitoren = Altersrestriktionen beachten (z.B. Kinder), Kontraindikationen müssen beachtet werden.

b = Altersrestriktionen und Kontraindikationen beachten

c = Suchtpotential, Kontraindikationen und Nebenwirkung beachten, u.U. Schmerzmediziner hinzuziehen.

Radiosynoviorthese (RSO) eingesetzt. Insbesondere letztere hat sich bei der Behandlung der entzündeten Gelenkschleimhaut (Synovitis) als ein gutes und sicheres Behandlungsverfahren etabliert. Die RSO wird ambulant oder kurzstationär angewendet. Weiter können kleinere arthroskopische Eingriffe Linderung bringen. Bei hochgradigen Gelenkveränderungen erfolgen Arthodesen (Gelenkversteifungen) z. B. am Sprunggelenk bzw. der Einsatz endoprothetischer Verfahren. Die Anwendung dieser Maßnahmen bedarf immer einer engen, interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen operativ-orthopädischer Einrichtung und Hämophiliezentrum.

## Fazit

Patienten mit Hämophilie leiden vermehrt an Schmerzen, die häufig hämophilie-spezifisch induziert sind. Oftmals liegt ein nozizeptiver Gelenkschmerz zugrunde. Schmerzen werden in der Sprechstunde nicht immer thematisiert, deswegen muss explizit danach gefragt werden. Die Behandlungsmethoden schließen physiotherapeutische, manualtherapeutische und osteopathische Behandlungsmethoden ein. Es muss frühzeitig und konsequent behandelt werden. Aufgrund der hämostaseologischen Grunderkrankung sind die Möglichkeiten einer medikamentösen Schmerztherapie eingeschränkt, diese kann aber durch suffiziente Faktor-Talspiegel, z. B. durch den Einsatz neuer EHL Faktorprodukte, besser flankiert werden. Zur Schmerztherapie stehen mit den COX-2-Inhibitoren wirksame Medikamente zur Verfügung. Insbesondere bei starkem Schmerz und vorliegender hämphiler Arthropathie kann die Notwendigkeit der operativen Behandlung bestehen. Dabei kommen Verfahren mit Gelenkerhaltung bzw. -ersatz zur Anwendung. Schmerz adressieren und Schmerz behandeln ist ein wesentlicher Baustein in der umfassenden Hämophilie-therapie. Gerade bei Menschen mit seltenen Erkrankungen, wie der Hämophilie, ist dies immer eine große interdisziplinäre Aufgabe.

Literatur beim Verfasser

Tabelle 1  
Schmerzmanagement bei  
Patienten mit Hämophilie  
(Basis WFH Guideline 2020)

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Dr. phil.  
Thomas Hilberg  
Lehrstuhl für Sportmedizin  
Bergische Universität Wuppertal  
Moritzstr 14, 42117 Wuppertal  
sportmedizin@uni-wuppertal.de  
<http://spomed-wuppertal.de/info/>  
und  
<http://www.haemophilia-exercise.de/de>

■ Univ.-Prof. Dr. med.  
Johannes Oldenburg  
Direktor der Klinik  
Dr. med. Georg Goldmann  
Oberarzt der Klinik  
Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT)  
im Universitätsklinikum Bonn  
Venusberg-Campus 1 (ehemals Sig-  
mund-Freud-Str. 25) 53127 Bonn  
Tel. 0228-287 15188  
[www.ukbonn.de](http://www.ukbonn.de)

■ Weitere Informationen:  
Takeda Pharma Vertrieb  
GmbH & Co. KG  
Medizinischer Informationsservice  
EHL „Rurioctocog alfa pegol“  
Jägerstr. 27  
D- 10117 Berlin

[www.adynovi.de](http://www.adynovi.de)  
[www.mypkfit.de](http://www.mypkfit.de)  
[www.myhaemophilie.org](http://www.myhaemophilie.org)  
[www.GSAVheminfo.de](http://www.GSAVheminfo.de)

# Spinale Muskelatrophie – eine behandelbare Erkrankung



Foto: Vivid Pixels/fotolia.de

Die Spinale Muskelatrophie ist eine fortschreitende Muskelerkrankung, die zu meist im Kindesalter beginnt und mit schwerer Behinderung und oft frühem Tod einhergeht. Nachdem diese Erkrankung über viele Jahrzehnte nur symptomatisch behandelt werden konnte, wurden in den letzten Jahren in kurzer Folge Medikamente entwickelt, die kausal in den Krankheitsprozess eingreifen und bei frühem Beginn beeindruckende Erfolge zeigen. Damit ist aus einer unheilbaren nun eine behandelbare Erkrankung geworden.

## Klinisches Bild

Die Spinale Muskelatrophie ist eine genetisch bedingte Muskelerkrankung, die etwa eins von 10.000 Neugeborenen betrifft. Die Spinale Muskelatrophie ist damit eine der beiden häufigsten neuromuskulären Erkrankungen im Kindesalter. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Dies bedeutet, dass beide Eltern symptomfreie Anlageträger sind und Kinder nur erkranken, wenn sie sowohl vom Vater als auch von der Mutter eine entsprechende Erbanlage (Gen) erhalten. Ursächlich sind Defekte (Mutationen) des sog. SMN1-Gens. Dieses Gen kodiert ein Eiweiß, das als Survival Motor Neuron- oder SMN-Protein bezeichnet wird. Das SMN-Protein wird zwar in allen Zellen des Körpers produziert, ist aber besonders wichtig für die Funktion von Nervenzellen im Vorderhorn des Rückenmarks; den sogenannten Motoneuronen. Wird nicht genug SMN-Protein gebildet, gehen diese Motoneurone zugrunde, und auch die von ihnen versorgten Muskelfasern verkümmern (atrophieren).

Das klinische Bild der Erkrankung (der Phänotyp) ist sehr variabel und reicht von Kindern, die bereits als Neugeborene erste Symptome zeigen, bis hin zu Patienten, die erst im Erwachsenenalter auffällig werden. Anhand des Alters bei Auftreten erster Symptome und der besten erreichten motorischen Fähigkeit werden vorrangig 3 Typen unterschieden. Kinder mit dem Typ 1 werden bereits in den ersten

Lebensmonaten auffällig. Sie versterben zu über 90 % bis zum Alter von 18 Monaten an einer Atemmuskelschwäche. Typische Symptome sind stark reduzierter Muskeltonus, Bewegungsarmut, Schluck- und Gedeihstörung, auffälliges Atemmuster mit Bauchatmung, nicht auslösbare Reflexe sowie Zungenfaszikulationen (ständige feine unwillkürliche Bewegungen der Zunge), siehe Abbildung 1. Bei der Spinalen Muskelatrophie Typ 2 werden Symptome meistens in der zweiten Hälfte des ersten Lebensjahres sichtbar. Betroffene Kinder erlernen das freie Sitzen, kommen aber ohne Hilfsmittel nicht zum Laufen. Etwa 80 % erreichen das Erwachsenenalter, doch müssen viele Patienten aufgrund einer Wirbelsäulenverkrümmung operiert werden und benötigen eine Atemunterstützung. Bei Kindern mit dem Typ 3 zeigen sich erste Auffälligkeiten schon im Kleinkindalter. Motorische Meilensteine werden verzögert erreicht, und es finden sich Zeichen einer rumpfbetonten Muskelschwäche. Die Kinder erlernen das freie Laufen, doch kann diese Fähigkeit im weiteren Leben wieder verlorengehen. Die Lebenserwartung ist bei dieser Form nicht relevant eingeschränkt.

## Genetische Grundlagen

Zunächst war nicht klar, warum die Spinale Muskelatrophie so unterschiedlich schwer verlaufen kann, obwohl über 90 % der Betroffenen densel-



Prof. Dr. med. Andreas Hahn

ben Defekt des SMN1-Gens aufweisen. Es konnte dann aber gezeigt werden, dass sich neben dem SMN1-Gen ein zweites Gen befindet, welches nahezu identisch ist und als SMN2-Gen bezeichnet wird. Dieses SMN2-Gen liegt in mehreren (meist 2-4) Kopien vor und weist einen kleinen Fehler auf, der dazu führt, dass bei Ablesen einer Genkopie nur etwa 10 % der SMN-Proteinmenge entsteht, die durch das SMN1-Gen gebildet wird. Dies spielt keine Rolle bei Gesunden, wird aber bedeutsam, wenn das SMN1-Gen defekt ist. Die Zahl der SMN2-Kopien und die Menge des gebildeten SMN-Proteins beeinflussen dann den Schweregrad der Erkrankung.

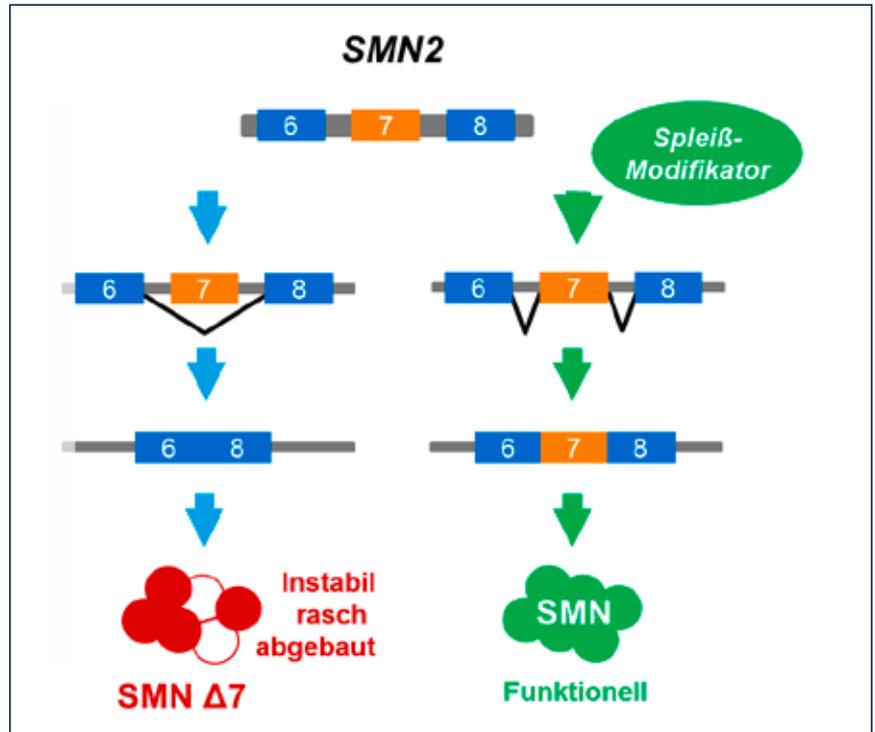
### Kausale Behandlungsmöglichkeiten

Bis vor kurzem war lediglich eine symptomatische Behandlung der SMA in Form von Hilfsmittelversorgung, Operation von Kontrakturen und Wirbelsäulendeformitäten, Unterstützung bei Nahrungsaufnahme und Atmung sowie Physiotherapie und psychosozialen Hilfen möglich. Dies hat sich nun aber fundamental gewandelt und es stehen sogar mehrere Therapiemöglichkeiten, die ursächlich wirksam sind, zur Verfügung.

Nusinersen (Spinraza) ist ein Medikament, das am SMN2-Gen wirkt und das Ablesen dieses Gens modifiziert, so dass eine größere Menge SMN-Protein gebildet wird. Das Präparat wurde bereits 2017 in Deutschland für alle Typen der Spinalen Muskelatrophie zugelassen, nach dem eine Studie bei Säuglingen mit Typ 1 zeigen konnte, dass nach 52 Wochen die Zahl der noch lebenden und nicht beatmeten Kinder in der mit Nusinersen behandelten Gruppe deutlich höher war, als in einer Kontrollgruppe unbehandelter Kinder. Das Medikament kann nicht die Bluthirnschranke passieren und muss daher direkt in das Nervenwasser mittels Punktion (Lumbalpunktion) verabreicht werden. Initial wird das Medikament während einer Aufsättigungsphase 4x in 2 Monaten appliziert; dann folgt die Erhaltungstherapie (alle 4 Monate). Die Medikamentengabe ist vor allem für Patienten, bei de-



Abbildung 1: Ausgeprägte Muskelhypotonie bei einem 3-Monate alten Säugling mit Spinaler Muskelatrophie Typ 1



nen eine starke Wirbelsäulenverkrümmung vorliegt, die bereits an der Wirbelsäule operiert werden mussten, und/oder bei solchen mit deutlich ausgeprägter Atemmuskelschwäche, belastend und aufwändig.

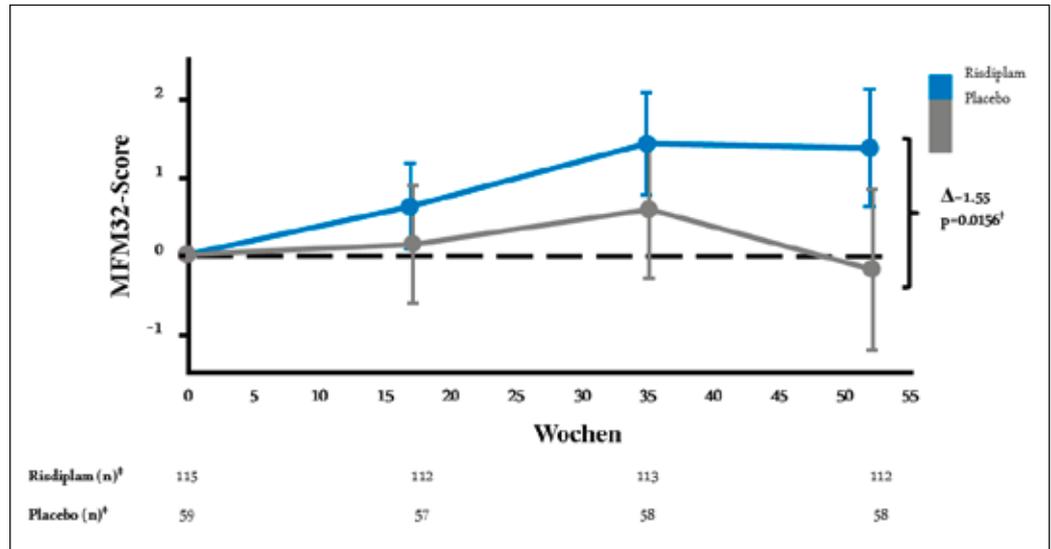
Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) ist eine Gensatztherapie, bei der Säuglingen mit Spinaler Muskelatrophie eine intakte Kopie des SMN1-Gens verabreicht wird. Hierzu wird gentechnisch ein intaktes SMN1 Gen in ein nicht pathogenes Virus (Vektor) eingeschleust. Die Behandlung erfolgt mittels einer circa 60-minütigen Infusion. Das Virus passiert die Bluthirnschranke, infiziert die Vorderhornzellen im Rückenmark und gibt seinen Inhalt – das intakte SMN1-Gen – frei. Dieses Gen verbleibt als sog. Episom im Zellkern, wird abgelesen und produziert so SMN-Protein. Zolgensma ist seit Anfang Juli in Deutschland für alle Patienten mit Typ 1 und für Patienten mit bis zu 3 SMN2-Kopien unabhängig von Alter und Gewicht zugelassen, nachdem eine Studie ebenfalls bei Säuglingen mit Typ 1 die Wirksamkeit belegen konnte. Der Vorteil dieses Medikamentes ist, dass es nur einmalig

Abbildung 2: Wirkmechanismusprinzip von Risdiplam. Aufgrund eines Fehlers wird ein Teil der genetischen Information nicht richtig vom SMN2-Gen abgelesen und es entsteht ein defektes SMN-Protein (Exon 7 fehlt), das instabil ist und schnell abgebaut wird. Risdiplam als Spleißmodifikator korrigiert den Ablesefehler und es kann mehr stabiles und funktionelles SMN-Protein gebildet werden.

„FIREFISH-Update: Neue 2-Jahres-Wirksamkeitsdaten zu (...) bei Säuglingen mit spinaler Muskelatrophie vom Typ 1 (...) Die 2-Jahres-Ergebnisse bei Säuglingen, die mit der therapeutischen Dosis (...) (17/21) behandelt wurden, zeigten, dass die motorischen Funktionen weiter verbessert wurden. (...) Etwa 88 % der Säuglinge lebten nach zwei Jahren noch und benötigten keine permanente Beatmung. Darüber hinaus waren nach zwei Jahren 59 % (10/17 vs. 7/17 nach einem Jahr) der Säuglinge in der Lage, mindestens 5 Sekunden lang ohne Unterstützung zu sitzen, was anhand der Gross Motor Scale of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development – Third Edition (BSID-III) ermittelt wurde.“

(Quelle: [www.arznei-news.de](http://www.arznei-news.de))

Abbildung 3: Statistisch relevante Zunahme der Muskelfunktion (MFM32-Score) über 52 Wochen bei mit Risdiplam behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo-behandelten Patienten mit Spinaler Muskelatrophie Typ 2 und nicht gehfähigen Typ 3 Patienten im Alter von 2-25 Jahren.



gegeben werden muss. Allerdings liegen bisher nur Erfahrungen bei Kindern mit einem Gewicht bis 13.5 Kilogramm vor, und es ist noch nicht klar, ob die Wirkung wirklich lebenslang anhält.

Risdiplam ist ähnlich wie Nusinersen ein Medikament, das das Ablesen des SMN2-Gens modifiziert (Spleißmodifikator, Abbildung 2). Im Unterschied zum Letztgenannten kann Risdiplam aber oral eingenommen werden, was die Behandlung – insbesondere für betroffene Eltern und Kinder – wesentlich erleichtert, da sie ambulant erfolgen kann. Die orale Einnahme hat auch den Vorteil, dass die SMN-Protein-Produktion im gesamten Körper gesteigert wird. Sicherheit und Effektivität des Medikaments wurden und werden in einem sehr umfangreichen klinischen Studienprogramm getestet, mit dem Ziel, die Wirksamkeit bei allen im Behandlungsalltag gesehenen Patienten mit Spinaler Muskelatrophie nachzuweisen. So konnte in zwei Studien bei Kindern mit Spinaler Muskelatrophie Typ 1 und auch bei Patienten mit Typ 2 und nicht gehfähigen Patienten mit Typ 3 im Alter von 2-25 Jahren eine klare Verbesserung gegenüber dem natürlichen Verlauf sowie eine quantifizierbare Wirksamkeit gezeigt werden (Abbildung 3). Zudem haben klinische Studien einen dauerhaften, zweifachen Anstieg der SMN-Protein-Menge im Blut gefunden. Risdiplam ist in den USA bereits zugelassen. Aktuell können in Deutschland im Rahmen eines sog. Härtefallprogramms bereits Patienten mit Typ 1 und 2 behandelt werden, die nicht geeignet erscheinen für eine Therapie mit einem der beiden anderen Präparate. Eine reguläre Zulassung von Risdiplam in Deutschland könnte bereits im nächsten Jahr erfolgen.

### Grenzen der Therapie und Bedeutung der Früherkennung

Für alle dargestellten Medikamente konnte in unabhängigen Studien die Wirksamkeit nachgewiesen werden. Der ganz entscheidende, die Wirksamkeit beeinflussende Faktor ist aber insbesondere bei Kindern mit Typ 1 das Ausmaß der Betroffenheit bei Beginn der Therapie. Nur Motoneurone, die noch nicht degeneriert sind, profitieren von einer Behandlung, während bereits untergegangene Vorderhornzellen nicht wieder belebt oder neu gebildet werden können. So sind die erzielten Erfolge bei Kindern, die mit der Behandlung beginnen, wenn sie bereits das Vollbild der Erkrankung zeigen, hinsichtlich der motorischen Funktionen wie Sitzen, Stehen oder Laufen sowie der Sprech-, Schluck- und Atemfunktion oft gering bzw. unbefriedigend. Dies steht in scharfem Kontrast zu den Ergebnissen bei Kindern, die bereits kurz nach Geburt, d.h., in einem präsymptomatischen Stadium behandelt wurden. Diese Kinder sprechen dramatisch besser auf die Medikamente an und erlernen in aller Regel das freie Laufen sowie das Sprechen. Hieraus folgt, dass eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und eine ohne Verzögerung eingeleitete Behandlung von größter Wichtigkeit sind. Die beste Möglichkeit, um dies zu erreichen, ist die Aufnahme der Spinalen Muskelatrophie in das Neugeborenscreening. Es kann angenommen werden, dass dies im kommenden Jahr geschehen wird. Bis dahin kommt der sorgfältigen und raschen Abklärung einer Muskelhypotonie im Säuglingsalter eminente Bedeutung zu.

Literatur beim Verfasser

## Informationen

■ Prof. Dr. med. Andreas Hahn  
Abt. Kinderneurologie, Sozialpädiatrie und Epileptologie  
Universitätsklinikum Gießen-Marburg und Zentrum für Seltene Erkrankungen Gießen (ZSEGI)  
Feulgenstr. 10-12  
D-35392 Gießen  
www.kinderneurologie-giessen.de

■ Initiative „Forschung und Therapie für die Spinale Muskelatrophie“  
im Förderverein für die Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V.  
Im Moos 4, 79112 Freiburg

■ Dr. med. Inge und Klaus Schwesenz  
Seidlhofstraße 14  
80639 München  
www.initiative-sma.de

# Hypercholesterinämie



## Risikofaktor LDL-Cholesterin

Im Bereich der präventiven Kardiologie wurden in den letzten Jahren neue medikamentöse Therapie-Optionen zur LDL-Cholesterinsenkung entwickelt, die dem betroffenen Patienten zur Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt, Bluthochdruck (arterielle Hypertonie), Peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK), Koronarer Herz-

krankheit (KHK) und Schlaganfall verordnet werden. Bei diesen Erkrankungen spielt das erhöhte LDL Cholesterin, eine Fettsubstanz bzw. ein Fettbestandteil, eine wesentliche Rolle.

### Einleitung

Cholesterin wird mit der Nahrung aufgenommen (meistens über Lebensmittel tierischer Herkunft) aber auch in Leber- und Darmschleimhaut vom Körper selbst produziert. Die körpereigene Cholesterinsynthese korreliert mit der durch die Nahrung zugeführten Menge. Dieser Prozess ist individuell unterschiedlich und auch genetisch bedingt. Die sog. „Familiäre Hypercholesterinämie“ wird dominant vererbt; 50 % der Nachkommen eines betroffenen Elternteils sind Träger dieser Erbinformation. Andere Formen dieser Fettstoffwechselstörung (Hypercholesterinämie) sind erworben. Mediziner unterscheiden zwischen LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin. LDL-Cholesterin (Low Density Lipoprotein) lagert sich bei einem Überangebot an der Innenseite der Gefäße an. Das führt längerfristig zu einer Verengung der Blutgefäße und in der Folge zur Entstehung einer Atherosklerose (Arterienverkalkung). HDL-Cholesterin (High Density Lipoprotein) schützt die Blutgefäße vor Ablagerungen, daher wirken sich hohe Werte dieses Lipoproteins positiv auf kardiovaskuläre Erkrankungen aus.

Noch vor rund 40 Jahren wurden neben diätetischen Maßnahmen lediglich schwach wirksame und nebenwirkungsträchtige Medikamente wie Fibrate, Nikotinsäure oder Colestyramine verordnet. Durch eine intensiviertere Kombinationstherapie, die von dem Marburger Lipidstoffwechsel-Pionier Prof. Hans Kaffarnik durchgeführt wurde, konnten dennoch beachtliche LDL-Senkungen verzeichnet werden. Allerdings waren die Nebenwirkungen zum Teil ebenso beachtlich. Später wurde die Behandlung noch durch die sog. LDL-Apherese ergänzt, welche ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren ist, das mit hoher Effizienz das LDL-Cholesterin eliminieren kann. Hierfür stehen neben verschiedenen Plasmatherapieverfahren (HELP-Apherese, Doppelfiltrations-Plasmapherese, Dextranulfat-

Adsorption, Immunadsorption) auch Vollblutverfahren (Vollblut-DSA und DALI) zur Verfügung. Obwohl alle Systeme hocheffektiv in der LDL-Senkung, sind sie als wöchentlich durchzuführendes extrakorporales Eliminationsverfahren auch sehr invasiv, zeitaufwändig und teuer.

### Moderne Therapieoptionen

Die Einführung der Statine Ende der 1990-er Jahre revolutionierte die Therapie und es konnten erstmals signifikante Senkungen kardiovaskulärer Ereignisse in der KHK-Prävention nachgewiesen werden. Durch weitere Medikamente wie Ezetimibe konnte die Therapie weiter verbessert werden. Neu entwickelte Substanzen können u. a. die Wirkung von Statinen verstärken. Ein neues Medikament mit einem anderen Wirkprinzip hemmt die ATP-Citrat-Lyase, ein wichtiges Enzym, welches an der Biosynthese von Cholesterin beteiligt ist. In großangelegten klinischen Studien konnte eine zusätzliche LDL-Senkung von etwa 18 % aufgezeigt werden (siehe N Engl J Med 2019; 380:1022-1032. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917). Interessanterweise zeigen auch Menschen mit genetischen Varianten, die zu einer Funktionsstörung der ATP-Citrat-Lyase führen und daher analog wie das neue Medikament zu einer ATP-Citrat-Lyase-Inhibition führen, deutlich niedrigere LDL-Cholesterinspiegel mit günstigen Auswirkungen auf das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (siehe: N Engl J Med 2019; 380:1033-1042 DOI: 10.1056/NEJMoa1806747). Die Verträglichkeit des neu entwickelten Präparats mit dem Wirkstoff Bempedoinsäure, welches ab November 2020 in Deutschland zur Verfügung steht, ist recht gut, scheint aber zu einer leichten Erhöhung der Harnsäure zu führen. Die ATP-Citrat-Lyase wird durch ACL-Inhibitoren wie Bempedoinsäure gehemmt. Dieser Effekt wird pharmakologisch zur Cholesterinsenkung genutzt. Es bleibt abzuwarten,



Dr. med. Bilgen Kurt



Prof. Dr. med.  
Bernhard Schieffer



Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer



Oberärztin Dr. Bilgen Kurt, Leitung des Marburger Lipidzentrums an der Klinik für Kardiologie (Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer) und Dr. med. Muhidien Soufi, Leiter des Forschungslabors am Zentrum für unerkannte und seltene Erkrankungen (Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen R. Schäfer). Die enge Anbindung des Marburger Lipidzentrums an das Forschungslabor des Zentrums für unerkannte und seltene Erkrankungen (ZusE) ermöglicht eine umfangreiche molekularbiologische Diagnostik zur Abklärung von Lipidstoffwechselerkrankungen.

wie sich die zusätzliche LDL-Senkung auf die Vermeidung von kardiovaskulären Erkrankungen auswirken wird.

### Therapierefraktäre Patienten

In den letzten Jahren wurden auch in der Lipidologie vermehrt Antikörpertherapien gegen definierte Zielstrukturen entwickelt, die Anwendung finden, wenn andere lipidsenkende Maßnahmen nicht wirksam sind. So konnten PCSK-9 Antikörper eine LDL-Senkung durch eine Verbesserung der LDL-Rezeptor Wirkung erreichen, und neuerdings konnte ein monoklonaler Antikörper gegen Angiopoietinlike 3 (ANGPTL3) völlig unabhängig von einer LDL-Rezeptor-Wirkung bei Patienten mit schwerster Hypercholesterinämie eine LDL-Senkung bewirken (N Engl J Med 2020; 383:711-720; DOI: 10.1056/NEJMoa2004215). Letzteres lässt hoffen, dass wir den bislang therapierefraktären Patienten in absehbarer Zeit eine Alternative zur LDL-Apherese bieten können. Zudem sind zahlreiche Wirkstoffe aktuell in der Entwicklung, die durch Interaktionen mit Apo C-III oder auch Lp(a) völlig neuartige Therapiemöglichkeiten erwarten lassen.

### Statin-Unverträglichkeit

Derzeit sind vor allem Statine eindeutig die Mittel der ersten Wahl zur Behandlung einer Hypercholesterinämie. Allerdings kann es zu Statin-Unverträglichkeiten kommen, vor allem wenn bei den Patienten eine Variante des sogenannten SLCO1B1 Transporters vorliegt. SLCO1B1 ist ein Leberprotein, das für die Aufnahme von Statinen in Leberzellen verantwortlich ist. Eine genetische Veränderung des SLCO1B1 (p.V174A) führt zu einer reduzierten Leberaufnahme von Statinen, wodurch die Statin-Spiegel im Blut ansteigen und es vermehrt zu Muskelschmerzen kommen kann.

### Das Marburger Lipidzentrum – wissenschaftliche Expertise

Die Therapie von Lipidstoffwechselstörungen in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit der Kardiologie hat in Marburg sowohl klinisch als auch wissenschaftlich eine lange Tradition.

So wurde die Hyperlipidämie Typ III nach Fredrickson in Marburg als Defekt des ApoE aufgeklärt (Steinmetz/Kaffarnik/Utermann) und die Bedeutung von ApoA5 als Kofaktor herausgearbeitet

(Kurt/ Soufi/Schäfer). Zudem wurde eine besonders schwere Form der Familiären Hypercholesterinämie (FH Marburg) in Marburg erstmals aufgeklärt (Soufi/Kurt/Schäfer). Weiterhin seltene Ursachen von Lipidstoffwechselstörungen die durch Defekte in Apolipoproteinen entstehen. Dank der Dr. Reinfried Pohl Stiftungsprofessur für Prof. Dr. med. Jürgen R. Schäfer konnte das lipidologische Forschungslabor unter der Leitung von Dr. Muhidien Soufi zur Diagnostik seltener Stoffwechselstörungen aufgebaut werden.

Seit 2019 ist das Lipidzentrum in Marburg bei der DGFF (Lipidliga) als eines von wenigen Zentren zertifiziert. Ein wichtiger Aspekt für die Behandlung und Prävention der koronaren Herzerkrankung ist die enge Anbindung an die Klinik für Kardiologie. Der Direktor der Klinik für Kardiologie ist seit 2013 Prof. Dr. Bernhard Schieffer. Das Marburger Lipidzentrum verfügt über spezielle Expertise im Bereich der seltenen Lipidstoffwechselstörungen und arbeitet eng mit dem Marburger Zentrum für unerkannte und seltene Erkrankungen (ZusE) zusammen. Das Forschungslabor des Zentrums bietet eine umfangreiche molekularbiologische Diagnostik zur Abklärung von Lipidstoffwechselerkrankungen an. Es besteht eine enge Kooperation mit sämtlichen Kliniken am UKGM sowie einem Netzwerk niedergelassener Ärzte. So können unterschiedliche lipidologische Krankheitsbilder wie z. B. FH, HLP III, Hyperchylomikronämie und CTX diagnostiziert und behandelt werden.

### Lipidsprechstunde am UKGM

#### Am Beispiel Xanthome:

Eine 24-jährige Patientin stellte sich in der Unfallchirurgie am Universitätsklinikum Marburg vor, um störende Verdickungen an der Achillessehne entfernen zu lassen. Eine Ärztin schickte sie daraufhin mit der Verdachtsdiagnose „Familiäre Hypercholesterinämie“ (FH) umgehend in die Lipidambulanz. Dort konnte die Diagnose bestätigt werden. Die Patientin wies einen LDL-Cholesterinwert von 330 mg/dl auf. Durch die Einleitung einer gezielten Therapie mit Lipidsenkern konnte das LDL-Cholesterin der jungen Patientin erfolgreich gesenkt werden – und nach einem Jahr kam es zu einem signifikanten Rückgang der Xanthome an den Achillessehnen. Die überschüssige Haut wurde daraufhin operativ entfernt. Ohne das Wissen um die Ursache der subkutanen Veränderungen bei der jungen Frau und



Achillessehnenverdickung bei einer 24-jährigen Patientin mit Familiärer Hypercholesterinämie (FH).

die Einleitung einer adäquaten lebenslangen Senkung der LDL-Cholesterinspiegel, wäre die operative Entfernung der Fettablagerungen unter der Haut nur kosmetischer Natur gewesen – ohne ursächliche Behandlung der Xanthome mit Rezidivgefahr.

### Am Beispiel LDL-Rezeptor-Defizienz:

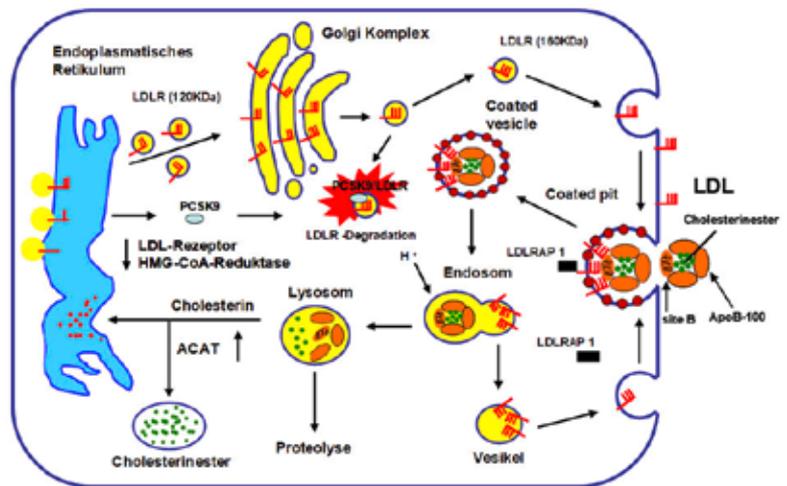
Im Forschungslabor der Lipidambulanz der Universitätsklinik Marburg wurden bereits vor Jahren pädiatrische Patienten mit extrem seltenen Gendefekten des LDL-Rezeptors identifiziert, die zu schwersten Formen von Familiärer Hypercholesterinämie (FH) führen. So konnte im Jahr 1999 eine neue homozygote LDL-Rezeptormutation (p. W556R) bei einem eineiigen Zwillingsspaar nachgewiesen werden, die zu LDL-Cholesterinwerten von bis zu 1.000 mg/dl führte. Diese extrem hohen Blutfettwerte führen auch bei Kindern unweigerlich zu Herzinfarkt oder Schlaganfall. Dank der frühzeitigen Diagnose und Klassifizierung der zugrundeliegenden Defekte im LDL-Rezeptorstoffwechselweg und der Erkenntnis, dass eine medikamentöse Therapie mit Lipidsenkern keine klinisch relevante LDL-Senkung bewirkt, wurde in Zusammenarbeit mit der Kinderneurologie (Prof. Dr. med. Günter Klaus) ein LDL-Apheresesystem für Kleinkinder entwickelt. Durch die frühzeitig initiierte wöchentliche LDL-Apherese im Alter von 3 Jahren konnten Gefäßschäden verhindert werden und auch die bei FH-charakteristischen Xanthome im Verlauf der Therapie deutlich reduziert werden (Abbildung 3).

### Am Beispiel kombinierte LDL-Rezeptor/ LDL-Rezeptor-Adaptorprotein 1 (LDLRAP1) Mutation:

Die molekulargenetische Diagnostik identifizierte bei einer Familie eine kombinierte Mutation p.Q233P des LDL-Rezeptors und eine p.Q136X des LDL receptor adaptor protein 1 (LDLRAP1) als molekulare Ursache für FH. Alle Mitglieder der Familie waren Träger beider Mutationen und das Spektrum



Charakteristische Knie-Xanthome bei familiärer Hypercholesterinämie. Das betroffene Kind ist Träger des LDL-Rezeptordefekts (FH-Marburg).



der LDLR/LDLRAP1-Mutationen reichte von compound heterozygot, über heterozygot für beide Mutationen bis zu homozygot für eine einzelne Mutation. Interessant war, dass die Ausprägung der Hypercholesterinämie in der Familie davon abhängig war, welche genetische Kombination vorliegt. Defekte von LDLRAP1 sind die Ursache von autosomal rezessiver Hypercholesterinämie (ARH), einer Krankheit die phänotypisch FH ähnelt. LDLRAP1 wird in Hepatozyten und Lymphozyten, jedoch nicht in Fibroblasten für die LDLR-vermittelte Internalisierung des LDLR/LDL-Komplexes benötigt. In der Regel führen homozygote LDLR-Defekte zu schwersten Formen von FH, jedoch ist die Schwere der Ausprägung oftmals abhängig von noch vorhandener residueller LDLR-Aktivität bei den betroffenen Patienten. Die klinischen Daten der Familie zeigten, dass es beim Vater und einem seiner Söhne (Sohn 1) mit kompletter LDLRAP1-Defizienz, trotz Vorhandensein einer intakten Kopie des LDL-Rezeptor zu einer schwereren Hypercholesterinämie kam, als bei dem zweiten Kind mit homozygoten p.Q233P LDLR-Defekt und funktionellen LDLRAP1. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass mutierte p.Q233P LDL-Rezeptoren residuale LDL-Bindungsaktivität besitzen und es bei intakter LDLRAP1 Funktion zu einer besseren Plasma-LDL-Clearance über die Leber und periphere Zellen (Fibroblasten) kommt, als bei kompletter LDLRAP1-Defizienz. Studien mit ARH-Patienten konnten zeigen, dass diese besser auf eine Therapie mit Lipidsenkern ansprachen als FH-Patienten. Bei unseren Patienten war dieses jedoch nicht der Fall. Wir beobachteten, dass der Vater trotz maximaler Lipidsenkertherapie bereits im Alter von 28 Jahren einen Myokardinfarkt erlitt und mit LDL-Apherese behandelt werden musste, genau wie sein Sohn 1. Andererseits ist zu erwarten, dass eine maximale Therapie mit Lipidsenkern bei dem zweiten Sohn wegen der intakten LDLRAP1-Funktion einen größeren Benefit haben wird. Dieses Beispiel zeigt wie wichtig die Kenntnis der zugrundeliegenden Mutation im LDL-Rezeptorstoffwechselweg für die Auswahl der bestmöglichen individuellen Therapie ist.

Literatur beim Verfasser

Frau Dr. Kurt spendet ihr Autorenhonorar einer gemeinnützigen, sozialen Initiative.

Graphische Darstellung der Wechselwirkungen des LDL-Rezeptors mit Co-Faktoren innerhalb des LDLR-Pathways. In den vergangenen Jahren wurden die beiden Proteine PCSK9 und LDLRAP1 entdeckt, welche die Stabilität des LDLR und seine Internalisierung regulieren. Mutationen in den Genen von PCSK9 und LDLRAP1 führen wie LDLR/ApoB-Mutationen zu schweren Hypercholesterinämien. Die Kenntnis der zugrundeliegenden Mutation im LDL-Rezeptorstoffwechselweg ist für die Auswahl der bestmöglichen Therapie von Bedeutung.

### Informationen

■ Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Oberärztin Dr. med. Bilgen Kurt  
Leitung Lipidologisches Kompetenzzentrum Marburg  
Klinik für Kardiologie  
Klinikdirektor Prof. Dr. med. Bernhard Schieffer

■ Zentrum für unerkannte und seltene Krankheiten (ZusE)  
Leitung Prof. Dr. med. Jürgen Schäfer  
Baldingerstraße  
35043 Marburg  
www.ukgm.de

■ DGFF (Lipid-Liga) e.V.  
Mörfelder Landstraße 72  
60598 Frankfurt am Main  
www.lipid-liga.de

# Hüftgelenknahe Femurfrakturen – Risikofaktor Osteoporose

Mit steigender Lebenserwartung des Menschen ergibt sich eine zunehmende Inzidenz der typischen „Altersfrakturen“. Neben individuellen Dispositionen ist die Osteoporose der wesentliche Risikofaktor. Über 6,3 Mio. Menschen leiden in Deutschland an sogenanntem „Knochenschwund“, mit 885.000 neuen Fällen pro Jahr (DVO, 2017). Fragilitätsfrakturen der Hüfte (Knochenbrüche infolge eines Niedrigenergie-traumas) sind mit einer signifikanten Morbidität und Mortalität verbunden und stellen eine erhebliche Belastung für betroffene Patienten, Angehörige und das Gesundheitssystem dar. Expertengremien haben die aktuelle Situation als kritisch bewertet und fordern gezielte Maßnahmen und alternative Strategien, um Hüftfrakturen aufgrund von Osteoporose vorzubeugen.



## Einleitung

Der größte Risikofaktor für Hüftfrakturen ist die Osteoporose, eine Erkrankung, die durch eine verringerte Knochenmasse gekennzeichnet ist. Der durch Osteoporose verursachte Verlust von trabekulären Strukturen des Knochens ist besonders problematisch im Bereich der Hüfte: Eine Fraktur führt zur höchsten Morbidität im meist geriatrischen Patientenkollektiv. Das gilt für alle Fragilitätsfrakturlokalisationen. Durch Wiederherstellung des verlorenen trabekulären Knochens wird der geschwächte Bereich aufgebaut und folglich ist eine deutlich höhere Lastenwirkung erforderlich, um einen Knochenbruch auszulösen. Das Risiko, eine hüftgelenknahe Femurfraktur zu erleiden, wird dadurch verringert. Andere Faktoren (z. B. Alter, Unterernährung, Sehschärfe, Stürze und Demenz) spielen ebenfalls eine Rolle bei der Bestimmung des Frakturrisikos. Fragilitätsfrakturen der Hüfte betreffen vor allem ältere Menschen, insbesondere Frauen nach der Menopause, bei denen aufgrund hormoneller Unterschiede ein dramatischer Rückgang der Knochenmasse zu verzeichnen ist. Bei Männern setzt dieser Prozess etwa eine Dekade später ein.

Patienten, die eine Fragilitätsfraktur erleiden, haben ein erhöhtes Risiko für einen nachfolgenden Knochenbruch, unabhängig vom Ort der Indexfraktur (d.h. Wirbelsäule, Hüfte, Handgelenk oder andere Lokalisationen). Speziell für koxale Femurfrakturen ist gut dokumentiert, dass eine Index-Hüftfraktur ein starker Prädiktor für eine sekundäre kontralaterale Hüftfraktur ist. Ein erlittener Knochenbruch in der Vorgeschichte ist ein signifikanter Parameter für zukünftige Frakturen bei Frauen nach der Menopause. Es besteht allgemeiner Konsens über den

prädiktiven Wert früherer Frakturen der Hüfte, der Wirbelsäule und des Handgelenks für eine sekundäre Hüftfraktur. In der globalen Längsschnittstudie zur Osteoporose bei Frauen (GLOW), in der Risikofaktor- und Frakturinformationen zu mehr als 50.000 Frauen aus 10 Ländern gesammelt wurden, erfolgte die Bewertung dieser Fragestellung. Die stärksten Prädiktoren waren frühere Hüftfrakturen. Frauen mit einer Hüftfraktur in der Vorgeschichte haben ein 3,5-mal so hohes Risiko für zukünftige Hüftfrakturen, während Frauen mit einer früheren Wirbelsäulenfraktur ein 1,2-mal so hohes Risiko aufwiesen. Darüber hinaus weist eine erste Hüftfraktur bei einer Frau auf wahrscheinliche Risikofaktoren für Hüftfrakturen hin, wie niedrige Knochenmineraldichte (BMD), eine Vorgeschichte von nicht vertebrealen oder vertebrealen Frakturen und sind daher im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einem noch höheren Risiko ausgesetzt.

## Frakturrisikoanalyse

Die 1-Jahres-kumulative Inzidenz von sekundären Hüftfrakturen wurde auf 2 % bis 10 % geschätzt. Das Risiko ist in den Monaten unmittelbar nach der Indexfraktur am höchsten. In diesem Zeitraum bietet keine derzeit verfügbare Behandlung suffizienten Schutz. Im ersten Jahr nach einer Indexfraktur ist das relative Risiko mehr als dreimal so hoch wie das jährliche Frakturrisiko bei ähnlichen Patienten ohne Indexfraktur und das Risiko bleibt über Jahre erhöht. Die 5-Jahres-Rate der sekundären kontralateralen Hüftfraktur wird auf 7 % bis 20 % geschätzt.

Die mit Hüftfrakturen verbundene Morbidität und Letalität ist signifikant. Patienten mit einer Hüftfraktur verbringen in der Regel 10-14 Tage im



Dr. med. Michael Müller

Krankenhaus, haben das Risiko schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nach einer Operation zur Hüftfrakturversorgung und müssen sich nach ihrer Hüftoperation wochenlang einer Rehabilitation und Physiotherapie unterziehen. Abgesehen von der Belastung, die mit der Genesung nach einer Operation zur Versorgung der Hüftfraktur verbunden ist, sind die Folgen für Patienten und deren Angehörige verheerend.

Patienten mit Osteoporose, die eine Fragilitätsfraktur der Hüfte erleiden:

- Die 1-Jahres-Sterblichkeitsrate beträgt 25 %.
- > 50 % bleiben dauerhaft arbeitsunfähig.
- 20 % verbringen Zeit in einer Pflegeeinrichtung.
- 33 % müssen ganztägig pflegerisch versorgt werden.
- Eine Abnahme der Lebensqualität mit Funktionsverlust.
- 80 % sind nicht in der Lage, mindestens eine selbständige Tätigkeit des täglichen Lebens auszuführen.

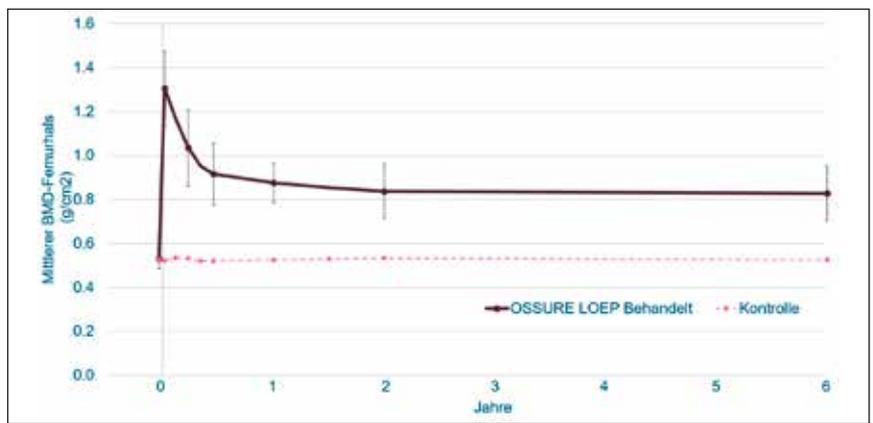
Sekundäre kontralaterale Hüftfrakturen sind im Vergleich mit einer Index-Hüftfraktur mit einer erhöhten Morbidität und Letalität verbunden:

- Die Letalität ist um 55 % höher.
- Die Komplikationsraten bei der operativen Versorgung der Hüftfraktur sind fast doppelt so hoch.
- Der Anteil der Patienten, die nach einer sekundären Hüftfrakturversorgung in eine Pflegeeinrichtung entlassen wurden, hat sich nahezu verdoppelt.

### Aktuelle Therapiemaßnahmen

Gegenwärtige Behandlungsoptionen zum Management des Risikos einer sekundären Fraktur umfassen Koordinierungsbemühungen zur Behandlung von Hüftfrakturen nach der Index-Fraktur: Fracture Liaison Services (FLS) und Osteoporosebehandlung zur Erhöhung der Knochenmasse. Der große Aufwand zur Koordinierung der Versorgung in einem FLS-Programm nach Frakturen hat sich als kostspielig erwiesen, zu gemischten Ergebnissen geführt und ist daher nicht weit verbreitet. Die übliche kombinierte Osteoporosebehandlung aus pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapie kann durch Interventionen zur Vorbeugung und Behandlung der Osteoporose und durch Patientenaufklärung ergänzt werden. Die speziellen Patientenprogramme zielen darauf ab, die veränderbaren Risikofaktoren für Osteoporose anzugehen und umfassen Ernährungsumstellung, Raucherentwöhnung, Vermeidung übermäßigen Alkoholkonsums, regelmäßige Belastung mit Gewichten und muskelstärkende Übungen.

Die medikamentöse Therapie der Osteoporose gilt als Basis eines zu entwickelnden individuellen Behandlungsplans.

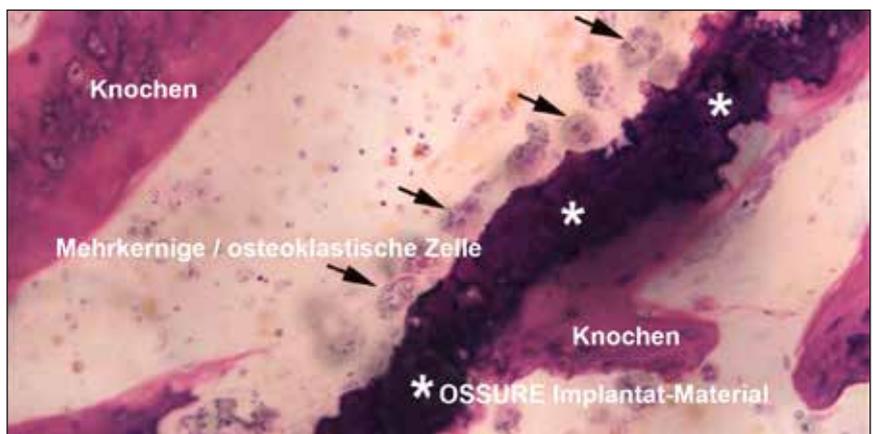


Die medikamentöse Behandlung erhöht systemisch die Knochenmasse und die Knochendichte, um das Frakturrisiko zu verringern. Trotz der Verfügbarkeit aktueller Behandlungsoptionen bleibt allerdings ein erhebliches Frakturrisiko bestehen, was auf die Notwendigkeit neuer Therapieansätze hindeutet. Obwohl es mehrere zugelassene Medikamente zur Behandlung der Osteoporose gibt, ist ihre Wirksamkeit im Bereich der Hüfte zur primären Prävention von Hüftfrakturen zu einem Zeitpunkt 18 bis 36 Monate nach Beginn der Therapie in randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) auf 30 % bis 51 % begrenzt. Die tatsächliche Wirksamkeit ist aufgrund der geringen Compliance- und Persistenzraten wesentlich geringer. Noch wichtiger erscheint, dass die Wirksamkeit von Arzneimitteln im Zeitraum unmittelbar nach einer Indexfraktur (in der Patienten das höchste Frakturrisiko haben) aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts der Medikamente noch geringer ist. Schließlich wurde die Wirksamkeit von Arzneimitteln bei der Verhinderung einer sekundären Hüftfraktur nicht nachgewiesen. In der HORIZON Recurrent Fracture Studie wurde die Inzidenz sekundärer kontralateraler Hüftfrakturen um 30 % reduziert. Die Studie wurde für diese Untergruppenanalyse nicht durchgeführt, sodass die Ergebnisse statistisch nicht signifikant waren. Nachweislich wird von einer erheblichen Behandlungslücke gesprochen und es besteht ein wachsender globaler Konsens darüber, dass minimalinvasive chirurgische Maßnahmen wie z. B. OSSURE LOEP, die die bestehenden Behandlungen ergänzen, gerechtfertigt sind, um das Risiko einer Fragilitätsfraktur bei Patienten mit einem definierten erhöhten Risiko weiter zu verringern.

Abb. 1: Knochenmineraldichte (BMD) der behandelten- und der Kontroll-Femora.

Die Zunahme der Knochendichte nach DXA-Messung war schnell, substanziiell und dauerhaft (bis Follow-up nach 5–7 Jahren). Da das Implantatmaterial in den ersten Monaten resorbiert wird, nimmt die Knochendichte zunächst ab und stabilisiert sich dann auf einem signifikant höheren Niveau im Vergleich zur Kontroll-Hüfte.

Abb. 2: Histologie zum Zeitpunkt 13 Wochen postoperativ. (200-fache Vergrößerung). Resorption von Implantat-Matrix unter Bildung von neuem Knochen (Knochenremodelling), einschließlich Bisphosphonattherapie. Osteoklastenaktivität an den Grenzflächen zwischen Knochen und Matrix (Hill et al, ECTS, 2017).



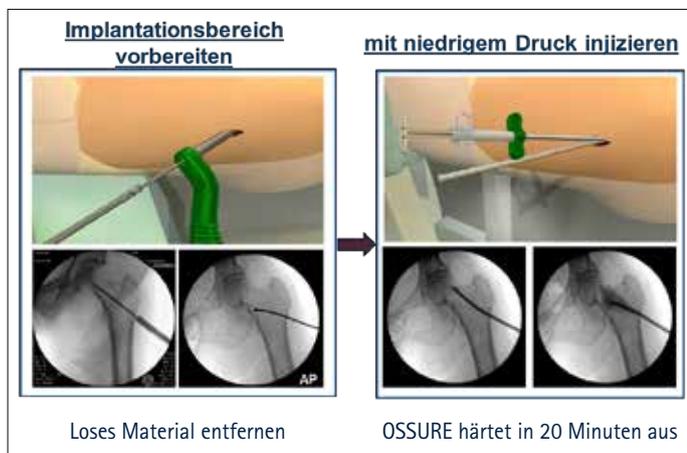


Abb. 3: Intraoperative BV-Aufnahmen.

Abb. 4: Die Röntgen- und CT-Aufnahmen zeigen deutlich die verschiedenen Phasen der Umwandlung des Knochenersatzmaterials zu knöchernen Strukturen. Präoperativ ist am Femurhals ein Mangel an Spongiosa zu erkennen. Als qualitatives Merkmal lässt sich feststellen, dass der größte Teil des Implantatmaterials nach 6 Monaten durch neues mineralisiertes Gewebe ersetzt wurde. Die hohe Knochendichte ist auch 6 Jahre nach Applikation noch deutlich erkennbar und schützt den frakturgefährdeten Knochen langfristig.

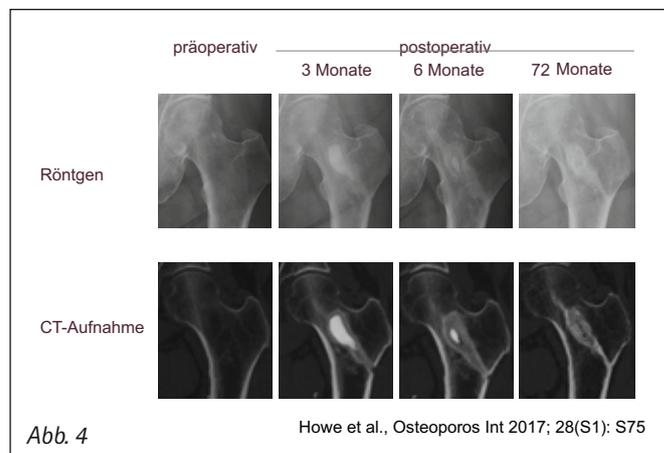


Abb. 4

Howe et al., Osteoporos Int 2017; 28(S1): S75

Diese moderne chirurgische Therapie mit Knochenersatzmaterial wurde entwickelt, um das Risiko einer sekundären kontralateralen Hüftfraktur durch knöcherne Verstärkung des proximalen Femurs zu verringern. Nach der Behandlung verleiht das OSSURE-Implantatmaterial dem proximalen Femur sofortige Festigkeit. Verwendet wird ein spezifisches dreiphasiges, osteokonduktives Implantatmaterial. Das Knochenersatzmaterial wird im Laufe der Zeit resorbiert, wobei mehr als 97 % innerhalb eines Jahres abgebaut und das restliche in neu gebildeten Trabekelknochen integriert wird (Shaul J, Hall D, Turner T, Urban R, Hill R. Impact of Alendronate on Biomaterial Resorption, Bone Formation, and Strength in Humeral Critical-Sized Defects in Dogs. In: DVO Dachverband Osteologie. Frankfurt, Germany; 2019).

Die Implantatmaterialresorption ist eng an die Knochenbildung gekoppelt. Mit Resorption des Materials, kommt es zur Zunahme der Knochenmasse. Diese Knochenneubildung sorgt für eine langfristige Stärkung des proximalen Femurs. Die zugrunde liegende Hypothese ist, dass eine Erhöhung der Knochenfestigkeit des proximalen Femurs die Kraft erhöht, die erforderlich ist, um das Femur aufgrund eines Niedrigenergietraumas, wie eines Sturzes aus stehender Höhe, zu brechen.

### OSSURE Local Osteo-Enhancement Procedure (LOEP)

Die Index-Hüftfraktur wird mit einer vom orthopädischen Chirurgen gewählten Standardmethode versorgt. Bei Patienten mit entsprechender Indikation zur Instrumentierung der kontralateralen unverletzten Hüfte, wird das OSSURE LOEP – Verfahren in derselben operativen Sitzung durchgeführt.

### Operationstechnik

Nach der Operation der Index-Hüftfraktur wird der Patient auf einem strahlendurchlässigen Extensioinstisch positioniert und vorbereitet. Danach erfolgt ein Hautschnitt von 1 cm im Bereich des lateralen Oberschenkels. Um das Zugangsportal in der lateralen Kortikalis über der Höhe des Trochanter minor zu erstellen, führt der Chirurg den 2,5-mm-Führungsstift mit zentriertem Obturator in den Gewebeschutz ein und schiebt den Führungsstift unter

fluoroskopischer Kontrolle bis zur Spitze des Oberschenkelhalses vor. Der 5,3-mm-Kanülenbohrer wird mithilfe der Fluoroskopie über den Führungsstift zur subkapitalen femoralen Region geführt, um Zugang zur Implantationsstelle zu erhalten.

Die Führungsschiene (Arbeitstroker) wird über das Zugangsportal in der femoralen Kortikalis platziert. Der stumpfe Sonden-Debrider und der Saugspüler mit der mit steriler Kochsalzlösung gefüllten Spülspritze werden verwendet, um Flüssigkeit, Fettgewebe und defekte Binnenstrukturen des Knochens (Abradat) zu lösen und zu entfernen.

Das OSSURE-Implantatmaterial wird dann gemischt. Jedes Kit enthält die Komponenten, die zur Herstellung von bis zu 25 ml benötigt werden. Das Material wird unter Kontrolle mittels Bildwandler-technik mit niedrigem Druck injiziert.

Von der Hautinzision bis zum Wundverschluss ist mit einer Operationszeit von weniger als 30 Minuten zu rechnen.

### Fazit

Der demographische Wandel und die allgemein steigende Lebenserwartung bedingen eine zunehmende Häufigkeit und klinische Relevanz der Osteoporose-assoziierten Fragilitätsfrakturen. Der gestörte Knochenumbauprozess führt zu einer schlechteren Knochenqualität mit erhöhtem Bruchrisiko. Betroffene Patienten erleiden in Folge einen Verlust an Lebensqualität und Unabhängigkeit. Die Mortalitätsrate ist hoch. Medikamentöse und nicht-medikamentöse Behandlungsoptionen können durch minimalinvasive chirurgische Verfahren effektiv ergänzt werden. OSSURE LOEP ist eine chirurgische Maßnahme zur lokalen Behandlung von osteoporotischem Knochen am proximalen Femur mit einem spezifischen und gezielten Aufbau von neuer Knochensubstanz. Das Lokale Osteo-Enhancement Verfahren (Local Osteo-Enhancement Procedure) behandelt den Verlust von Knochensubstanz aufgrund der Pathologie der Osteoporose. Der operative Zugang ist minimalinvasiv. OSSURE ist resorbierbar und wird durch neuen Knochen ersetzt, was zur Erhöhung der Knochendichtigkeit im proximalen Femur führt.

Literatur beim Verfasser und über [info@forum-sanitas.com](mailto:info@forum-sanitas.com)

## Informationen

■ Dr. med. Michael Müller  
Leitender Oberarzt der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
Arnold-Heller-Str. 3, Haus C  
24105 Kiel  
[www.uksh.de](http://www.uksh.de)

■ AgNovos Healthcare GmbH  
Eschersheimer Landstraße 14  
60322 Frankfurt am Main  
[www.agnovos.com/de](http://www.agnovos.com/de)

# Varikose – ein ernstzunehmendes Krankheitsbild

## Diagnostik und Therapie

Jede 5. Frau und jeder 6. Mann hat eine behandlungsbedürftige Venenerkrankung. Krampfaderen werden in der Medizin als Varizen bezeichnet; Krampfaderleiden als „Varikose“ oder „Varikosis“. Rechtzeitig behandelt, können Komplikationen verhindert werden. Für jeden Patienten wird individuell ein Therapiekonzept erstellt. Meist werden mehrere Behandlungsmethoden wie die Kompressionstherapie, Verödungsbehandlung, endoluminal thermisch ablativ Verfahren bis hin zur minimal-invasiven offenen chirurgischen Therapie kombiniert.



*Doppelt radial abstrahlende Laserfaser*

### Einleitung

Varizen sind oberflächliche Venen von mindestens 3 mm Durchmesser im subkutanen Fettgewebe, die durch erweiterte Lumina, oft einen geschlängelten Verlauf und eine gestörte Klappenfunktion gekennzeichnet sind. Von Varizen abzugrenzen sind die intradermal verlaufenden Besenreiser, die weniger als 1 mm dick sind und retikuläre Venen, welche am Übergang vom Corium zum subkutanen Fettgewebe mit einem Durchmesser von weniger als 3 mm verlaufen. Die Varikose ist ein ernstzunehmendes Krankheitsbild, welches zu einem Spektrum von akuten und chronischen Komplikationen führen kann. Zu den akuten Komplikationen gehören Oberflächenthrombosen und Varizenblutungen. Bei längerer Bestandsdauer der Varikose kann es zu Ekzemen, Hyperpigmentierungen, Lipodermatosklerose, Atrophie blanche und zum Ulcus cruris kommen. Diese Komplikationen treten auch ohne begleitende Leitveneninsuffizienz auf, wie sie z. B. nach Thrombosen vorkommt. Etablierte Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, positive Familienanamnese und eine zunehmende Anzahl von Schwangerschaften. Hautkomplikationen treten bei Adipositas häufiger als bei normalgewichtigen Patienten auf. Risikofaktoren wie Geschlecht, Rauchen und stehende Tätigkeit sind zwar immer wieder diskutiert, nie jedoch eindeutig belegt worden. Zu den typischen Symptomen der Varikose gehören Schweregefühl und Schwellungen der Beine. Immer wieder werden auch nächtliche Wadenkrämpfe angegeben. Die Pathophysiologie der Varikose ist komplex und noch nicht abschließend verstanden. Bekannt ist, dass die Entzündung eine zentrale Rolle in der Entwicklung und der Progression der Erkrankung spielt. Durch eine Dilatation der Vene oder Schädigungen der Klappensegel kommt es zu einer hämodynamischen Fehlfunktion mit Refluxen im venösen Gefäß, welche zu einer venösen Hyper-

tension führen. Hierdurch kommt es zu veränderten Scherkräften und zu Reaktionen der Endothelzellen. In der Folge werden Adhäsionsmoleküle exprimiert, wodurch Leukozyten wandadhärent werden und durch die Venenwand in die Venenumgebung migrieren können. Hierdurch kommt es zu perivenösen Entzündungsprozessen mit einer Freisetzung von VEGF und TGF-beta 1, was letztlich zu Veränderungen im Korium bis hin zur Ulkusbildung führen kann. Zeichen der chronischen Veneninsuffizienz können auch durch Stenosierungen und Okklusionen der tiefen Leitvenen, bisweilen aber auch durch unabhängige Faktoren wie eine Adipositas, bei der das Bauchfett die Beckenvenen komprimiert und ein arthrogenes Stauungssyndrom, bei dem die Muskelpumpenfunktion verschlechtert wird, entstehen. Gemeinsames pathophysiologisches Bindeglied ist die venöse Hypertension, welche eine Kaskade von Entzündungsprozessen in Gang setzt. Chronische Venenerkrankungen werden mit Hilfe der CEAP-Klassifikation unterteilt (Clinical, Etiologic, Anatomic, Pathophysiologic).

### CEAP-Klassifikation

- C0 Keine sichtbaren oder palpablen Zeichen einer Venenerkrankung
- C1 Besenreiser oder retikuläre Venen
- C2 Varizen
- C2r Rezidivierende Varizen
- C3 Ödem
- C4 Veränderungen an Haut und Subkutis
- C4a Hyperpigmentierung oder Ekzem
- C4b Lipodermatosklerose oder Atrophie blanche
- C4c Corona phlebectatica
- C5 Abgeheiltes Ulkus
- C6 Florides Ulkus
- C6r Rezidivierendes aktives venöses Ulkus



*Prof. Dr. med. Markus Stücker*



*Prof. Dr. med. Achim Mumme*

Prof. Dr. Achim Mumme  
(Gefäßchirurgie) und  
Prof. Dr. Markus Stücker  
(Dermatologie): Leitende  
Ärzte am Venenzentrum  
der dermatologischen  
und gefäßchirurgischen  
Kliniken der Ruhr-Uni-  
versität Bochum



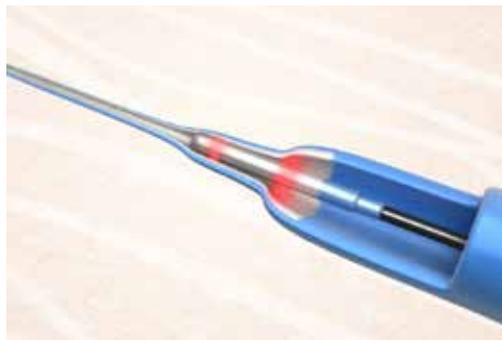
## Therapie der Varikose

Für die Therapie der Varikose steht heute ein breites Spektrum an Methoden zur Verfügung, die in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen und auch Präferenzen der Patienten einerseits und vom Lokalbefund andererseits in der Regel kombiniert eingesetzt werden. Die Therapie reicht hierbei von der Kompressionstherapie über die verschiedenen Techniken der Verödungsbehandlung mit flüssigen und aufgeschäumten Sklerosierungsmitteln, die endovenös thermisch ablativen Verfahren (Laser, Radiofrequenzkatheter) bis hin zu den offenen chirurgischen Verfahren wie der Crossektomie und Stripping-Operation und der extraluminale Valvuloplastie. Typischerweise werden die verschiedenen Verfahren kombiniert eingesetzt, um einerseits möglichst effektiv, andererseits möglichst schonend behandeln zu können.

## Indikationen

Zur Klärung der Behandlungsbedürftigkeit einer Varikose werden Funktionsuntersuchungen des Venensystems wie die Photoplethysmografie und die Venenverschlussplethysmografie sowie als entscheidende Untersuchung die Duplexsonografie durchgeführt. Klinische Indikationen zur Therapie einer Varikose sind unter anderem zum einen akute Komplikationen einer Varikose wie z. B. Varizenblutungen oder Oberflächenthrombosen, zum anderen chronische Komplikationen wie Schwellungen, Schweregefühl, Ekzeme, Hyperpigmentierungen, Atrophie blanche, Lipodermatosklerose oder Ulcus cruris venosum. Die Therapie der Saphenavenen ist häufig erforderlich, wenn der Durchmesser der V. saphena magna 3 cm distal der saphenofemorale

*2ring Faser (biolitec®).  
Durch die Verteilung der  
Energie auf zwei gleich  
starke Ringe wird eine  
Reduktion der lokalen  
Leistungsdichte bei gleich-  
er Gesamtenergie pro  
cm behandelter Vene er-  
reicht, was als Vorteil bei  
oberflächlich verlaufen-  
den Venen gilt.*



Junktion 5 mm überschreitet und der Durchmesser der V. saphena parva 3 cm distal der saphenopoplitealen Junktion 3 mm überschreitet.

## Kontraindikationen der invasiven Varikose-therapie

Als Kontraindikation für die invasive Therapie der Varikose gelten eine akute tiefe Beinvenenthrombose, eine fortgeschrittene arterielle Verschlusskrankheit mit Knöchelarteriendruck unter 60 mmHg oder einem Knöchel-Arm-Index unter 0,5, akute Hautinfektionen im Bereich der invasiven Zugangsstellen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Obstruktionen der tiefen Venen, wenn die oberflächlichen Venen als Kollateralfäße dienen.

## Wann welche Therapie?

Die Auswahl der Therapie richtet sich sowohl nach den Begleiterkrankungen, den Lebensumständen und den Vorlieben des Patienten als auch nach dem Lokalbefund der Varikose. Gerade ältere Patienten stehen einem invasiven Eingriff jeder Art nicht selten sehr zurückhaltend gegenüber. Hier stellt die Kompressionstherapie mit Kompressionsstrümpfen eine wichtige Basistherapie dar. Bei multimorbiden, nicht operablen Patienten können mit der Schaumsklerosierung auch bei sehr ausgedehnten Varizenbefunden deutliche hämodynamische Verbesserungen erzielt werden, so dass eventuell bestehende chronische Komplikationen wie Unterschenkelulzerationen zur Abheilung gebracht werden können.

Die Therapie der Stammvarikose ist zentraler Bestandteil der Krampfaderbehandlung, da gerade bei größeren Seitenastvarizen der Ursprung der Reflux häufig in den Saphenavenen liegt. Auch die Stammvenen können mit einer Schaumsklerosierung behandelt werden, allerdings sind die Verschlussraten nach einem Jahr nur etwa halb so hoch wie nach den operativen Verfahren der Crossektomie und Stripping-Operation und der endoluminalen thermischen Ablation. Die offene chirurgische Operation wird heute auch minimal-invasiv und überwiegend ambulant durchgeführt. Das Verfahren gilt als Standardverfahren, mit dem alle Formen der Varikose angegangen werden können, insbesondere auch sehr großkalibrige Stammvenen oder auch Rezidivvarikosen vom Neovaskulattyp, welche direkt im Leistenbereich aus der V. femoralis entspringen und anders als die Rezidive vom Stumpftyp oft keinen endovenös interventionellen Zugang bieten. Wenn lediglich die Schleusenklappe am Übergang von der V. saphena magna in die V. femoralis durch eine Erweiterung der V. saphena magna nicht mehr richtig schließt und Reflux ermöglicht, bietet sich das Verfahren der extraluminale Valvuloplastie an, bei dem die V. saphena magna durch eine Ummantelung auf ihren normalen Durchmesser zurückgeführt wird. Hierdurch wird die Schleusenklappe wieder funktionsfähig und die V. saphena magna kann belassen und als mögliches Bypass-Gefäß erhalten werden.

Weltweit werden heute zahlreiche insuffiziente Stammvenen mittels thermischer Energie über Laserkatheter oder Radiofrequenzkatheter behandelt. Die endovenösen Verfahren weisen gegenüber dem chirurgischen Eingriff folgende Vorteile auf:

- geringere Invasivität (kein Schnitt in der Leiste oder in der Kniekehle notwendig)
- geringeres Risiko von Nachblutungen oder Wundinfektionen
- geringere Schmerzen nach der Operation
- weniger Hämatome und Nervenläsionen
- kürzere Arbeitsunfähigkeit
- bessere Lebensqualität postoperativ

Nachteile der endovenösen Verfahren können steigende Rezidivraten bei steigendem Venendurchmesser (insbesondere über 15 mm) und ein höheres Risiko für Hyperpigmentierungen bei oberflächlich verlaufenden Gefäßen sein. Für stark geschlängelte Gefäße sollte eine andere Methode gewählt werden.

In den letzten Jahren hat es eine rasche Entwicklung sowohl bezüglich der verwendeten Laserwellenlängen als auch der verwendeten Laserfasern gegeben. Initial wurden Wellenlängen von 810 nm bis 980 nm benutzt, welche im Wesentlichen in Hämoglobin absorbiert werden. Nach Behandlung mit diesen heute nicht mehr gebräuchlichen Lasern hatten die Patienten postoperativ starke Hämatome und nicht selten starke Schmerzen. Nicht wenige Vergleichsstudien zwischen der offenen Chirurgie und der Laserablation haben diese veralteten Lasertypen verwendet, so dass die Ergebnisse aus diesen Studien heute nur noch eingeschränkte Aussagekraft haben. Die aktuell verwendeten Laser haben Wellenlängen über 1320 nm und werden durch das Wasser in der Venenwand absorbiert, wodurch Schmerz und Hämatome im Anschluss an die Behandlung drastisch reduziert werden konnten. Eine ganz aktuelle Weiterentwicklung sind Laser mit einer Wellenlänge von 1940 nm. Im Gegensatz zu den Standardwellenlängen von 1470 nm kommt es hierbei nicht mehr zum Verkleben der Laserspitze mit der Venenwand, so dass der Operateur problemlos automatisierte und dadurch hochstandardisierte Rückzugautomaten verwenden kann. Dies ermöglicht eine noch besser standardisierte Abgabe von Laserenergie an die Venenwände. Ein weiterer Vorteil der neuen Wellenlänge von 1940 nm ist die konzentriertere Behandlung der Vene, bei der die Venenumgebung weniger als mit niedrigeren Wellenlängen erhitzt wird. Hierdurch soll eine noch geringere Schädigung des Umgebungsgewebes, wie z. B. Nervengewebe, erreicht werden. Eine weitere bedeutende Entwicklung der Lasertechnologie sind die radial abstrahlenden Laserfasern, welche die nach vorne abstrahlenden Laserfasern abgelöst haben. Diese neuen Fasern emittieren ihre Energie präzise und kreisförmig angepasst auf die Vene, was zu einer gleichmäßigen Verteilung der Laserenergie innerhalb der Venenwand führt. Hierdurch wird eine weitere Verminderung von postoperativen Schmerzen und Hämato-



*Minimal-invasive Lasercrossektomie unter Ultraschallkontrolle*

men erreicht. Derzeit ist die Kombination von Lasern mit wasserabsorbierenden Laserwellenlängen und radial abstrahlenden Fasern der Goldstandard. Über 90 % der Patienten haben keine oder nur minimale Schmerzen nach der Ablation, so dass Schmerzmittel nach dem Eingriff in der Regel nicht erforderlich sind. Unmittelbar nach dem Lasereingriff können die Patienten z. T. schon nach 30 Minuten die Klinik verlassen, ein stationärer Aufenthalt ist in der Regel nicht erforderlich. Thermische Ablationen werden in Tumescenz-Lokalanästhesie durchgeführt.

In der gleichen Sitzung können größere Seitenäste ebenfalls in Tumescenz-Lokalanästhesie entfernt werden. Häufig wird bei den Kontrollterminen (am 1. Arbeitstag nach der Operation und nach einer Woche) noch eine Sklerosierung von Seitenästen, retikulären Venen und Besenreisern durchgeführt.

Einen guten Überblick über die verschiedenen Behandlungsmethoden gibt auch ein in Bochum gedrehter Beitrag des SWR-Fernsehens: [https://youtu.be/CrOAYuPqe\\_s](https://youtu.be/CrOAYuPqe_s)

### **Fazit**

Varizen müssen aufgrund der Beschwerden, die sie verursachen können sowie aufgrund akuter (Thrombose) Blutung und chronischer Komplikationen (Hautkomplikationen bis hin zum Ulcus cruris) sorgfältig behandelt werden. Hierzu werden verschiedene Techniken eingesetzt und in der Regel miteinander kombiniert. In diesem Zusammenhang hat die endovenöse thermische Ablation als minimal-invasive, ambulant durchführbare Operation mit nur seltenen Komplikationen einen wichtigen Stellenwert. Durch neue Laserwellenlängen und Laserfasern ist das Verfahren in den letzten Jahren noch weiter optimiert und standardisiert worden.

## Informationen

■ **Prof. Dr. med. Markus Stücker**  
Geschäftsführender Direktor  
Klinik für Dermatologie, Venerologie  
und Allergologie

■ **Prof. Dr. med. Achim Mumme**  
Direktor Gefäßchirurgie  
Venenzentrum der Dermatologischen  
und Gefäßchirurgischen Kliniken  
Kliniken der Ruhr-Universität Bochum  
Im St. Maria-Hilf-Krankenhaus  
Hiltroper Landwehr 11-13  
44805 Bochum  
[www.venenzentrum-uniklinik.de](http://www.venenzentrum-uniklinik.de)

Das Venenzentrum der Dermatologie  
und Gefäßchirurgie gehört zu den  
größten Venenzentren in ganz  
Deutschland.

Die mehrfach ausgezeichneten Venen-Spezialisten Prof. Achim Mumme und Prof. Markus Stücker zählen bundesweit zu den führenden Mediziner in der Phlebologie.

[https://youtu.be/CrOAYuPqe\\_s](https://youtu.be/CrOAYuPqe_s)



### Weitere Informationen

■ **biolitec biomedical technology GmbH**  
Otto-Schott-Straße 15  
07745 Jena  
[www.biolitec.de](http://www.biolitec.de)

# Beckenbodensenkung

## Moderne Behandlungsstrategien des Genitaldeszensus der Frau

Senkungszustände von Scheide und/oder Gebärmutter aufgrund einer ausgeprägten Bindegewebsschwäche führen zu vielfältigen Problemen der Miktions, des Stuhlgangs und der Sexualität mit einem hohen Leidensdruck.



Beckenbodenfunktionsstörungen mit Inkontinenz und Senkung gehören zu den häufigsten Erkrankungen von Frauen in der 2. Lebenshälfte. Studien belegen eine hohe Prävalenz von bis zu 20 % betroffener Frauen ab dem 60. Lebensjahr.

Daher wird die Anzahl von Patientinnen mit Genitaldeszensus aufgrund der steigenden Lebenserwartung immer größer. Weiterhin hat die Medizin in den letzten Jahren revolutionäre Fortschritte gemacht, die es erlauben, auch Menschen im Senium über 75 Jahre mit diversen Therapien helfen zu können.

### **Wie entsteht eine Senkung von Scheide und/oder Gebärmutter?**

Der Beckenboden der Frau ist einerseits durch seine anatomische Struktur, andererseits durch Schwangerschaft, Geburt und Operationen ganz besonderen Belastungen ausgesetzt. Durch die vielfältige Funktion der Organe des kleinen Beckens und deren komplexe Steuerung kann es durch degenerative, neurogene, hormonelle und genetische Einflüsse zu Störungen mit weitreichenden Konsequenzen kommen.

Durch unterschiedliche Einflüsse und Schädigungsmöglichkeiten ist der weibliche Beckenboden als anatomischer Schwachpunkt zu betrachten; morphologische und funktionelle Defekte führen zu einer Störung der Beckenbodenfunktionen mit Deszensus und Prolaps. Hierbei sind fließende Übergänge von physiologischen Veränderungen bei Mehrgebärenden bis hin zu schweren Störungen der funktionellen Beckenbodenintegrität mit erheblichen Auswirkungen auf Miktions, Stuhlentleerung und Sexualfunktion zu sehen.

Auch das Erscheinungs- und Körperbild der alternden Frau hat sich eindrucksvoll verändert. Nach vielen Dekaden der Akzeptanz von altersbedingten Veränderungen sind Frauen heute selbst- und körperbewusster. Frauen ab 60 zeigen eine andere gesellschaftliche Aktivität als noch vor 2 Jahrzehnten, sind in den öffentlichen Alltag fest eingebunden und pflegen zumeist eine unverändert aktive Sexualität. Das Medium Internet bietet Betroffenen inzwischen eine Fülle an unterschiedlichsten Angeboten, die leider oftmals auch ungefiltert überwiegend Informationen von Herstellern unterschiedlichster Produkte wie Inkontinenzhilfsmitteln, Medikamenten oder Operationstechniken darstellen.

Unverändert jedoch sind Beckenbodenstörungen mit Inkontinenz und Deszensus ein Tabuthema, der Weg zum Arzt findet sich meist erst nach Jahren des Leidensdruckes und zunehmender Isolation.

Als Descensus genitalis wird das Tiefertreten von Blase (Zystozele), Rektum (Rektozele), Dünn- und/oder Dickdarm (Enterozele), Scheide oder Uterus bezeichnet. Ein Deszensus, der über den Introitus hinausgeht wird im deutschsprachigen Raum als Prolaps definiert. Symptomatisch (Senkungs- oder Fremdkörpergefühl) wird ein Deszensus häufig erst, wenn der Hymenalsaum erreicht wird. Nur ca. ein Viertel der Frauen mit Stadium-II-Prolaps geben einen Leidensdruck an.

Die Prävalenz von Deszensus und Prolaps in der Bevölkerung liegt in den westlichen Industrienationen bei etwa 30 %. Hauptsächliche Risikofaktoren sind das Alter, der Alterungsprozess und vorangegangene vaginale Entbindungen. Der Genitaldeszensus entsteht über chronische Dehnung oder



Priv.-Doz. Dr. med. habil.  
Gert Naumann

Defekte der muskulären und bindegewebigen Anteile des Beckenbodens. Schwangerschaft und vaginale Entbindung können Ursache sein, die Verletzung bindegewebiger Strukturen durch mechanische Irritation vor allem im Rahmen der ersten vaginalen Geburt sowie die Schädigung der pelvinen Nerven und/oder Muskeln als Ergebnis der Traumatisierung durch die Geburt spielen die wichtigste Rolle. Vaginale Entbindungen von makrosomen Kindern (>4000g), Multiparität, lange Austreibungsperioden, operative vaginale Entbindungen (v.a. durch Forceps) sowie Dammrisse IIIo erhöhen die Inzidenz von Harninkontinenz und Genitaleszenus.

Außerdem sind Adipositas, Asthma bronchiale, chronische Obstipation, schwere körperliche Arbeit mit chronischer Erhöhung des intraabdominalen Druckes und übermäßiger Belastung des Beckenbodens als weitere mögliche Ursachen zu nennen. Der zunehmende Estrogenmangel im Klimakterium führt dann über eine Atrophie und Involution zu einer Verstärkung der Symptome. Angeborene Bindegewebserkrankungen (z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom IVb, Marfan-Syndrom) oder die bestehende Konstitution mit Bindegewebsschwäche sind weitere Risikofaktoren.

### **Tabelle 1: Symptomatik bei Deszenus und Prolaps**

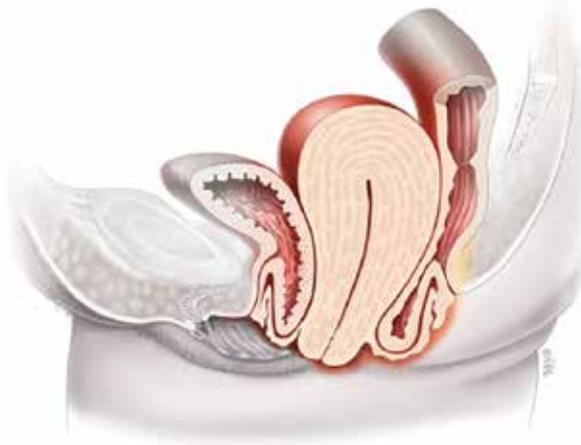
- Druckgefühl nach unten, Unterbauchbeschwerden
- Einklemmungserscheinungen in Scheide, Fremdkörpergefühl
- Harndrang, Pollakisurie, Nykturie, Harninkontinenz
- Blasenentleerungsstörungen mit Restharngefühl
- Stuhl- und/oder Flatusinkontinenz
- Obstipation mit erschwerten Stuhlentleerung
- Sexualstörungen, Kohabitationsbeschwerden
- Vaginalulzerationen mit pathologischem Fluor oder Blutungen

Die diagnostische Abklärung des Genitaleszenus umfasst neben allgemeinen diagnostischen Maßnahmen eine detaillierte Anamnese (Erfragung von Funktionsstörungen von Harnblase, Rektum oder Kohabitationsstörungen) sowie eine umfassende klinische Untersuchung (Nephro-Sonographie und Perineal- oder Introitussonographie und ggf. Funktionsuntersuchungen von Harnblase oder Enddarm mittels Urodynamik oder Rektum-Manometrie).

### **Behandlung des Genitaleszenus**

Die Behandlung von Beckenbodenfunktionsstörungen mit Harn- und Stuhlinkontinenz sowie des Genitaleszenus hat in den letzten 15-20 Jahren einen gewaltigen Aufschwung erlebt. Vielfältige neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten wurden in den klinischen Alltag eingeführt.

Die Therapie des Deszenus umfasst konservative und operative Maßnahmen. Die Behandlung ist



jeweils von der Symptomatik und dem Leidensdruck der Patientin abhängig. Für jede Patientin sollte ein individuelles Behandlungskonzept entworfen werden - dieses ist entscheidend von der jeweiligen Compliance abhängig.

Jede Behandlung sollte mit konservativen Maßnahmen wie z. B. einer vaginalen Estrogen-Gabe oder einer Würfelpessar-Reposition beginnen.

### **Tabelle 2: Konservative Therapiemaßnahmen bei Genitaleszenus**

- Modifikationen Lebensgewohnheiten (Stuhlregulierung, Gewichtsabnahme, Vermeidung schwerer körperlicher Tätigkeit)
- Lokale Estrogenisierung
- Pessartherapie mittels weichem Silikon- Würfel, oder Siebschalenpessar
- Professionelles Beckenboden-Training

### **Operative Therapie des Genitaleszenus**

Ziel der operativen Therapie ist die Korrektur der Senkungszustände mit Verschluss der entstandenen Vaginalhernien und Stabilisierung der Organe in ihrer ursprünglichen Verankerung. Neben der anatomischen kompartimentspezifischen Korrektur kommt es hier vor allem auf die Wiederherstellung der funktionellen Eigenschaften von Blase, Scheide und Darm an.

Es existieren verschiedene operative Strategien zur Behebung eines Scheiden- oder Uterusprolaps. Die Fixation des heruntergewichenen Vaginalstumpfes oder deszendierten Uterus kann von abdominal oder vaginal erfolgen. Im Fokus steht die suffiziente Verankerung des mittleren Kompartiments an tragende Strukturen des kleinen Beckens. Die über viele Jahre traditionell vaginal geprägte Deszenus Chirurgie hat in den letzten Jahren einen deutlichen Wandel mit einer eindrucksvollen Erweiterung der operativen Möglichkeiten hin zu abdominal-endoskopischen Verfahren erfahren.

In der Primärsituation erfolgt die Rekonstruktion zumeist vaginal unter Nutzung von Eigengewebe. Eine Entfernung der an sich gesunden Gebärmutter ist dabei nicht mehr notwendig und bedarf einer eigenen Indikation; Uteruspathologien im Rahmen von Deszenuszuständen finden sich nur selten.

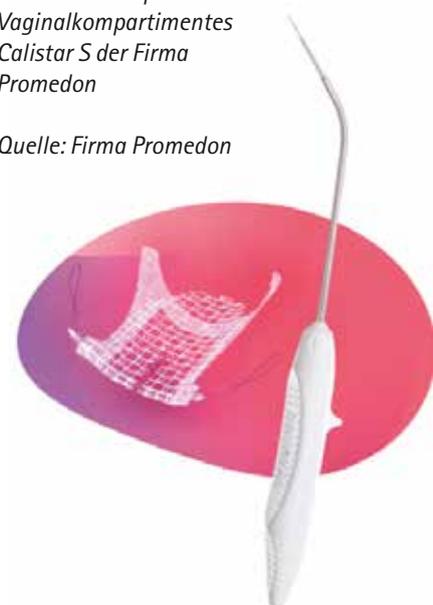
*Klinisches Bild eines Genitaleszenus mit Gebärmuttervorfall, Blasensenkung (Zystocele) und Enddarmensenkung (Rektocele)*

*Quelle: Haylen BT, Maher CF, Barber MD et al. An International Urogynecological Association (IUGA) / International Continence Society (ICS) Joint Report on the Terminology for Female Pelvic Organ Prolapse (POP)*

*NeuroUrol. Urodynam. 35:137-168, 2016.*

*Vaginales Netz zur Fixierung des vorderen und apikalen Vaginalkompartimentes Calistar S der Firma Promedon*

*Quelle: Firma Promedon*



Bei der älteren Patientin ist der vaginale Zugang der am meisten genutzte Weg.

### **Tabelle 3: Mögliche operative Therapiemaßnahmen bei Genitaleszenus**

- Vaginale Korrektur unter Nutzung von Eigengewebe als Primärtherapie
- Vaginale Korrektur unter Nutzung von leichtgewichtigen alloplastischen Netzen als Rezidivtherapie
- Abdominale, zumeist endoskopische Korrektur unter Nutzung von leichtgewichtigen alloplastischen Netzen als Primär- und Rezidivtherapie

Auf abdominalem Wege kann eine Fixation des herabgewichenen Vaginalstumpfes, der Cervix oder des Uterus median durch eine Sakrokolpopexie, Cervikosakropexie oder Hysterosakropexie mit Anheftung am Ligamentum longitudinale anterius unterhalb des Promontorium bei S2 oder lateral durch Fixierung an seitliche Beckenwandstrukturen erfolgen. Aufgrund des weiteren Weges wird in den meisten Fällen ein Kunststoffinterponat (Polypropylene, Polyvinylidendifluorid (PVDF) etc.) verwendet.

Dieser Zugangsweg schafft eine langfristige sehr gute Haltbarkeit, ist aber mit mehr Morbidität und längeren Operationszeiten behaftet. Daher eignen sich diese Techniken eher für jüngere Patientinnen.

Bei älteren Frauen sollten bevorzugt Eingriffe die von der Scheide aus durchgeführt werden können zum Einsatz kommen. Die zumeist älteren betroffenen Frauen zeigen schon präoperativ häufig deutliche gesundheitliche Einschränkungen und profitieren daher von einem schnellen und schonenden Verfahren.

Leichtgewichtige Netze aus dem Kunststoffmaterial Polypropylene unterstützen den Hernienreparatur der Scheide und können auch von vaginal in der Rezidivsituation verwendet werden.

In der Hand des erfahrenen Operateurs ist die Einlage eines Kunststoffnetzes von vaginal eine schnelle, sichere und erfolgreiche Operationsmethode. Mögliche Nebenwirkungen können Erosionen des Netzmaterials v.a. durch die Scheidenwand mit Blutungen oder Ausfluss, Miktionsstörungen oder Schmerzsyndrome sein.

Aufgrund von berichteten Komplikationen und Nebenwirkungen wegen zum Teil unsachgemäßer und unkritischer Anwendung gibt es anhaltende Pro- und Contra-Diskussionen und immer wiederkehrende FDA-Warnungen (U.S. Food and Drug Administration). Netze für den vorderen Scheidenbereich sind im Moment im Zulassungsraum der FDA untersagt, solange keine neuen wissenschaftlichen Belege vorgelegt werden. Diese Materialien wurden jüngst in Risiko-Klasse III hochgestuft. Die Industrie ist aufgerufen, neue Studiendaten zu Sicherheit und Effektivität vorzulegen. Internationale und deutsche Leitlinien empfehlen den Einsatz der vaginalen Mesh-Interponate nur in Rezidivfällen oder bei ausgeprägten Senkungszuständen ohne ver-

bliebenes stabiles Eigengewebe und/oder bei Nachweis eines Levatorabrisse.

Die aktuelle Generation der vaginalen Single-Incision Netze wird über eine singuläre Vaginalinzision eingebracht und über spezielle Inserter direkt unter palpatorischer oder optischer Hilfe in die relevanten Landmarks ins Ligamentum sacrospinale medial der Spina ischiadica ohne Blindpassage eingebracht.

Das vaginale Netz Calistar S (Promedon, Cordoba, Argentinien) ist ein permanentes Implantat, das aus einem biokompatiblen Typ 1 (monofilamentös, makroporös) Polypropylen-Netz mit zwei vorderen Polypropylen-Befestigungsarmen und zwei hinteren Netzarmlen besteht (Abbildung). Der äußere Teil des Implantats besteht aus einem leichtgewichtigen (55 – 69 g/m<sup>2</sup>) makroporösen Polypropylen-Netz, und der zentrale Teil des Implantats ist aus einem ultra-leichtgewichtigen (14 – 18 g/m<sup>2</sup>) makroporösen Polypropylen-Netz zusammengesetzt. Der ultra-leichtgewichtige zentrale Anteil wurde zur Reduktion der Oberfläche und zur konsekutiven Minimierung von Komplikation entwickelt. Durch den leichtgewichtigen Rahmen ist die Stabilität des Implantats gewährleistet.

Eine erste wissenschaftliche Analyse einer Single-Incision Netzeinlage (Calistar S, Fa. Promedon) im Rahmen einer mulizentrischen Studie bei 107 Frauen (98,1 % postmenopausal) mit Rezidivprolaps (87 %) oder komplexen Primärfällen (13 %) mit einem Follow-Up von 18,5 Monaten zeigt eine anatomische Erfolgsrate von 98 % mit 93 % subjektiver Zufriedenheit. Bei einer mittleren Operationszeit von 38 Minuten fanden sich keine intraoperativen Komplikationen oder postoperativen Schmerzsyndrome, die Patientinnen konnten zumeist das Krankenhaus nach 4 Tagen wieder verlassen.

Diese Daten konnten durch den Autor des Beitrages in einem hochrangigen Urogynäkologie-Journal publiziert werden.

### **Wohin führt uns die Zukunft?**

Zur Behandlung des symptomatischen Genitaleszenus stehen eine Reihe konservativer und operativer Möglichkeiten zur Verfügung. Für jede einzelne betroffene Patientin wird ein individueller Behandlungsplan erstellt.

Frauen mit Beckenbodenfunktionsstörungen sollten in spezialisierten Zentren behandelt werden. Was beim Brustkrebs lange etabliert ist, sollte auch in der Urogynäkologie Einzug halten. Es gibt genügend Daten, die eine deutlich verbesserte Qualität der Therapie durch koordinierte Interdisziplinarität und ausreichende Fallvolumina aufzeigen.

2019 ist es endlich gelungen, eine einheitliche Beckenbodenzertifizierung gemeinsam mit Gynäkologen, Urologen, Koloproktologen, Viszeralchirurgen und der Deutschen Kontinenzgesellschaft im Sinne der betroffenen Patientinnen zu etablieren.

## Informationen

■ Priv.-Doz. Dr. med. habil.  
Gert Naumann  
Chefarzt | Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Helios Klinikum Erfurt  
Nordhäuser Str. 74, 99089 Erfurt  
www.helios-gesundheit.de

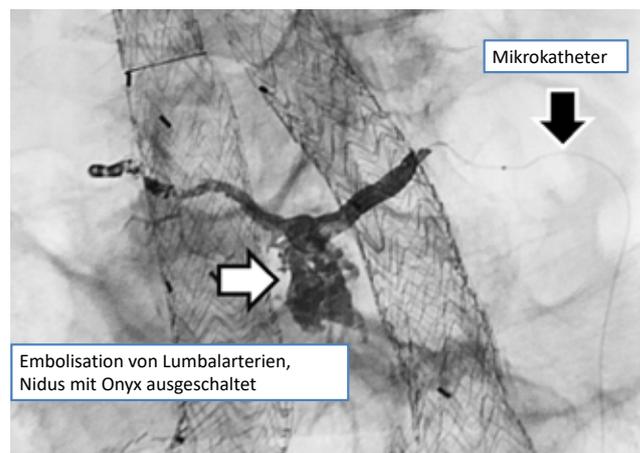
■ Promedon GmbH  
An der Alten Spinnerei 5  
83059 Kolbermoor  
www.promedon-urology.com

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

# Endovaskuläre Behandlung des Aortenaneurysmas

## Diagnostik und Therapie von Endoleckagen

Die Behandlung von Aussackungen der Hauptschlagader sog. Aortenaneurysmen und der Iliacalarterien (Beckenschlagadern) erfolgt seit einigen Jahren überwiegend minimalinvasiv mit Stentprothesen. Bei dieser endovaskulären Therapie werden die Gefäße von innen mit einem oder mehreren Stents versorgt.



Embolisation Typ II  
Endoleak mit  
EVOH („Onyx“)

### Einleitung

Der Einsatz von Stents hat den Vorteil, dass sich selbst komplizierte Krankheitsbilder vergleichsweise schonend behandeln lassen und eine offene Operation häufig nicht mehr notwendig ist. Die Stents werden in der Regel minimalinvasiv über die Leistenschlagadern eingebracht, größere Bauchschnitte oder eine chirurgische Eröffnung des Brustkorbes entfallen. Von den minimalinvasiven Verfahren profitieren insbesondere ältere oder vorerkrankte Patienten in besonderem Maße. Neben vielen Vorteilen der neuen Verfahren gibt es aber auch neue medizinische Herausforderungen.

Nach Einführung der EVAR (endovaskuläre Aneurysma- bzw. Aortenreparatur) ist insbesondere das Phänomen des sog. „Endoleaks“ mehr und mehr in den Fokus der wissenschaftlichen Diskussion gerückt. Als Endoleak wird eine Leckage zwischen der Gefäßprothese und dem Aneurysmasack nach der gefäßchirurgischen Versorgung eines Aortenaneurysmas definiert. Diese Leckage bedingt einen fortbestehenden Blutfluss in dem behandelten Abschnitt der Aorta bzw. des Aneurysmas.

Das Endoleak ist mit 5–15 % die häufigste Komplikation nach endovaskulärer Behandlung eines Aortenaneurysmas. Der Blutfluss im Aneurysmasack persistiert und es besteht weiterhin das Risiko einer Ruptur des Aneurysmas.

Endoleckagen können in seltenen Fällen auch erst Jahre nach der initialen erfolgreichen Versorgung eines Aneurysmas auftreten. Daher ist es erforderlich nach Einsetzen eines Aortenstents in regelmäßigen Abständen Kontrolluntersuchungen durchzuführen, um etwaige Probleme frühzeitig zu identifizieren.

Aufgrund der hohen Anzahl an durchgeführten endovaskulären Eingriffen an der Aorta steigt auch die Anzahl von Fällen mit Endoleaks oder anderweitigen Problemen im Bereich der eingebrachten Stentprothesen.

Sollten Endoleaks behandlungspflichtig sein, erfordert Ihre Behandlung, je nach Endoleak-Typ, spezialisierte – optimalerweise interdisziplinäre Teams – die über eine ausgeprägte Expertise in der notwendigen Diagnostik und Therapie verfügen.

Mittlerweile gibt es eine Reihe von etablierten Verfahren, um Endoleaks minimalinvasiv erfolgreich zu behandeln.

### Klassifikation

Endoleaks sind definiert als ein Blutfluss innerhalb des Aneurysmas zwischen der Schlagaderwand und dem eingesetzten Stentgraft. Die Blutzirkulation ist somit innerhalb des Aneurysmas trotz endovaskulärer Versorgung nicht vollständig ausgeschaltet. Der perfundierte (durchblutete) Raum innerhalb des Aneurysmasacks wird auch als „Nidus“ bezeichnet. Aktuell werden Endoleaks in fünf Typen eingeteilt, denen unterschiedliche Ursachen zugrundeliegen.

**Typ I:** Bei Typ I handelt es sich um die fehlende Abdichtung des Stentgrafts an seinem vorderen oder hinteren Ende. Diese Zonen werden auch als proximale Landungszone (dann besteht ein Typ IA Endoleak) oder distale Landezone (dann besteht ein Typ IB Endoleak) bezeichnet. Das Typ I Endoleak bedarf einer umgehenden Behandlung, da der Blutfluss den aneurysmatischen Gefäßabschnitt in der Regel mit hohem Druck weiter erreicht. Ferner kann es im Verlauf zu einer Erweiterung des Gefäßes kommen und das Abrutschen der Gefäßprothese kann begünstigt werden.

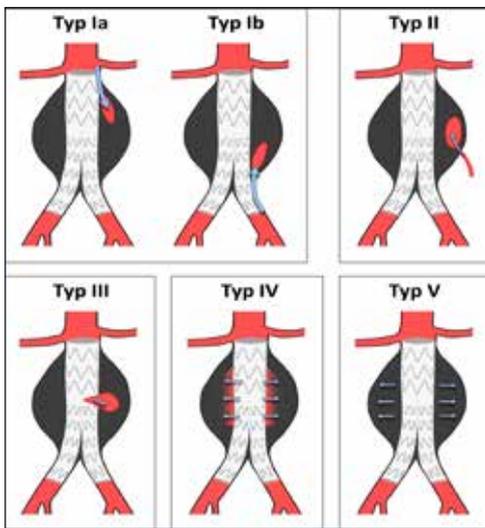
**Typ II:** Typ-II-Endoleaks entstehen durch eine Umkehr des Blutflusses in noch offenen Seitenästen der Aorta. Diese Seitenäste sorgen dann für eine Durchblutung des Aneurysmasacks. Kann nur eine zu- bzw. abführende Arterie identifiziert werden, handelt es sich um ein simples Typ-II-Endoleak (Typ IIA). Teilweise bilden sich auch Verbindungen zwi-



Florian Elger



Prof. Dr. med. René  
Müller-Wille



Endoleak Typen

schen mehreren verbliebenen Seitenästen, sodass ein Zu- und Abfluss aus dem Aneurysma entsteht oder sich sogar ein komplexes Netzwerk ausbildet (Typ IIB). Diese Endoleaks stellen eine der größten Herausforderungen für eine erfolgreiche Therapie dar.

**Typ III:** Typ-III-Endoleaks werden durch Diskonnektion (Auseinanderrutschen)

von Prothesenteilen oder durch Defekte des Stentgrafts (minor: kleiner als 2 cm, major: mindestens 2 cm) hervorgerufen.

**Typ IV:** Als Typ-IV-Endoleak wird eine vorübergehende und selbstlimitierende Porosität des Stentgraft-Materials bezeichnet (weniger als 30 Tage nach Platzierung). Dieses Problem trat vor allem bei älteren Stentgrafts auf und spielt bei den neueren Systemen keine Rolle mehr.

**Typ V:** Wird ein Aneurysma ohne Nachweis eines der oben genannten Endoleak-Typen im Verlauf größer, so besteht der Verdacht auf eine sogenannte „Endotension“. In diesem Fall soll es ohne Vorliegen eines Endoleaks zu einer Druckerhöhung im Aneurysma kommen. Es handelt sich um eine Ausschlussdiagnose. Viele Gefäßmediziner vermuten jedoch, dass es sich bei diesem Phänomen am ehesten um übersehene oder mit den aktuellen technischen Mitteln nicht eindeutige zu visualisierende Typ I-IV Endoleaks handelt.

## Diagnostik

Zu den gängigen diagnostischen Verfahren nach EVAR zählen die Computertomographie, der Ultraschall (ggf. CEUS = kontrastmittelverstärkter Ultraschall), die Magnetresonanztomographie - seltener die diagnostische Angiographie.

## Computertomographie (CT)

Die kontrastmittelgestützte CT ist fester Bestandteil der ersten Nachbeobachtungsphase nach EVAR und stellt den Goldstandard in der Diagnostik und Nachsorge von Aortenaneurysmen dar. Der Nachteil des Verfahrens ist die zum Teil hohe effektive Strahlendosis und die Verwendung von jodhaltigem Kontrastmittel. Durch moderne CT-Geräte, optimierte Einstellungen und spezielle Untersuchungsprotokolle wurden die Belastungen reduziert. Das Verfahren ist flächendeckend verfügbar. Die CT bietet auch bei schwierigen anatomischen Verhältnissen und bei komplexen Stentgrafts eine gute Aussagekraft.

## Sonographie

Die Ultraschalluntersuchung ist eine wichtige und nebenwirkungsarme diagnostische Maßnahme nach EVAR. Die Methode ist allgemein verfügbar, erfordert allerdings viel Erfahrung des Untersuchers und gute Schallbedingungen. Der Blutfluss innerhalb des Aneurysmas kann durch Untersuchungsmethoden wie der farbkodierten Duplexsonographie oder dem Power-Doppler sichtbar gemacht werden. Die diagnostische Genauigkeit kann mittels eines speziellen und gut verträglichen Ultraschallkontrastmittels noch erhöht werden. Die Struktur der Stents ist mit Ultraschall leider nicht sicher darzustellen, so-

dass in regelmäßigen Abständen zusätzliche Röntgen- oder CT-Untersuchungen sinnvoll sind.

## Magnetresonanztomographie (MRT)

Die MRT garantiert eine hohe Genauigkeit für die Diagnostik von Endoleaks. Allerdings zeigen die Ergebnisse häufig Artefakte und sind hinsichtlich der Ortsauflösung nicht mit einer CT vergleichbar. Auch andere Informationen, wie beispielsweise die Stentgraftstruktur und -Position, werden nur unzureichend abgebildet. Daher wird die CT in vielen Kliniken der MRT vorgezogen und diese nur für spezielle Fragestellungen oder im Langzeitverlauf bei ansonsten stabilen Befunden genutzt.

## Diagnostische Angiographie

Einige Endoleaks lassen sich erst mit Hilfe einer klassischen diagnostischen Angiographie zweifelsfrei klassifizieren. Als Beispiel sei hier die Differenzierung zwischen bestimmten Typ II und Typ III Endoleaks genannt. Da es sich um ein invasives Verfahren mit der Applikation von Röntgenstrahlung, Kontrastmittel und einer arteriellen Punktion handelt, kommt es nur in ausgesuchten Fällen als diagnostisches Mittel zur Anwendung.

## Therapie

Die Entscheidung, wann ein Endoleak zu behandeln ist, hängt sowohl vom Typ des Endoleaks als auch von einer möglichen Größenzunahme des Aneurysmas ab. Generell ist das Ziel der Behandlung den unerwünschten Blutfluss im aneurysmatischen Gebiet auszuschalten, entweder durch Abdichtung an den Stentenden oder durch Verschluss kleiner zuführender Arterien.

## Typ-I-Endoleak

Nach aktuellem Kenntnisstand wird die Therapie eines Typ-I-Endoleaks als obligatorisch empfohlen. Es wird allgemein davon ausgegangen, dass Typ-I-Endoleaks mit einer erhöhten Rupturgefahr sowie dem Risiko der Aneurysmavergrößerung und des Abrutschens oder der Verformung der Stenoprothese vergesellschaftet sind, da sie fast immer mit der Ausbreitung von systemischen Blutdrücken in den Aneurysmasack einhergehen. Die Therapie besteht in der Regel in einer proximalen (bei Typ IA) oder distalen Prothesenverlängerung (bei Typ IB). „Fenestrierte“ oder „gebranchte“ Prothesenkomponenten erlauben zudem die Verlängerung der Endoprothese nach proximal bei ungünstig kurzem Hals.

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Fixierung eines Aortenstents an der Aortenwand mit Hilfe von sogenannten Endoanchors. Dabei handelt es sich um Schrauben, welche minimalinvasiv eingebracht werden und mit welchen der Stent an der Aortenwand fixiert wird. Somit kann bei geeigneten Fällen eine zusätzliche Abdichtung des Stents in der Aorta erzielt werden.

Es gibt auch Fallberichte über die erfolgreiche Embolisation von Typ-I-Endoleaks mittels Flüssigembolisat.

## Typ-II-Endoleak

Typ II Endoleaks, die nach einer EVAR nachgewiesen werden, verschließen sich in den meisten Fällen spontan. Es gibt aber persistierende Typ-II Endoleaks, die im Laufe der Zeit zu einer Zunahme des Aneurysmas führen. Das kann mit einer Erhöhung der Rupturgefahr eines Aneurysmas einhergehen, ferner kann das Aneurysmawachstum zu einer Beeinträchtigung der Stabilität und Abdichtung der einge-

setzten Stents führen, sodass weitere Komplikationen drohen. Ein Typ-II Endoleak, das zu einer Vergrößerung des Aneurysmas führt, gilt üblicherweise als zu behandeln. Die minimalinvasive Therapie von Typ-II Endoleaks erfordert vom Operateur ausgewiesene Kenntnisse der anatomischen Strukturen und ein hohes Maß an technischen Fertigkeiten. Je nachdem, welche Gefäße an der Entstehung eines Typ-II Endoleaks beteiligt sind, können diese mit Hilfe von (Mikro)kathetern erreicht und verschlossen werden. Der Weg in den betroffenen Bereich kann über kleine arterielle Netzwerke erfolgen, was hohe Anforderungen an das anatomische Wissen und die handwerklichen Fähigkeiten des Behandlers stellt. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, sich auf direktem Weg an den vorhandenen Stents vorbeizuarbeiten, um in den Aneurysmasack zu gelangen. Dieses geht mit einem gewissen Risiko für eine Verletzung des Gefäßes oder einer Beschädigung des einliegenden Stents einher.

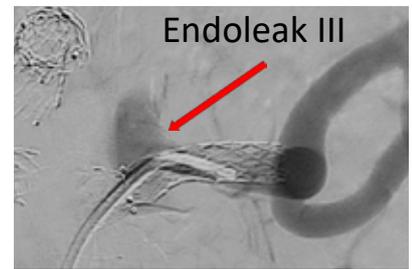
Zum Verschluss der ursächlichen Gefäße beim Typ II Endoleak stehen je nach Anwendungsgebiet verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung:

- 1) Flüssigembolisate: Flüssigembolisate können kleinste Gefäße bis auf die kapilläre Ebene vollständig verschließen. Über einen Katheter wird ein zäher flüssiger Kunststoff in den betroffenen Gefäßabschnitt oder den Aneurysmasack appliziert. Dieser härtet aus und verschließt das Endoleak. Ein typisches Präparat ist z. B. „Onyx“ (Medtronic), welches sich auch aus einer gewissen Distanz über einen Katheter in das Zielgefäß einschwämmen lässt und das in den meisten Fällen den Standard für eine Embolisation darstellt. Onyx ist gut steuerbar, fluoroskopisch sichtbar und ermöglicht eine permanente Okklusion. Andere Embolisate können z. B. aus klebstoffähnlichen Substanzen oder kleinen Partikeln bestehen, die in das Zielgebiet eingebracht werden und dort zu einem Gefäßverschluss führen.
- 2) Über einen Katheter werden kleine Metallspiralen mit einer sehr großen Oberfläche (Coils) oder kleine Verschlusskörper (Vascular-Plugs) in die zuführenden Gefäße oder den Aneurysmasack eingebracht und sorgen dort für einen Verschluss des Zielgefäßes oder für eine Thrombusbildung im Gefäß oder Aneurysma.
- 3) Es kann eine direkte Punktion des Aneurysmasacks im CT oder interventionell durch die Vena cava erfolgen. Dann kann z. B. ein Flüssigembolisat direkt in das Endoleak appliziert werden. Dieses Vorgehen sollte nur durch sehr erfahrene Spezialisten angewandt werden, da es nicht ohne Risiko ist.

Einige Typ II Endoleaks lassen sich präventiv vermeiden, wenn im Rahmen der initialen Versorgung eines Aneurysmas relevante Seitenäste der Aorta verschlossen werden.



Typ Ia Endoleak nach EVAR, versorgt mit 4-fach FEVAR



Typ-III Endoleak bei Stentbruch an der linken Nierenarterie

### Typ III Endoleak

Die selten auftretenden Typ-III-Endoleaks führen zu einem enormen Druckanstieg innerhalb des Aneurysmas und sollten daher immer behandelt werden. Die Therapie besteht in der Überbrückung des defekten oder dislozierten Stent-Abschnitts mittels eines weiteren Stentgrafts. In einigen Fällen kann das Endoleak nur durch eine offene Operation behoben werden.

### Typ IV Endoleak

Dieser Endoleak-Typ spielt heute keine relevante Rolle mehr; eine Therapie ist in der Regel auch nicht erforderlich.

### Typ V Endoleak

Ob dieser Endoleak Typ besteht, oder ob es sich um nicht entdeckte Endoleaktypen I bis III handelt wird immer wieder diskutiert. Sollte ein relevantes Aneurysmawachstum vorliegen, so muss eine Therapie in Erwägung gezogen werden. Zunächst sollten aber alle diagnostischen Möglichkeiten ausgeschöpft werden und der betroffene Patient sollte sich in einem spezialisierten interdisziplinären Zentrum vorstellen.

### Fazit

Die Nachsorge und eine potentielle Reparatur von aortalen Stentprothesen ist mit großen Herausforderungen verbunden. Aufgrund der in vielen Fällen komplexen Fragestellungen sollte eine Behandlung unbedingt in spezialisierten Zentren erfolgen, die über die notwendige Expertise und die erforderlichen technischen Voraussetzungen verfügen, wie z. B. moderne Hybrid-OPs oder Angiogsuiten, spezielle Ultraschalltechnik und moderne Schnittbild-diagnostik. Mit der entsprechenden Expertise können die meisten Endoleaks erfolgreich endovaskulär und minimalinvasiv behandelt werden.

Durch die sorgfältige Planung der initialen Versorgung eines Aortenaneurysmas können Spezialisten zudem im Vorfeld das Risiko für diverse Endoleaktypen deutlich reduzieren.

Literatur beim Verfasser

## Informationen

- **Florian Elger**  
Bereichsleiter Gefäßchirurgie  
Abteilung für Thorax-, Herz- und  
Gefäßchirurgie der Universitäts-  
medizin Göttingen
- **Prof. Dr. med. René Müller-Wille**  
Geschäftsführender Oberarzt  
Institut für Diagnostische und  
Interventionelle Radiologie der  
Universitätsmedizin Göttingen  
2. Vorsitzender der Deutschen  
interdisziplinäre Gesellschaft  
für Gefäßanomalien e.V.  
[www.diggefa.de](http://www.diggefa.de)  
UMG – Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
[www.thg.uni-goettingen.de](http://www.thg.uni-goettingen.de)  
[www.radiologie.umg.eu](http://www.radiologie.umg.eu)
- **Deutsche Gesellschaft für Gefäß-  
chirurgie und Gefäßmedizin  
Gesellschaft für operative, endo-  
vaskuläre und präventive Gefäß-  
medizin e.V.**  
Robert-Koch-Platz 9  
10115 Berlin  
[www.gefaesschirurgie.de](http://www.gefaesschirurgie.de)
- **Medtronic GmbH**  
Business Unit „Peripher Vascular“  
Earl-Bakken-Platz 1  
40670 Meerbusch  
[www.medtronic.com](http://www.medtronic.com)



# ELIDEL®

Pimecrolimus Creme 10mg/g

**ELIDEL® – für das leichte oder mittelschwere atopische Ekzem<sup>1,\*</sup>**

- Reduziert den Verbrauch topischer Kortikosteroide<sup>2</sup>
- Verlängert bei frühzeitiger Anwendung die schubfreie Phase<sup>1</sup>
- **First-Line-Therapie\*** in den sensiblen Hautarealen<sup>3</sup>

Falls Sie Fragen zu ELIDEL® haben, oder einen Außendienstbesuch wünschen, wählen Sie:  
**Hotline 0800-3 67 42 76**

## ELIDEL® PZN

ELIDEL® Creme 10 mg/g	15 g	<b>PZN 21 80 549</b>
N1 ELIDEL® Creme 10 mg/g	30 g	<b>PZN 21 80 555</b>
N3 ELIDEL® Creme 10 mg/g	100 g	<b>PZN 21 80 561</b>

**Elidel 10 mg/g Creme. Wirkst.:** Pimecrolimus. **Zusammens.:** 1 g Creme enthält 10 mg Pimecrolimus. **Sonst. Bestandt. m. bek. Wirk.:** 10 mg Benzylalkohol, 40 mg Cetylalkohol, 40 mg Stearylalkohol, und 50 mg Propylenglykol (E 1520) in 1 g Creme. **Sonst. Bestandt.:** Mittelkettige Triglyceride, Oleylalkohol, Hexadecan-1-ol, Glycerol(mono/di)spesifettsäureester, Natriumcetylstearylsulfat, Citronensäure, Natriumhydroxid, gereinigtes Wasser. **Anw.:** Behandlung von Patient ab 2 Jahren mit leichtem od. mittelschwerem atopischem Ekzem, wenn eine Behandl. m. topischen Kortikosteroiden nicht angebracht od. nicht möglich ist, z.B. bei Unverträglichkeit gg.über topischen Kortikosteroiden, mangelnder Wirksamkeit v. top. Kortikosteroiden, Anw. i. Gesicht u. Halsbereich, wo e. intermittierende Langzeit-Behandl. m. top. Kortikosteroiden nicht angebracht ist. **Gegenanz.:** Überempfindlichk. gg. d. Wirkstoff, andere Markolaktame od. e. d. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** **Aus klinischen Studien:** *Sehr häufig:* Brennen a. d. Applikat.-stelle. *Häufig:* Hautinfektionen (Follikulitis), Hautreaktionen a. d. Applikat.-stelle. *Gelegentl.:* Molluscum contagiosum, Furunkel, Impetigo, Herpes simplex, Herpes zoster, Herpes simplex dermatitis, Papillome d. Haut u. e. sich verschlechterndes Krankheitsbild, Reaktionen a. d. Applikat.-stelle (Hautausschlag, Schmerz, Parästhesie, Schuppenbildung, Austrocknung, Ödeme). *Selten:* Alkoholunverträglichkeit (i. d. meisten Fällen traten vorübergeh. Hautrötung, Exanthem, Brennen, Juckreiz od. Schwellung kurz nach d. Einnahme v. Alkohol auf), allergische Reaktionen (z.B. Ausschlag, Urtikaria, Angioödem), Hautverfärbungen. *Sehr selten:* Anaphylaktische Reaktionen (incl. schwere Formen). **Erfahrungen nach Markteinführung:** Es wurde über Fälle von Malignität berichtet, wie z. B. kutane und andere Lymphome sowie Hautkrebs. Bei der Anwendung nach Markteinführung und in klinischen Studien wurde über Fälle von Lymphadenopathie berichtet; ein kausaler Zusammenhang zur Elidel Behandlung konnte nicht festgestellt werden. **Warnhinweise:** **Nur zur äußerlichen Anwendung. Augenkontakt vermeiden. Enthält Propylenglycol, Cetylalkohol und Stearylalkohol. Packungsbeilage beachten. Stand: 10/2018. Verschreibungspflichtig. MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Benzstraße 1, D-61352 Bad Homburg**



<sup>1</sup> ELIDEL®-Fachinformation

<sup>2</sup> Luger T. Recommendations for pimecrolimus 1 % cream in the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: from medical needs to a new treatment algorithm. Eur J Dermatol 2013;23(6):758-66

<sup>3</sup> S2k-Leitlinie Neurodermitis (Nr. 0131027) DDG 2015

\* Wenn eine Behandlung mit topischen Kortikosteroiden nicht angebracht oder nicht möglich ist

